

公告本

384224

修正
本88年5月20日
補充

申請日期	84.05.03
案 號	84104440
類 別	A61K 9/4

A4
C4
(88年5月修正頁)

384224

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	製備治療或診斷劑之亞微粒子之方法
	英 文	"METHOD OF PREPARING SUBMICRON PARTICLES OF A THERAPEUTIC OR DIAGNOSTIC AGENT"
二、發明人 創作	姓 名	1.大衛·A·卡茲凱 2.賴利·P·西門
	國 籍	1-2 均美國
	住、居所	1.美國紐約州羅徹斯特市史谷特街343號 2.美國紐約州羅徹斯特市史谷特街343號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商內諾系統公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國賓州卡列維市南卡列維路1250號
	代 表 人 姓 名	拉瑞·A·史德森

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申 請 專 利 , 申 請 日 期 1994.5.25 案 號 :08/249,781 ☐ 有 ☐ 無 主 張 優 先 權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

各種磨媒，如不銹鋼、矽酸鋁、氧化鋁、玻璃等，通常呈球形珠粒型式，常應用於各種磨機中，包括中級磨機以輾磨物質。於過去，已盡力壓控制藥學組成物中藥物粒子之大小及大小範圍，所利用的各種方法包括各種輾磨技術，如空氣噴射式輾磨及濕式輾磨。然而，由於和摻雜物有關，藥學技藝在面對輾磨技術上似乎有成見，特別是濕式輾磨。如，於製備供口服及腸外應用之藥物時，希望加重金屬為例之總污染在約10 ppm以下。在輾磨腸外產物方面，控制及減低污染之需求特別迫切，這是由於和污染物注射有關之潛在安全性議題之故。

Liversidge等人，美國專利No. 5,145,684，及歐洲專利案498,492，描述由藥物物質或X射線對比劑組成之可分散的粒子，在其表面吸附有表面修飾劑，且含量足以維持有效平均粒子在約400毫微米以下。粒子之製備係將藥物或顯影劑分散於液體分散介質中，並在剛性磨媒存在下行濕式輾磨。

Bruno et al., 共同之美國專藥學列07/981,639(公告於1992年11月25日)，標題為輾磨藥學物質之方法，其中揭示用於細碎輾磨之藥學組成物中之聚合磨媒。Bruno等人揭示介質使用之大小範圍在0.1-3毫米間(100-3000微米)。在操作實例中特別揭示之介質具有0.3-0.6毫米(300-600微米)範圍之平均粒子大小。

在演練由Liversidge等人及Bruno等人所述之方法時，

五、發明說明(2)

在某些狀況下可得含有治療劑及診斷劑其粒子大小小至約100毫微米之分散相。然而，於許多應用時，如欲進一步增加生物利用率及／或對準特別的組織部位時，製造其粒子大小在100毫微米以下且無未可接受之摻雜物之分散相是高度有益的。

發明要點

吾等發現，可製造無未可接受之摻雜物，且極細碎粒子，如小於100毫微米以下之治療劑及診斷劑，其中係在平均粒子大小少於約75微米之磨媒存在下進行輾磨。

更特別地，依據本發明，提出製造治療劑或診斷劑粒子之方法，此方法包括在平均粒子大小少於約75微米之磨媒存在下輾磨作用物。

本發明特別有益之特色是提出製備極細碎治療劑及診斷劑粒子，且無可接受之摻雜物及／或褪色之方法。

本發明又一優點特色是提出精細輾碎治療劑及診斷劑之方法，此方法產生較少的熱及減少潛在的與熱有關之問題、如化學不穩定性及污染。

本發明另一有益特色是提出可改進pH值控制之精細輾碎藥物及顯像劑之方法。

其他有益特色一旦參考以下較佳具體實例之說明將可十分明白。

較佳具體實例之說明

本發明有部份是依據意外的發現，即在極細碎磨媒存在下輾磨可製備極細碎的治療劑及診斷劑粒子，且無未可接

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

受之摻雜物。而本發明此中之描述是配合其較佳之利用性、即關於治療劑用於藥學組成物中，及診斷劑用於醫學診斷組成物中，也咸信其可用於其他應用上，如輾碎粒子應用於化粧品組成物中，其中欲求極細碎粒子，且可關心到污染問題。

在本發明方法中，製成亞微細粒型式之治療或診斷劑，係在平均粒子大小少於約75微米之磨媒存在下輾磨作用物。

於較佳具體實例中，磨媒可包括聚合樹脂粒子，較好實質上是球形、如珠粒狀。然而，呈其他非球形之磨媒預期也可用於實行本發明。

一般而言，在此適用之聚合樹脂是化學及物理上惰性的，實質上無金屬、溶劑及單體，且具足夠的硬度及脆性使其避免在輾磨中被碎削或壓碎。適合的聚合樹脂包括交聯的聚苯乙烯類，如聚苯乙烯與二乙烯基苯交聯，苯乙烯共聚物，聚丙烯酸酯類的聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯類，聚縮醛類，如Delrin，乙烯基氯聚合物及共聚物，聚氨酯類，聚醯胺類，聚(四氟乙烯類)，如鐵弗隆，及其他的氟聚合物，高密度聚乙烯類，聚丙烯類，纖維素醚類及酯類、如醋酸纖維素、聚羥異丁烯酸酯、聚丙烯酸羥乙基酯，含有矽氧之聚合物、如聚矽氧烷類等。聚合物可被生物降解。生物可降解之聚合物實例包括：聚交酯、聚乙交酯、丙交酯及乙交酯之共聚物，聚酞類，聚異丙烯酸羥乙基酯，聚碳酸亞胺基酯、聚(N-醯基羥基脯胺酸)酯類，聚(

五、發明說明(4)

N-棕櫚醯基羥基脯胺酸酯，乙烯-醋酸乙烯基酯共聚物，聚(原酸酯)，聚(己內酯)，及聚(磷腈)。在生物可降解之聚合物中，介質本身之污染可於注體內有益地代謝成為生物學上可接受之產物，而自體內消除。

聚合樹脂之密度可由0.8至3.0克/公分³。較高密度的樹脂為較佳，因同樣地咸信可提供更有效的粒子大小減低。

再者，申請人咸信，本發明可配合製成適合粒子大小的各種無機磨媒來演練。此種磨媒包括氧化鋯，如95% ZrO₂以鎂穩定，矽酸鋯，玻璃，不銹鋼，二氧化鈦，二氧化鋁，及95% ZrO₂以鉍穩定。

介質之大小範圍可高達約100微米。於精細輾碎時，粒子較好少於約75微米，更好少於約50微米，且最好少於約25微米。以粒子大小約5微米之介質可達到極佳之粒子大小減少。

輾磨過程可以是一種乾式過程，如乾式滾動輾磨過程，或濕式過程，如，濕式輾磨。於較佳具體實例中，本發明依據美國專利No. 5,145,684及歐洲專利498,482中所述之濕式輾磨過程來演練。因此，濕式輾磨過程中可配合液體分散介質及表面修飾劑來演練，如這些專利案中所述一般。有用的液體分散介質包括水，鹽水溶液，乙醇，丁醇，己烷，甘醇等。表面修飾劑可讓自己知之有機及無機藥學賦形劑，如美國專利案No. 5,145,684中所述，且含量在0.1-90%，較好1-80%，按乾粒子總重計。

五、發明說明(5)

在較佳具體實例中，可將治療或診斷劑製成亞微細粒或毫微細碎，如少於約500毫微米。申請人已證明，可製成平均粒子少於約300毫微米之粒子。在某些具體實例中，已依據本發明製成平均粒子大小少於100毫微米之粒子。特別驚人且意外的是，此種細碎粒子可在無可接受之摻雜物下製備。

輾磨可在任何適合的磨機中進行。適合的輾磨機包括空氣噴射之磨機、軋製機、球型磨機、磨碎機，振動磨機，行星式磨機，砂磨機及珠粒磨機。當磨媒是聚合樹脂時，高能量的中級磨機尤其佳。本發明也可配合高速泡罩來演練，如Cowles，泡罩，旋轉一固定混合機，或其他可遞送高流體速率及高切力之傳統混合機。

磨媒，治療及／或診斷劑，視所需的液體分散介質，及在輾磨容器中存在之表面修飾劑，其中較佳之比例可在大範圍中變化。如一旦選定特殊之藥物或顯影劑，可選擇磨媒之大小及密度，磨機之型式等。過程可以連續、批次或半批次模式進行。在高能量中級磨機中，希望磨媒可充滿磨室體積之70-90%。另一方面，在軋製機中，通常希望磨機容器可留下一半以充滿空氣，其餘的體積包括磨媒及若存在之液體分散介質。如此使輾磨上容容器內有串連效應而可有效地輾磨。然而，當在濕式輾磨有起泡問題時，容器可完全充滿液體分散介質。

磨耗時間可有大的變化，且主要依特殊治療或診斷劑，所選用之機械工具及逗留時間，最初及欲求之最終粒子大

五、發明說明 (6)

小等等而定。如軋製機，處理時間可由數天至數週。另一方面，少於8小時之逗留時間通常需使用高能量之分散劑及／或中級磨機。

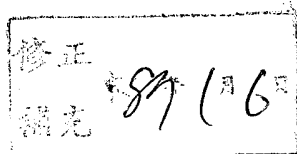
一旦磨耗完全，磨媒利用傳統的分離方法與經輾磨之粒子產物分離（呈乾或液體分散型式），而過濾，過篩等。

本發明可以各樣的治療及診斷劑來演練。在乾式輾磨例中，藥物及顯影劑必須是可形成固體微粒者。於濕式輾磨例中，藥物及顯影劑必須不良溶解及分散於至少一種液體介質中。所謂“不良溶解”表示治療劑或診斷劑在液體分散介質中之溶解度（如水中）少於約10毫克／毫升，且較好少於約1毫克／毫升。較佳之液體分散介質是水。另外，本發明可以其他的液體介質來演練。治療及診斷劑較好是一種有機、晶狀物質。

適合的治療劑及治療劑類別，述於美國專利No. 5,145,684中，且包括Danazol(丹諾)， 5α ， 17α -1'-(甲基磺醯基)-1'H-孕-20-炔應[3,2-c]吡唑-17-醇，喜樹鹼(Camptothecin)、哌磺硫胺，(pivosulfam)、哌磺硫烷(pivosulfan)、那玻辛(naproxen)及苯妥英(phenytion)。其他適合的藥物包括述於PCT國際案PCT/US93/05082之NSAIDs（發表於1993年12月23日），及述於歐洲專利案577,215中之抗癌藥（發表於1993年1月5日）。

適合的診斷劑包括碘化芳族酸之衍生物，如3,5-雙乙醯基磺胺-2,4,6-三碘苯甲酸乙酯(WIN 8883)，(3,5-雙(乙醯基胺基)-2,4,6-三碘苯磺氧基)乙酸乙酯(WIN

五、發明說明()



12901), 2-(雙(乙醯基胺基)-2,4,6-三碘苄醯氧基)丁酸乙酯, (WIN 16318), 6-乙氧基-6-酮己基-3,5-雙(乙醯基胺基)-2,4,6-三碘苯甲酸酯(WIN 67722)。其他適合的顯影劑述於美國專利案 No. 5,260,478, 美國專利案 No. 5,264,610 及歐洲專利案 498,482 中。

以下實例進一步說明本發明。

實例 1 介質大小對 Danazol (丹諾) 分散相之影響

製備丹諾預混分散相, 係混合 30% w/w 丹諾(2-10 微米平均大小粉末)、10% 聚乙炔吡咯啉酮(PVP)具平均分子量 15,000 及水。製備與二乙炔基等交聯之聚苯乙烯珠粒(20% 苯乙烯, 80% 二乙炔基苯), 即以傳統的聚合作用技術製成平均直徑 5, 25, 50, 200 及 450 微米。450 微米珠粒加至 Dyno-Mill (機型: KDL-Special, 由 Chicago Boiler 出品) 之輾磨室中(300 毫升, 316 級不銹鋼)。對照組分散相之製備係將預混分散相輾磨達 120 分鐘逗留時間。輾磨後, 對照組分散相以水稀釋至 5% 丹諾, 1.5% PVP 之最終濃度, 並進一步在高能量之磨碎機中, 利用各種大小的聚苯乙烯介質輾磨 60 分鐘再循環時間)。分散相以 5 微米過濾與介質分離, 並以毛細流體動力分級分離(CHDF)如下般偵測粒子大小:

五、發明說明(8)

重量平均

介質大小(微米)	丹諾粒子大小(毫微米)
對照組	149
450	105
200	86
50	80
25	92(可能的絮凝)

這些結果顯示，依據本發明可製備平均大小少於100毫微米之粒子。

實例2 以5微米大小之介質輾磨

在接下來的實例中，使用上述之5微米聚苯乙烯介質，並在類似上述之輾磨條件。生成的分散相粒子大小為105毫微米。完全想不到的是以此細碎顯微聚合介質可達到極佳之一致性。在水溶液中，5微米介質對肉眼而言乳狀溶液狀。

實例3 利用細碎聚合介質在0.3升DynoMill中連續輾磨過程

製成預混分散相，即以5.0%丹諾、1.5% PVP及93.5%水之比例混合微細化之丹諾粉末(2-10微米平均大小)與PVP水溶液(平均MW=15,000)。此預混分散相取292克混合379.6克有二乙烯基苯交聯之聚苯乙烯(20:80 w/w)磨媒，通稱大小為50微米。此混合的混合物經由0.3升Dyno-Mill，在3200 rpm(100公分³/分)再循環歷60分(逗留時間)。輾磨後，介質利用10微米濾膜分離。輾磨弦以

五、發明說明(9)

CHDF偵測粒子大小。粒子大小分佈顯示35毫微米之重量平均粒子大小。

實例4 利用細碎聚合介質在0.6升DynoMill中連續輾磨過程

製備預混分散相，係以5.0%丹諾、1.5%PVP及93.5%水之比例混合微細化之丹諾粉末(2-10微米平均大小)與PVP水溶液(平均MW=15,000)。此預混分散相取2768克混合以3324克有二乙烯基苯交聯之聚苯乙烯(20:80 w/w)並經0.16升DynoMill，在3200 rpm(100公分³/分)下再循環歷60分鐘逗留時間。輾磨後，介質以10微米濾膜分離。此批次之粒子大小並未測量，但由顯微檢查顯示平均大小似乎在100毫微米以下。

本發明由某些較佳具體實例之特別參考已詳細描述，但要了解在本發明精義及範疇下可達成變化及修飾。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

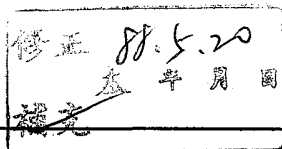
訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：製備治療或診斷劑之亞微粒子之方法)

本發明是有關製備治療劑或診斷劑亞微細粒之方法，此方法包括在具有平均粒子大小少於約75微米之輾磨介質(磨媒)存在下輾磨作用物。於較佳具體實例中，此磨媒是聚合樹脂。此方法可提供極細碎之粒子，如少於100毫微米大小，無未可接受之摻雜物。

英文發明摘要(發明之名稱："METHOD OF PREPARING SUBMICRON PARTICLES OF A THERAPEUTIC OR DIAGNOSTIC AGENT")

A method of preparing submicron particles of a therapeutic or diagnostic agent which comprises grinding the agent in the presence of grinding media having a mean particle size of less than about 75 microns. In a preferred embodiment, the grinding media is a polymeric resin. The method provides extremely fine particles, e.g., less than 100 nanometers in size, free of unacceptable contamination.



六、申請專利範圍

384324

1. 一種輾磨治療或診斷劑粒子之方法，包括在平均粒子大小低於約100微米之剛性磨媒之存在下輾磨該劑，其中藉該輾磨方法製造之治療或診斷劑粒子具有低於約500 nm之平均粒子大小，且其中該經輾磨劑組合物不包含因磨媒變質所造成不可接受之污染。
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中藉該輾磨方法製造之治療或診斷劑粒子具有低於約100 nm之平均粒子大小。
3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該方法是濕式輾磨過程。
4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該治療劑是丹諾(Danazol)。
5. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小低於約75微米。
6. 根據申請專利範圍第5項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小低於約50微米。
7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小低於約25微米。
8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小約5微米。
9. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該剛性磨媒是一種聚合樹脂。
10. 根據申請專利範圍第9項之方法，其中該聚合樹脂是與二乙烯基苯交聯的聚苯乙烯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

384224

六、申請專利範圍

11. 根據申請專利範圍第9項之方法，其中該聚合樹脂是聚甲基異丁烯酸酯。
12. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該輾磨係發生在選自包括高剪切力分散機、轉子-定子混合器及輾磨機之機器。
13. 根據申請專利範圍第12項之方法，其中該輾磨機係選自包括：空氣噴射磨機、軋製機、球形磨機、磨碎機、振動磨機、行星式磨機、砂磨機、及珠粒磨機。
14. 一種製備治療或診斷劑粒子之方法，包括在平均粒子大小低於約100微米之剛性磨媒之存在下輾磨該劑，其中藉該輾磨方法製造之治療或診斷劑粒子具有低於約500 nm之平均粒子大小，且其中該經輾磨劑組合物不包含因磨媒變質所造成不可接受之污染。
15. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中藉該輾磨方法製造之治療或診斷劑粒子具有低於約100 nm之平均粒子大小。
16. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該方法是濕式輾磨過程。
17. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該治療劑是丹諾(Danazol)。
18. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小低於約75微米。
19. 根據申請專利範圍第18項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小低於約50微米。

六、申請專利範圍

20. 根據申請專利範圍第19項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小低於約25微米。
21. 根據申請專利範圍第20項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小約5微米。
22. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該剛性磨媒是一種聚合樹脂。
23. 根據申請專利範圍第22項之方法，其中該聚合樹脂是與二乙烯基苯交聯的聚苯乙烯。
24. 根據申請專利範圍第22項之方法，其中該聚合樹脂是聚甲基異丁烯酸酯。
25. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中該輾磨係發生在選自包括高剪切力分散機、轉子-定子混合器及輾磨機之機器。
26. 根據申請專利範圍第25項之方法，其中該輾磨機係選自包括：空氣噴射磨機、軋製機、球形磨機、磨碎機、振動磨機、行星式磨機、砂磨機、及珠粒磨機。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

公告本

384224

修正
本88年5月20日
補充

申請日期	84.05.03
案 號	84104440
類 別	A61K 9/4

A4
C4
(88年5月修正頁)

384224

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	製備治療或診斷劑之亞微粒子之方法
	英 文	"METHOD OF PREPARING SUBMICRON PARTICLES OF A THERAPEUTIC OR DIAGNOSTIC AGENT"
二、發明人 創作	姓 名	1.大衛·A·卡茲凱 2.賴利·P·西門
	國 籍	1-2 均美國
	住、居所	1.美國紐約州羅徹斯特市史谷特街343號 2.美國紐約州羅徹斯特市史谷特街343號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商內諾系統公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國賓州卡列維市南卡列維路1250號
	代 表 人 姓 名	拉瑞·A·史德森

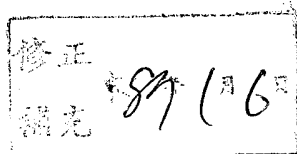
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

五、發明說明()

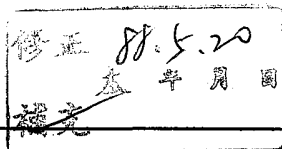


12901), 2-(雙(乙醯基胺基)-2,4,6-三碘苄醯氧基)丁酸乙酯, (WIN 16318), 6-乙氧基-6-酮己基-3,5-雙(乙醯基胺基)-2,4,6-三碘苯甲酸酯(WIN 67722)。其他適合的顯影劑述於美國專利案 No. 5,260,478, 美國專利案 No. 5,264,610 及歐洲專利案 498,482 中。

以下實例進一步說明本發明。

實例 1 介質大小對 Danazol (丹諾) 分散相之影響

製備丹諾預混分散相, 係混合 30% w/w 丹諾(2-10 微米平均大小粉末)、10% 聚乙炔吡咯啉酮(PVP)具平均分子量 15,000 及水。製備與二乙炔基等交聯之聚苯乙烯珠粒(20% 苯乙烯, 80% 二乙炔基苯), 即以傳統的聚合作用技術製成平均直徑 5, 25, 50, 200 及 450 微米。450 微米珠粒加至 Dyno-Mill (機型: KDL-Special, 由 Chicago Boiler 出品) 之輾磨室中(300 毫升, 316 級不銹鋼)。對照組分散相之製備係將預混分散相輾磨達 120 分鐘逗留時間。輾磨後, 對照組分散相以水稀釋至 5% 丹諾, 1.5% PVP 之最終濃度, 並進一步在高能量之磨碎機中, 利用各種大小的聚苯乙烯介質輾磨 60 分鐘再循環時間)。分散相以 5 微米過濾與介質分離, 並以毛細流體動力分級分離(CHDF)如下般偵測粒子大小:



六、申請專利範圍

384324

1. 一種輾磨治療或診斷劑粒子之方法，包括在平均粒子大小低於約100微米之剛性磨媒之存在下輾磨該劑，其中藉該輾磨方法製造之治療或診斷劑粒子具有低於約500 nm之平均粒子大小，且其中該經輾磨劑組合物不包含因磨媒變質所造成不可接受之污染。
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中藉該輾磨方法製造之治療或診斷劑粒子具有低於約100 nm之平均粒子大小。
3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該方法是濕式輾磨過程。
4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該治療劑是丹諾(Danazol)。
5. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小低於約75微米。
6. 根據申請專利範圍第5項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小低於約50微米。
7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小低於約25微米。
8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中該磨媒具有平均粒子大小約5微米。
9. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該剛性磨媒是一種聚合樹脂。
10. 根據申請專利範圍第9項之方法，其中該聚合樹脂是與二乙烯基苯交聯的聚苯乙烯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂