I630926

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I630926 B**

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：103114823 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 04 月 24 日

(51)Int. Cl.： *A61K9/14 (2006.01)* *A61K31/40 (2006.01)*

(30)優先權：2013/04/26 歐洲專利局 13165483.2

(71)申請人：吉斯藥品公司 (義大利) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)
義大利

(72)發明人：帕斯誇利 艾琳 PASQUALE, IRENE (IT)；卡薩加 安德烈亞 CASAZZA, ANDREA (IT)；桑德斯 馬克 SAUNDERS, MARK (IT)；羅西 艾琳娜 LOSI, ELENA (IT)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

(56)參考文獻：

WO 2009/074666A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 25 頁

(54)名稱

抗蕈毒鹼化合物粒徑之減縮

PARTICLE SIZE REDUCTION OF AN ANTIMUSCARINIC COMPOUND

(57)摘要

本發明係有關於製備甘羅溴銨(glycopyrronium)鹽之結晶性微粉化微粒之方法。該方法涉及將該藥物懸浮於水不相溶混之反溶劑內，該藥物於該反溶劑中具有極低或無溶解度，及將該懸浮液予以微粉化。結果所得藥物粒子就儲藏時的附聚及/或聚積而言為物理上安定。

The present invention relates to a process for preparing a crystalline micronised particulate of a glycopyrronium salt. The process involves suspending the drug in a water immiscible anti-solvent in which the drug has little or no solubility and micronizing the suspension. The resulting drug particles are physically stable with regard to agglomeration and/or aggregation on storage.

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

抗蕈毒鹼化合物粒徑之減縮
PARTICLE SIZE REDUCTION OF AN ANTIMUSCARINIC COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明係有關於一種用於製備抗蕈毒鹼藥物之微粉化粒子之方法。該等粒子係適用於醫藥配方之製備，較佳地呼吸道疾病之預防及/或治療用之乾粉配方之製備。

【先前技術】

【0002】 已知具有抗蕈毒鹼活性之水溶性第四銨化合物於儲藏期間易於不可逆地附聚；此點係歸因於鄰近微粒間晶體橋的形成，原因在於微粉化之後吸收水分，及隨後藉高能微粉化製程所生成的表面非晶形內容物再結晶化之故。此項問題影響了藥物之物理及化學安定性及其隨後用於配方之效能。

【0003】 甘羅溴銨(glycopyrronium)為多年來於商業上可得呈溴化物鹽的抗蕈毒鹼藥物。

【0004】 溴化甘羅溴銨具有兩個對掌中心，相對應於四種異構形式，包含兩對非對映異構物，亦即(3S,2'R)-、(3R,2'S)-、(3R,2'R)-、及(3S,2'S)-[(環戊基-羥基苯基乙醯基)氧基]-1,1-二甲基溴化吡咯啶鎓。市售溴化甘羅溴銨包含經純化的「蘇式(threo)」非對映異構物(3R,2'S)及(3S,2'R)，及於後文中表示為外消旋-溴化甘羅溴銨。

【0005】 但如同其它抗蕈毒鹼作用劑般，甘羅溴銨鹽具有顯著安定性問題，尤其恰在習知藉研磨之微粉化製程之後。

【0006】 實際上，溴化甘羅溴銨一旦微粉化之後具有不可逆地聚積及/或附聚的強力傾向，其嚴重地妨礙下游藥物的加工，特別地用於藉吸入投予能夠遞送良好的可呼吸分量之乾粉配方的製備。

【0007】 曾經提示多種方法以加工藥物以便改變藥物之某些物理化學性質。但該等方法中之多者涉及使用具有低藥理耐受性之溶劑，因此需嚴格地監控其殘量的存在。此外，此等溶劑中之多者為高度可燃性，使得大規模的商業製造變困難。其它已知之溶劑處理方法，包括該等使用極性溶劑、水、或水蒸氣之方法易於造成局部溶劑合過程，其隨後於乾燥或儲藏期間導致粒子生長或不可逆地附聚及聚積。

【0008】 此外，眾所周知目前技藝界現況之高能物理加工程序，諸如空氣噴射研磨、乾粉球磨、或高壓均化，係導致藥物結晶度的部分喪失。此等微粉化材料常接受微粉化後調理；例如，於升高之溫度及相對濕度下儲藏以便調理去除任何製程誘生的結構失序及/或非晶形內容物。

【0009】 舉例言之，WO 2009/074662揭示於升溫下(>40℃)及乾燥條件下調理後微粉化材料諸如甘羅溴銨鹽歷經不等時間週期，用以調理/再結晶製程誘生的結構失序及/或非晶形內容物，及於儲存時防止出現進一步不可逆性聚積。但將前述材料暴露於升高之相對濕度後微粉化條件下，係導致晶體橋之快速形成，及不可逆性粒子聚積/晶體生長，因此，此種後微粉化升溫調理對安定產品的維持上具有關鍵重要性。

【0010】 類似地，WO 2009/074666揭示一種製造水溶性藥物諸如甘羅溴銨鹽之微粉化活性粒子供用在經肺吸入之醫藥組成物之方法，該方法涉及於極性反溶劑，例如丙酮、乙醇或丙-1-醇內，高壓均化該

等粒子達成粒徑的縮減，及隨後於乾升溫下調理該微粉化材料，以達成就聚積/附聚或粒子生長方面而言為物理上安定的粉末。

【0011】 WO 2005/025536揭示一種製造複合活性粒子供用在經肺吸入之醫藥組成物之方法，該方法涉及噴射研磨活性粒子與某些添加材料以維持穩定及增進精細粒子分量及精細粒子劑量，甘羅溴銨被引用在其它活性成分中，但該等添加物若不需要時其去除困難且費時。

【0012】 有鑑於此等考量，提出一種非常有利的製備甘羅溴銨鹽之微粉化粒子之方法，該等微粉化粒子為物理上安定且無需進一步處理以避免聚積體的形成。

【0013】 該問題係藉本發明之方法而予解決。

【發明內容】

【0014】 於一第一態樣中，本發明係有關於一種用於製備甘羅溴銨(glycopyrronium)之醫藥學上可接受之鹽之微粉化粒子之方法，該方法包含下列步驟：

於選擇性地含有研磨介質的一濕磨裝置之微粉化腔室內，進給水不相溶混之烴或其衍生物，其於室溫及室壓下為液體，也具有低於15之介電常數及1.3至2克/立方厘米之密度(反溶劑)；

將該甘羅溴銨鹽之粒子懸浮於該反溶劑中；

於等於或低於200 kPa之壓力下微粉化該等懸浮粒子；

選擇性地，乾燥所得的微粉化粒子；

藉此至少90%之該等粒子具有小於10微米之直徑。

【0015】 本發明之方法係於無任何用作為安定劑之添加物存在下進行。

【0016】 於一第二態樣中，本發明係有關於一種用於製備一吸入

用配方之方法，包含混合前述微粉化粒子與一或多個推進劑或載劑之步驟。

【0017】 於一第三態樣中，本發明係有關於可藉前述方法獲得之具有0.5-1.5之內聚-黏合平衡(CAB)值之甘羅溴銨之醫藥學上可接受之鹽之物理安定微粉化結晶粒子。

【0018】 於一第四態樣中，本發明係有關於一種包含前述微粉化粒子之吸入用配方。

【0019】 於一第五態樣中，本發明係有關於一種經填充前述配方之吸入器。

【圖式簡單說明】

【0020】 無

【實施方式】

定義

【0021】 「微粉化」一詞係指減縮固體材料之粒子的平均直徑之過程。通常，微粉化一詞係用在當所製造的粒子直徑只有數微米時。傳統微粉化技術係基於使用摩擦以減縮粒徑。此等方法包括研磨及碾磨。粒徑的減縮也可因碰撞及衝擊結果發生。

【0022】 動詞「附聚」表示聚集或組合在一起。剛微粉化的藥物傾向於呈細粉形式，其易於隨著時間之經過而自動聚結而形成該藥物的團聚體。此等團聚體類似較不精細的或甚至粗大的粉末。

【0023】 動詞「聚積」表示特別於水分之存在下，形成質塊或簇狀物。特別於水分之存在下儲藏時，微粉化藥物之聚積體易於形成粗粉、簇集或甚至實質上唯一的藥物團塊。

【0024】 於配方中之藥物聚積體的存在可根據已知方法，藉裝配

有顯微鏡的近紅外線分光光度計檢測。

【0025】「物理安定」一詞表示於儲藏時，並無藥物粒子之粒子生長或聚積現象。

【0026】藥物粒子之大小及其聚積可根據熟諳技藝人士已知方法決定。

【0027】可使用之一種特定裝置為Sympatec乾分散體尺寸分析儀。

【0028】「化學安定」一詞表示於儲藏時，藥物符合EMEA指南CPMP/QWP/122/02有關「既有活性物質及相關成品之安定性測試」的要求。

【0029】「反溶劑」一詞表示對該藥物具有極低或無溶劑合能力的液體。依據已知方法測定之藥物於反溶劑之溶解度須低於約1毫克/毫升。較佳地，藥物之溶解度須低於約100微克/毫升。更佳地，藥物之溶解度須低於約10微克/毫升。

【0030】「水不相溶混」一詞表示能夠溶解於該反溶劑內之水少於100 ppm，及較佳地少於10 ppm。殘水量可根據已知方法諸如Karl-Fischer測定。

【0031】「調理」一詞表示置於一適當容器內的粉末暴露於一經控制之溫度與相對濕度的組合條件下。

【0032】「安定劑」一詞係指用以穩定化藥物以減少或防止藥物聚積或附聚的作用劑。安定劑通常減少粒子間之內聚，且防止細小粒子變成彼此附著。安定劑包括金屬硬脂酸鹽諸如硬脂酸鎂及硬脂酸鈣、離子性及非離子性界面活性劑、及聚合物諸如纖維素醚類、PVP或PVA。

【0033】 「粒徑」為粒子直徑之高斯分布。

【0034】 該粒徑可使用適當已知儀器諸如Malvern裝置，藉雷射繞射測量容積直徑而予量化。

【0035】 容積直徑(VD)係藉粒子密度而與質量直徑(MD)相關(假設粒子具有與大小獨立無關的密度)。

【0036】 粒徑係以容積直徑表示，及粒徑分布係以d(v0.5)表示，其相當於50%體積比粒子之直徑，也以d(v0.9)及d(v0.1)表示，其分別地表示試樣的90%粒子及10%粒子具有較低容積直徑之值。

【0037】 於噴霧時，粒徑係表示為質量空氣動力學直徑(MAD)，及粒徑分布係表示為質量中數空氣動力學直徑(MMAD)。MAD係指輸送粒子懸浮於氣流之能力。MMAD相對應於50%重量比粒子的質量空氣動力學直徑。

【0038】 「良好流動性」一詞係指一種配方其於製造過程中容易處理且能夠確保準確地且可再現地遞送治療上有效劑量。

【0039】 流動特性可藉不同測試評估，諸如靜止角、Carr指數、Hausner比、或流經一孔口之流速。

【0040】 「良好均質性」一詞係指一種配方其中當混合時活性成分之分布均勻度，以變異係數(CV)表示又稱相對標準差(RSD)，係等於或小於5.0%。

【0041】 「可呼吸分量」一詞係指將到達病人深部肺臟的活性粒子百分比之指數。

【0042】 可呼吸分量，又名細小粒子分量係根據常用藥典中報告之程序，使用適當的試管試驗裝置評估，諸如多階段式串級衝擊器、多階段式液體撞擊器(MLSI)或下一代衝擊器(NGI)。

【0043】 可呼吸分量，又稱細小粒子分量(FPF)係根據常用藥典中報告之程序，特別歐洲藥典(Eur. Ph.)7.3，第7版，使用適當的試管試驗裝置評估，諸如Andersen串級衝擊器(ACI)、多階段式液體撞擊器(MLSI)或下一代衝擊器(NGI)，較佳藉ACI。可呼吸分量係藉細小粒子質量(前名細小粒子劑量)與所遞送劑量間之百分比例計算。

【0044】 遞送的劑量係從裝置內之累進沈積計算，而精細粒子質量係從具有直徑<5.0微米之粒子沈積計算。

【0045】 壓力值係以千帕斯卡(kPa)表示，相當於1000帕(Pa)。也採用其它單位諸如巴(10^5帕)、mmHg、mmH_2O及atm。

發明之詳細說明

【0046】 本發明係有關於一種甘羅溴銨醫藥上可接受之鹽之微粉化粒子之製備方法。

【0047】 發現藉根據後文揭示之條件操作，獲得物理上安定粉末，其避開通常造成習知配方處理困難之所有後粉化的物理化學問題，特別係藉吸入投藥之乾粉配方的製造。

【0048】 特別發現藉本發明方法獲得的藥物粒子安定，使得其具有抗附聚及/或抗聚積性質。換言之，所得乾微粉化材料之附聚及/或聚積後加工趨勢被減至最低或完全避免。

【0049】 該等藥物粒子也顯示良好的流動性質。此外，藥物粒子實質上不含非晶形成分。

【0050】 更出乎意外地，此等性質並未經進一步添加安定劑且未於升溫下進行藉由繁瑣耗時的後微粉化調理步驟而獲得。

【0051】 甚至更出乎意外地，發現藉由根據本發明方法之條件操作，在未經使用任何賦形劑諸如前述安定劑下而獲得均勻懸浮液。因

此，藥物之微粉化係於無任何額外賦形劑之存在下進行。

【0052】 如此使得本發明方法之進行更為簡單。

【0053】 優異地可使用甘羅溴銨之任一種有機或無機醫藥上可接受之鹽。有機鹽可包含例如甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽及苯甲酸鹽；而無機鹽可包括但非僅限於氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、磷酸鹽、硝酸鹽及硫酸鹽。

【0054】 較佳地，所使用之無機鹽係選自於由氟化物、氯化物、溴化物、及碘化物所組成之組群，較佳地為氯化物或溴化物，又更佳地為溴化物。

【0055】 於實施本發明中，甘羅溴銨可以純質對映異構物或純質非對映異構物或其任一項組合之形式使用。較佳地，使用(3S,2'R),(3R,2'S)-3-[(環戊基羥基苯基乙醯基)氧基]-1,1-二甲基溴化吡咯啶鎓外消旋混合物，又稱外消旋-溴化甘羅溴銨。

【0056】 較佳地，微粉化係於無水共存之下進行。因此反溶劑須為水不相溶混且不含有溶解的水。

【0057】 優異地，水不相溶混反溶劑可為烴或其衍生物，反溶劑於室溫及室壓(約20℃及約1 atm)為液體，也具有低於15之介電常數及1.3至2克/立方厘米之密度。於本發明之較佳具體例中，密度為1.4至2克/立方厘米。熟諳技藝人士方便根據已知方法決定反溶劑之介電常數及密度。

【0058】 實際上出乎意外地發現當使用先前用於藉高壓均化減縮粒徑的反溶劑未能滿足前述特性，例如丙酮、乙醇或丙-1-醇，而與於低溫乾燥期間是否出現粒子聚積無關。

【0059】 於某些具體例中，反溶劑為正烷或鹵烷，其於室溫及室壓為液體。適當烷包括正戊烷(C_5H_{12})至n-$C_{17}H_{36}$，其於室溫及室壓皆為液體。較佳烷包括正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、正壬烷及正癸烷。於若干具體例中，正烷可為正戊烷、正己烷、正庚烷、或正辛烷。於特定具體例中，烷為正庚烷。合宜鹵烷為二氯甲烷。

【0060】 於其它具體例中，反溶液為氟烷或氫氟烷。合宜氟烷及氫氟烷包括全氟戊烷、全氟己烷、全氟庚烷、全氟辛烷、全氟壬烷、全氟癸烷及其異構物之任一種混合物及任何氫化取代衍生物諸如2H,3H-十氟戊烷。

【0061】 較佳地，反溶劑係選自於由全氟庚烷或其異構物之任一種混合物、全氟癸烷及十氟戊烷所組成之組群。

【0062】 根據步驟(ii)，甘羅溴銨鹽粒子懸浮於水不相溶混反溶劑內而獲得懸浮液。

【0063】 該等粒子可為粗粒形式，或另外可具有預先減縮的粒徑。優異地該等粒子通常為結晶性，因而原子或分子係以規則週期性方式排列。但結晶性藥物可能含有某些非晶形區域。較佳地，藥物具有根據已知方法測定為等於或高於90%，更佳地高於95%，更佳地高於98%之結晶度。

【0064】 藥物可以1:200 w/v至200:1 w/v之藥物/反溶劑比懸浮於所選的反溶劑內。較佳地，藥物/反溶劑之比為1:1 w/v至200:1 w/v，更佳地為50:1 w/v至150:1 w/v。較佳地，藥物/反溶劑之比可為100:1 w/v。

【0065】 然後此種懸浮液經處理以減縮藥物粒徑。未添加安定劑或任何其它賦形劑至該懸浮液，原因在於無須添加安定劑或賦形劑以獲得安定產物。

【0066】 因此於較佳具體例中，主要由甘羅溴銨鹽懸浮於水不相溶混反溶劑所組成之懸浮液係經微粉化。如此允許製造不含其它物質的純藥物產物。

【0067】 微粉化設備為眾所周知，包括多種碾磨機器及研磨機器。例如，適用於使用反溶劑之濕研磨的適當研磨機器包括衝擊磨機，諸如球磨機及行星磨機。優異地，微粉化設備設有於適當速度操作的轉子或轉盤。

【0068】 於較佳具體例中，甘羅溴銨鹽係使用行星磨機PULVERISETTE (Fritsch，德國)或DM100微粉磨機(Dena Technology Ltd，英國)進行濕球磨。其它適當微粉化設備包括水平珠磨機，例如DYNO®-MILL (Glen Mills Inc，美國紐澤西州)；轉子-定子均化器，例如Polytron (Glen Mills Inc，美國紐澤西州)，或可得自澳洲Silverson及德國Heidolph儀器公司；其它適合使用之設備為環形間隙珠磨機例如Stirrer Bead CoBall®-Mill，MS型(FrymaKoruma，德國)。

【0069】 較佳地，甘羅溴銨鹽係於WO 2007/020407之研磨裝置加工處理，該案爰引於此並融入本說明書之揭示。

【0070】 該種研磨設備包含徑向對稱之套筒，具有軸向通道有一個上游入口及一個下游出口，或反之亦然；位在該套筒內部之徑向對稱轉子，轉子及套筒中之一者可相對於彼此旋轉，該轉子之直徑係小於在各個軸向位置套筒之直徑以在轉子與套筒間界定環形通道。轉子與套筒表面中之一者或二者具有適用以增加粒子從入口至出口之流體流所遭遇的表面積之增加。

【0071】 優異地於該等裝置中，甘羅溴銨鹽粒子係通過減縮腔室歷經2-10個處理週期重新循環。

【0072】 於微粉化中，某些技術涉及使用碾磨或研磨介質以輔助減縮藥物粒徑。於本發明方法中，使用具有相同或相異尺寸之此等介質且當進行微粉化期間係存在於藥物懸浮液內。

【0073】 碾磨介質可選自於由選自於下列所組成之組群中之材料所形成的碾磨珠粒或研磨珠粒：聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚醯胺、聚碳酸酯、聚胺基甲酸酯、鈉鈣玻璃、塊滑石、ZirTA-NOR (氧化鋯粗化氧化鋁)、氧化鋯矽酸鹽、氧化鋯二氧化矽、高密度氧化鋯二氧化矽、粗化氧化鋯二氧化矽、鎂安定化氧化鋯氧化物、鈰安定化氧化鋯氧化物、釔安定化氧化鋯氧化物、碳化鎢、氮化矽或碳化矽。於若干實施例中，碾磨介質為氧化鋯研磨珠粒。用於加工，研磨介質粒子直徑係小於25毫米，更佳小於10毫米，理想上小於5毫米。

【0074】 微粉化步驟須於等於或低於200 kPa之壓力進行。

【0075】 若干微粉化技術使用高壓以減縮藥物粒子尺寸。例如，500巴至2000巴間之壓力常用於均化器。出乎意外地發現於本發明中無須使用升壓。較佳地，藥物之微粉化係於50 kPa至約200 kPa間之壓力進行。更佳地，使用50 kPa至150 kPa之壓力。又更佳地，於80 kPa至120 kPa之壓力進行藥物之微粉化。

【0076】 適合用於微粉化懸浮液之條件須隨設備及加工反溶劑而改變。通常，當使用設有轉盤/轉子之設備時，轉盤/轉子微粉化懸浮液之速度為約50 rpm至約500 rpm，較佳約100 rpm至約400 rpm，更佳約150 rpm至約300 rpm。當反溶劑為2H,3H-十氟戊烷時，處理懸浮液之轉盤/轉子速度可為100 rpm至300 rpm。懸浮液之均化溫度將隨相關藥物及反溶劑改變。通常，懸浮液之均化溫度係低於反溶劑之沸點。優

異地，微粉化步驟係於0℃至40℃，更佳地5℃至約35℃之溫度進行。較佳地，懸浮藥物係於10℃至30℃，及更佳地10℃至25℃之溫度微粉化。

【0077】 於較佳具體例中，微粉化步驟係於周圍溫度(20±2℃)進行。

【0078】 微粉化懸浮藥物粒子之適當時間將取決於相關反溶劑及碾磨介質而改變。通常懸浮藥物粒子處理1分鐘至300分鐘，較佳15分鐘至240分鐘，更佳15分鐘至90分鐘。當反溶劑為2H,3H-十氟戊烷及碾磨介質為1毫米直徑之氧化鋯球粒時，懸浮液係以200 rpm之速度較佳地處理30至90分鐘，更佳地處理60分鐘。

【0079】 於若干具體例中，第一反溶劑可用於微粉化製程，及第二反溶劑可選擇性地用以洗滌經微粉化之藥物粒子。就此方面而言，製程進一步包含洗滌步驟，於該步驟中使用第二反溶劑以洗滌已微粉化之藥物粒子。較佳地，用於洗滌步驟之第二反溶劑具有相當高蒸氣壓，使得可於相對低溫例如低於35℃乾燥期間去除第二反溶劑。換言之，第二反溶劑須為相當揮發性，使得可於相對低溫(例如低於35℃)於乾燥期間去除。

【0080】 優異地，第二反溶劑之蒸氣壓係高於5 kPa。更優異地，第二反溶劑之蒸氣壓係高於10 kPa。較佳地，第二反溶劑之蒸氣壓係高於20 kPa。更佳地，第二反溶劑之蒸氣壓係高於30 kPa。又更佳地，第二反溶劑之蒸氣壓係高於40 kPa。於某些具體例中，第二反溶劑之蒸氣壓可高於50 kPa。於其它具體例中，第二反溶劑之蒸氣壓可高於60 kPa，較佳地高於70 kPa。此等蒸氣壓係根據已知方法於20℃於1 atm測量。

【0081】 於若干具體例中，第二反溶劑具有低於100℃之沸點。優異地，第二反溶劑具有低於90℃之沸點，更優異地低於80℃之沸點。較佳地，第二反溶劑具有低於70℃之沸點，更佳地低於60℃之沸點，更佳地低於50℃之沸點。於某些具體例中，第二反溶劑具有低於40℃之沸點，較佳地低於35℃之沸點，更佳地低於30℃之沸點。此等沸點係根據已知方法測定。

【0082】 具有相對高蒸氣壓及/或低沸點允許藥物粒子於較低溫(例如低於35℃)乾燥。針對洗滌步驟為較佳之特定反溶劑為十氟戊烷及戊烷。

【0083】 替代使用第二反溶劑來洗滌微粉化藥物粒子，其中水溶性藥物經微粉化之第一反溶劑可具有前文對第二反溶劑所描述之性質。因此於若干具體例中，第一反溶劑可具有相對高蒸氣壓使其於相對低溫(例如低於35℃)乾燥期間被去除。較佳蒸氣壓係如前文對第二反溶劑所述。又，第一反溶劑可具有較低沸點，例如低於100℃。較佳沸點係如前文對第二反溶劑所述。

【0084】 該方法較佳涉及乾燥微粉化藥物粒子以去除任何殘餘反溶劑之步驟。較佳地，藥物粒子係於低於40℃，較佳地低於35℃，更佳地低於30℃，及甚至更佳地低於25℃之溫度乾燥以去除任何殘餘反溶劑。此點可使用任一種已知之乾燥方法例如真空乾燥、噴乾或超臨界流體乾燥完成。較佳地，藥物粒子係經噴乾或真空乾燥。

【0085】 已乾燥之藥物粒子較佳經過篩，例如通過100微米網眼篩過篩分離任何殘餘研磨介質，及收集所得藥物材料細粉。

【0086】 於特定具體例中，若該反溶劑適合用於藥物目的，則所得懸浮液可就此使用或進一步加工而無須乾燥。

【0087】 於收集後，所得甘露溴銨鹽粒子為實質上結晶性。較佳地，該等粒子根據已知方法於全體粉末測定具有等於或高於90%之結晶度，或更佳地等於或高於95%之結晶度，最佳地高於98%之結晶度。

【0088】 於藉機械研磨減縮活性醫藥成分之粒徑期間，所生成之大部分機械能轉移至加工固體且以晶格缺陷形式儲存。藉此方式，已加工之固體系統獲得活化態，因此係描述為「機械活化」。該方法可誘生結構失序，不均勻分布於粉末質量內部，反而係聚集在已經暴露於加工應力的表面上，導致粒子表面產生失序區域或非晶形區域。結果影響材料於儲藏期間之物理性質，又轉而造成流動性質的改變及噴霧期間細小藥物粒子遞送的改變。測量活性成分粒子之力量平衡及安定性之辦法係藉內聚-黏合平衡(CAB)分析。該辦法測量活性成分粒子交互作用力，活性成分粒子根據Begat P 等人 Pharm Res 2004, 21(9), 1591-1597揭示之方法安裝於載劑基板之明確界定的結晶性表面上的AFM探針上。從探針交互作用次數所生成之CAB作圖，能直接量化予以載劑為主之配方中活性成分粒子之特性內聚/黏合比。

【0089】 優異地，藉本發明方法所得甘羅溴銨鹽粒子具有0.5-1.5，更優異地0.7-1.3，較佳0.8-1.2之內聚-黏合平衡(CAB)值。

【0090】 至少90%所得甘羅溴銨鹽粒子[d(v0.9)]須具有小於10微米，優異地小於9微米，較佳小於8微米，更佳小於7微米之直徑。於較佳具體例中，至少90%所得粒子具有等於或低於6微米之直徑。較佳地d(v0.5)包含1微米至4.5微米，較佳地2微米至4微米。

【0091】 於本文中，粒徑係如基於適當裝置諸如Malvern裝置之使用根據已知方法諸如雷射繞射測量為容積直徑。

【0092】 通常，此種尺寸之藥物粒子適合藉吸入投予。實際上具

有大於約10微米之粒徑之粒子可能撞擊喉壁，通常無法到達肺臟。

【0093】 優異地，所得粒子當乾燥及過篩時，其比表面積包含3至8平方米/克，優異地3至7平方米/克，較佳3至6平方米/克。比表面積係藉Brunauer-Emmett-Teller (BET)氮氣吸附法根據已知程序測定。

【0094】 優異地，使用根據本發明方法獲得之微粉化藥物粒子可於周圍條件(22±2℃及60%相對濕度)物理及化學安定至少一個月。較佳地，該微粉化粒子於相同周圍條件下可安定至少6個月。更佳地，該等粒子於40℃及75%相對濕度可安定至少1個月，甚至更佳地安定6個月。

【0095】 物理安定性係使用Sympatec乾燥分散粒徑分析儀測量，而化學安定性係根據已知方法諸如HPLC測定。

【0096】 另外，物理安定性可根據已知方法藉吸附分析BET表面測量分析藥物粒子之比表面積測定。

【0097】 於此種情況下，於周圍條件(22±2℃及60%相對濕度)儲存時經1個月後，較佳地經6個月後，藥物粒子之比表面積須顯著減縮。較佳地，於相同周圍條件下儲存1個月後，較佳地6個月後藥物粒子之比表面積減縮小於1平方米/克，更佳地小於0.5平方米/克及又更佳地小於0.2平方米/克。

【0098】 根據本發明方法獲得之甘羅溴銨鹽粒子之附聚傾向減低，如此提供實質上安定之固體散裝藥物，有助於進一步加工亦即混合推進劑或載劑粒子，如此提供具有良好均勻度之配方。

【0099】 因此，本發明也涵蓋前述微粉化粒子於加壓液化推進劑之懸浮液形式的可吸入性加壓配方，較佳為選自於由1,1,1,2-四氟乙烷(HFA134a)、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA227)及其任一種混合物所組成之組群中之氫氟烷(HFA)推進劑。

【0100】 此外，本發明涵蓋吸入性乾粉配方包含前述微粉化粒子混合生理上可接受之藥理惰性固體載劑粒子，諸如乳糖，較佳為α-乳糖一水合物，及選擇性地額外添加劑諸如硬脂酸鎂。

【0101】 該等配方可藉適當裝置投予，諸如加壓定量劑量吸入器(pMDI)或乾粉吸入器(DPI)。

【0102】 可使用本發明方法獲得之微粉化粒子可用於廣泛之多種病況之預防目的或用於症狀緩解包括：呼吸病症諸如慢性阻塞性肺病(COPD)及各種型別的氣喘。本發明產物對其有益的其它呼吸道病症係以發炎且存在有黏液導致周邊呼吸道阻塞為特徵，諸如慢性阻塞性細支氣管炎、慢性支氣管炎、肺氣腫、急性肺損傷(ALI)、囊性纖維化、鼻炎、及成人呼吸窘迫症候群或呼吸窘迫症候群(ARDS)。

【0103】 此外，該等粒子可用於治療平滑肌病症諸如尿失禁及腸躁症；皮膚疾病諸如乾癬；多汗及流涎；及胃腸潰瘍。

【0104】 本發明進一步於下列實施例中詳細說明。

[實施例]

實施例1.於2H,3H-十氟戊烷使用濕珠磨製備外消旋-溴化甘羅溴銨之微粉化粉末

【0105】 粗大外消旋-溴化甘羅溴銨係懸浮於2H,3H-十氟戊烷作為反溶劑(100:1比w/v)，於其中添加氧化鋯研磨介質獲得1:40 w/w藥物/研磨介質比。然後所得懸浮液載入於WO 2007/020407揭示之行星研磨裝置內，使用200 rpm轉子速度及60分鐘處理時間於1巴(100 kPa)之周圍溫度及壓力下處理試樣。至於後處理，所得懸浮液通過尼龍過濾器去除粗大研磨介質，所得液體配送入金屬托盤內製造精細床。然後任由溶劑於周圍溫度下揮發4至6小時留下精細流動性粉末，隨後通過100

微米篩來分散粗大附聚體。然後所得材料使用後文描述之分析試驗測試其物理形式的完整性。

實施例2.外消旋-溴化甘羅溴銨粉末材料之分析

【0106】 藉掃描電子顯微術(SEM)檢查顯示粗大外消旋-溴化甘羅溴銨呈30微米至100微米之不規則晶體。於均化步驟期間產品品質及粒徑於徑向改變，甘羅溴銨之型態從大型不規則大小結晶改變成具有平均粒徑顯著小於5微米之更緊密之小片狀粒子。於微粉化及乾燥後，藉雷射光繞射進行粒徑分析再度顯示微粉化過程成功，使用Sympatec乾分散粒徑分析儀測定具有1.85微米之d(v0.5)。

【0107】 藉BET氮氣吸附方法分析決定經乾燥及過篩粒子之比表面積(SSA)為約4.3平方米/克。使用X光粉末繞射分析(XPRD)及DSC進行終產物分析，顯示比起初始粗糙之藥物，結晶性及多晶形程度並無任何改變。

【0108】 於周圍條件(22±2℃及60%相對濕度)儲藏時就粒徑分布(PSD)、XPRD、及SSA之結果報告於表1(w=週；m=月)。

表1

時間	PSD			XRD	BET SSA (m^2/g)
	d(v0.1)	d(v0.5)	d(v0.9)		
0	0.71	1.85	4.77	結晶性	4.326
1W	0.72	1.92	5.03	---	4.198
2W	0.72	1.88	4.95	---	4.210
4W	0.72	1.93	4.97	結晶性	4.086
3M	0.75	2.07	5.26		4.00

【0109】 特別，結果指示於儲藏時，粒徑並無顯著改變，變異度係維持於所決定的實驗誤差以內。

實施例3.乾粉配方之製備其中活性成分為外消旋-溴化甘羅溴銨

【0110】 呈98:2%重量比之α-乳糖一水合物SpheroLac 100

(Meggle)及硬脂酸鎂於噴射磨機裝置內共同研磨(後文稱作為預-摻合物)。然後此種預摻合物於Turbula混合機內於32 rpm與α-乳糖一水合物CapsuLac (212-355微米)混合4小時(後文稱作為載劑)。如實施例1所得微粉化外消旋-溴化甘羅溴銨添加至載劑內及於Turbula混合機內於32 rpm混合2小時獲得12.5微克活性成分對10毫克載劑之比(摻合物A)。

【0111】 第二配方係藉使用於22±2℃及60%相對濕度儲藏3個月後之微粉化外消旋-溴化甘羅溴銨，根據相同程序製備(摻合物B)。

【0112】 所製備之配方評估是否具有滿意的散裝粉末內容物均勻度(RSD小於5%)。

【0113】 吸入用粉末含量係載荷於多劑量乾粉吸入器(NEXThaler®-Chiesi Farmaceutici SpA，義大利)。粒徑分布之氣體動力學評估係藉使用下一代衝擊器(NGI)遵照歐洲藥典(歐洲藥典第7版：278-82)詳細說明之程序獲得。於57升/分鐘之操作流速下收集三個連續劑量。藉調整關鍵流量閥，確保經常性維持關鍵流動條件獲得所要求之流速。於所要求之致動後，沈積於衝擊器不同平台上的粉末使用40:60 (v/v)水：甲醇混合物回收，然後藉高效液相層析術(HPLC)量化。藉使用CITDAS (Copley吸入器資料分析軟體)進行氣體動力學沈積參數之計算，亦即細粒質量(FPM)、細粒分量(FPF)、及質量中數氣體動力學直徑(MMAD)。

【0114】 遞送劑量(DD)之決定係藉單次致動收集於劑量單位取樣裝置(歐洲藥典第7版:3825-3829)及使用NGI分析所使用的相同HPLC方法分析獲得。

【0115】 以噴霧劑效能表示，摻合物A及摻合物B之結果報告於表2。

表2.噴霧劑效能

摻合物	遞送劑量(μg)	細粒質量(μg)	細粒分量(%)	MMAD(μm)
A	9.9	7.0	61.3	1.84
B	11.6	6.5	55.9	1.59

【0116】 於22±2℃及60%相對濕度儲存4.5個月後於摻合物A上重新評估噴霧劑效能。資料摘述於表3。

表3.摻合物A於22±2℃及60%相對濕度儲藏4.5個月後之噴霧劑效能

摻合物	遞送劑量(μg)	細粒質量(μg)	細粒分量(%)	MMAD(μm)
A	11.6	6.3	54.7	1.61

【0117】 使用如實施例1所得之以外消旋-溴化甘羅溴銨獲得的配方也於3個月微粉化製程後及於摻合物製備4.5個月後顯示遞送劑量之一致性及極佳噴霧劑效能以及具有約60% 細粒分量(FPF)。

實施例4.於二氯甲烷使用濕珠磨製備外消旋-溴化甘羅溴銨之微粉化粉末

【0118】 粗大外消旋-溴化甘羅溴銨懸浮於二氯甲烷作為反溶劑(100:1比w/v)，於其中添加氧化鋯研磨介質獲得1:40 w/w藥物/研磨介質比。然後所得懸浮液載入於WO 2007/020407揭示之行星研磨裝置內，使用60分鐘處理時間於1巴(100 kPa)之周圍溫度及壓力下處理試樣。至於後處理，所得懸浮液通過尼龍過濾器去除粗大研磨介質，所得液體配送入金屬托盤內製造精細床。然後任由溶劑於周圍溫度下揮發4至6小時留下精細流動性粉末，隨後通過100微米篩來分散粗大附聚體。

【0119】 於微粉化及乾燥後，藉雷射光繞射進行粒徑分析顯示使用Sympatec乾分散粒徑分析微粉化過程成功，具有2.06微米之d(v0.5)。

【0120】 當使用DVS分析終產物時，比較初始粗大藥物，結晶程度或非晶形形式並未觀察得任何改變。

【0121】 結果以粒徑分布(PSD)報告於表4。

表4

時間	PSD		
	d(v0.1)	d(v0.5)	d(v0.9)
0	0.80	2.06	6.46

【0122】 配方(摻合物C)係根據實施例3描述之相同程序製備。結果以噴霧劑效能報告於表5，顯示針對其中活性成分懸浮於二氯甲烷作為反溶劑之配方也可獲得遞送劑量之一致性及極佳噴霧劑效能(FPF 66%)。

表5.噴霧劑效能

摻合物	遞送劑量(μg)	細粒質量(μg)	細粒分量(%)	MMAD(μm)
C	9.87	6.5	66.0	1.63

實施例5.於全氟庚烷使用濕珠磨製備外消旋-溴化甘羅溴銨之微粉化粉末

【0123】 粗大外消旋-溴化甘羅溴銨使用實施例1及4揭示之相同程序懸浮於全氟庚烷之異構物混合物。於處理時間45分鐘後，使用Sympatec乾分散粒徑分析儀測量微粉化材料之粒徑。結果以粒徑分布(PSD)報告於表6。

表6

時間	PSD		
	d(v0.1)	d(v0.5)	d(v0.9)
0	0.66	1.70	4.31

【0124】 配方(摻合物D)係根據表3報告之相同程序製備。噴霧劑效能摘述於表7。

表7. 噴霧劑效能

摻合物	遞送劑量(μg)	細粒質量(μg)	細粒分量(%)	MMAD(μm)
D	9.8	5.7	57.2	1.58

【0125】 使用全氟庚烷作為反溶劑之甘羅溴銨鹽之粒徑減縮證

明使用物理性質安定製造粒子可成功地減縮粒徑。

比較例.於丙酮使用濕珠磨製備外消旋-溴化甘羅溴銨之微粉化粉末

【0126】 粗大外消旋-溴化甘羅溴銨懸浮於丙酮，於其中添加氧化鋯研磨介質獲得1:40 w/w之藥物/研磨介質比。容器經密封及懸浮液於周圍溫度及壓力以200 rpm之轉盤速度於WO 2007/020407揭示之行星磨機裝置內均化60分鐘。60分鐘後，所得藥物懸浮液通過尼龍篩藉過濾而與研磨介質分離，所得藥物懸浮液載荷入乾燥托盤內。然後於低度真空下於25℃蒸發去除溶劑直到乾燥獲得白色至灰白色固體餅，該餅無法於機械攪動下再度分散，因而無法進一步加工。

【0127】 如此，藉高壓均化於先前於粒徑減縮所採用的水可摻混反溶劑內處理，係導致於低溫乾燥期間不可逆的粒子聚積。

【符號說明】

無

公告本

I630926

發明摘要

※ 申請案號：103114823

※ 申請日：103/04/24　　※IPC 分類：***A61K 9/14*** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抗蕈毒鹼化合物粒徑之減縮
PARTICLE SIZE REDUCTION OF AN ANTIMUSCARINIC COMPOUND

【中文】

本發明係有關於製備甘羅溴銨(glycopyrronium)鹽之結晶性微粉化微粒之方法。該方法涉及將該藥物懸浮於水不相溶混之反溶劑內，該藥物於該反溶劑中具有極低或無溶解度，及將該懸浮液予以微粉化。結果所得藥物粒子就儲藏時的附聚及/或聚積而言為物理上安定。

【英文】

The present invention relates to a process for preparing a crystalline micronised particulate of a glycopyrronium salt. The process involves suspending the drug in a water immiscible anti-solvent in which the drug has little or no solubility and micronizing the suspension. The resulting drug particles are physically stable with regard to agglomeration and/or aggregation on storage.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

25 JAN 2018
替換本

申請專利範圍

1. 一種用於製備甘羅溴銨(glycopyrronium)之醫學上可接受之鹽的微粉化粒子之方法，該方法包含下列步驟：

於選擇性地含有研磨介質的一濕磨裝置之微粉化腔室內，進給水不相溶混之烴或其衍生物，其於室溫及室壓下為液體，也具有低於 15 之介電常數及 1.3 至 2 克/立方厘米之密度(反溶劑)；

將該甘羅溴銨鹽之粒子懸浮於該反溶劑中；

於等於或低於 200 kPa 之壓力下微粉化該等懸浮粒子；

選擇性地，乾燥所得的微粉化粒子；

藉此至少 90%之該等粒子具有小於 10 微米之直徑，

其中，該反溶劑為正烷或鹵烷，其於室溫及室壓為液體。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包含收集該等所得微粉化粒子之步驟。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中，該醫藥學上可接受之鹽為有機或無機。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中，該無機鹽係選自於由氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、磷酸鹽、硝酸鹽、及硫酸鹽所組成的組群。

5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中，甘羅溴銨係呈溴化物鹽形式。

6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中，甘羅溴銨係呈對映異構物(3S,2'R)、(3R,2'S)之外消旋混合物形式。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，該正烷反溶劑為正庚烷。

8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，該鹵烷反溶劑為氟烷或

氫氟烷。

9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中，該反溶劑係選自於由全氟癸烷、十氟戊烷及 2H,3H-十氟戊烷所組成的組群。

10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包含一洗滌步驟，其中使用一第二反溶劑以洗滌該等微粉化藥物粒子。

11. 一種藉申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之方法可獲得的甘羅溴銨之醫藥學上可接受之鹽之物理安定微粉化結晶粒子，具有 0.5-1.5 之內聚-黏合平衡(CAB)值。

12. 一種吸入用之加壓配方，其包含申請專利範圍第 11 項之微粉化粒子懸浮於一可加壓液化推進劑內。

13. 一種加壓定量劑量吸入器(pMDI)，其係填充以申請專利範圍第 12 項之配方。

14. 一種乾粉配方，其包含申請專利範圍第 11 項之微粉化粒子混合生理上可接受之藥理上惰性固體載劑之粒子。

15. 一種乾粉吸入器，其係填充以申請專利範圍第 14 項之配方。