

發明專利說明書 200400184

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92103211 ※IPC分類：C07D401/14; A61K31/517

※申請日期：92.2.11

壹、發明名稱

(中文) 製備包含 CGRP 拮抗劑 BIBN4096 之鹽之吸入性粉末之方法

(英文) PROCESS FOR THE PREPARATION OF AN INHALATION
POWDER CONTAINING A SALT OF THE CGRP ANTAGONIST
BIBN4096

貳、發明人 (共 2 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填**說明書發明人續頁**)

姓名：(中文) 麥可 圖克

(英文) MICHAEL TRUNK

住居所地址：(中文) 德國殷格翰市沙茲塔街4號

(英文) SELZTALSTR. 44, 55128 INGELHEIM, GERMANY

國籍：(中文) 德國 (英文) GERMANY

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填**說明書申請人續頁**)

姓名或名稱：(中文) 德商百靈佳殷格翰製藥公司

(英文) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

住居所或營業所地址：(中文) 德國殷格翰市 D-55216 賓格街 173 號

(英文) BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM,
GERMANY

國籍：(中文) 德國 (英文) GERMANY

代表人：(中文) 1. 漢茲 哈蒙 2. 狄特 勞汀

(英文) 1. HEINZ HAMMANN 2. DIETER LAUDIEN

發明人 2

姓名：(中文) 克勞蒂亞 衛爾 _____

(英文) CLAUDIUS WEILER _____

住居所地址：(中文) 德國殷格翰市安得沙茲爾穆赫街 28 號 _____

(英文) AN DER SELZER MUHLE 28, 55218 INGELHEIM, _____

GERMANY _____

國籍：(中文) 德國 _____ (英文) GERMANY _____

捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 德國；2002年02月19日；10206770.8

2. _____

3. _____

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 德國；2002年02月19日；10206770.8

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

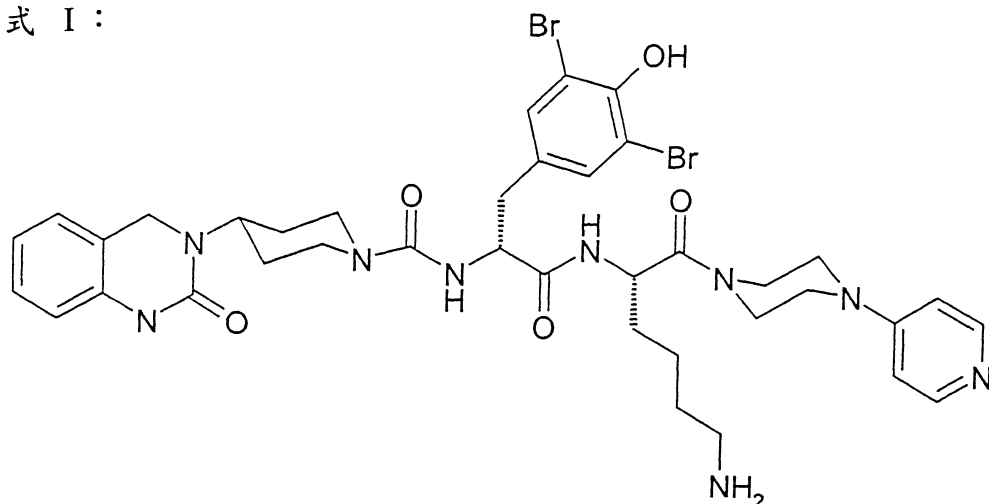
(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明係關於物質式 I 之 1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-哌啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸鹽]-4-(4-吡啶基)-哌嗪 [BIBN4096] 之鹽類，其在呈非晶型狀態時於正常情況下 (T < 50°C，相對溼度 < 75%) 是安定的，本發明亦關於製備該等鹽類之方法、該鹽類用於製備吸入性粉末類型之醫藥組合物 (特別是製備具有 CGRP-拮抗劑之醫藥組合物) 之用途，以及可藉由以單一步驟加工呈非晶型形態之活性物質的熱力學安定或安定化鹽類以形成微粒之方法。

以本發明方法所獲得的鹽類係呈球形奈米結構的微粒之形式，該等鹽類適於製備其中不需要其他的賦形劑或添加物 (載劑物質) 之吸入性粉末，以獲得可以工業規模可處理的粉末，該等粉末可進一步直接處理，且就分散性而言，該粉末具有優秀性質，及充分易於處理有關其黏著性質。在另一方面，本發明係關於可用如本發明之方法獲得之吸入性粉末。

式 I：



(2)

先前技術

BIBN4096係治療偏頭痛高度有效的CGRP拮抗劑，其無法用傳統的製劑以口服投藥，因為該物質以活性物質鹼之形式及其鹽的形式藉由口服途徑投藥，僅具有有限的生物可利用性。

吸入性粉末的例子中，裝載適合吸入(inhalettes)中的可吸入粉末係藉由粉末吸入器傳送到肺。或者，該等粉末可藉用可含有如HFC134a、HFC227或其等混合物作為推進氣體之適合的粉末化可吸入煙霧被吸入。

純活性物質微粒藉由吸入性的方法通過氣道投藥至肺臟表面，例如在肺泡。該等微粒留在表面且僅能在溶離處理後在體內藉由主動及被動輸送過程被吸收。

文獻中已知吸入性系統中的活性物質不是以適合的溶劑系統中之微小化懸浮液存在，就是以乾粉的形式存在。

一般來說，吸入性粉末係以例如吸入性的膠囊形式根據DE-A-179 22 07所描述的一般性教示，用活性物質在化學上最合適的形式來製備。藉由所謂的“粉流法(powder flow method)”，用吸入氣之抽吸模式作為主要能量來源，將細分之藥物與較粗的載劑基質混合所製備的醫藥製劑分配在氣流中。

這類多物質系統方面的重要因素係醫藥組合物在粉末混合物中的均勻分佈。再者，載劑造成肺的額外壓力以及發生導致相容性問題之不欲的交互作用。

藉由吸入投予活性物質的一個重要面向是只有特定的aerodynamic尺寸進入目標器官，也就是肺。該等預定用於

(3)

肺的顆粒(可吸入部分)之顆粒尺寸係在次微米之範圍。習知技藝係以微化(在氣流中研磨)製造這樣的顆粒。結果,這樣的顆粒可能因為該物理步驟而具有結晶性質複雜的組成物。相似的,起始物質顆粒的幾何形式亦決定微化物質的型態性質。

除了噴射研磨法(jet grinding process),具有特別重要性的氣流研磨法(air氣流研磨(stream grinding) process)亦可藉由另一種方法製造適合的微化產物。製備次微米範圍內之微粒的適合微化方法包括例如沉澱法,包括藉由汽化超過最大溶解度之溶劑的方法將華性物質沉澱為非結晶(非晶型)固體,該沉澱作用係藉由超臨界氣體,諸如RESS或PGSS方法(J. Jung, M. Perrut: Particle Design Using Supercritical Fluids, J. Supercrit Fluids 20(2001), 179-219)、GASR法(M.P. Gallager et al.: Gas Antisolvent Recrystallization, Am. Chem. Soc. (1989))、PCA法(D.J. Dixon, K.P. Johnston: Polymeric Materials Formed by Precipitation with compressed Fluid Antisolvent, AIChE Journal (1993, Vol. 39(1), 127)、冷凍乾燥法、噴霧乾燥法或幾種上述方法之組合。

從文獻中得知可以噴霧乾燥法製造測量是在0.5 μm 與10 μm 之間(以0.5 μm 與6 μm 之間為較佳)的肺-結合顆粒。通常可用這類上述的方法(DE-A-179 22 07)以這類的噴霧乾燥後的顆粒製備工業上可用的配方,該等乾燥後的顆粒具有供用於醫藥用途(吸入)之足夠的分配性[Y.-F. Maa, P.-A. Ngyuyen, J.D. Andya, N. Dasovich, T.D. Sweeny, S.J. Shire, C.C.

(4)

Hsu, Pharmaceutical Research, 15, No.5 (1998),768-775; M.T. Vidgren, P.A. Vidgren, T.P. Paronen, Int. J. Pharmaceutics, 35 (1987), 139-144; R.W. Niven, F.D. Lott, A.Y.lp, J.M. Cribbs, Pharmaceutical Research, 11, No.8 (1994), 1101-1109]。

除了這些實例外，其他醫藥公司提出其他的製造方法，特別是以噴霧乾燥法為基礎者，其描述用於吸入性粉末的特定配方。

除了前述的要件外，應記得的是任何對固體狀態醫藥組合物所做之可改善其物理及化學穩定性以及其技術品質的改變，提供相當程度的好處，超越相同藥物之不安定形式。

發明內容

問題的陳述

本發明之複合性目的主要是提供一種用於高效 CGRP 拮抗劑 BIBN4096 之鹽的生物可利用性配方。如本發明之配方應具有快速發作之治療急性疼痛(如偏頭痛，非常突發性疼痛)的活性。這表示必須確保快速吸收活性物質及血漿濃度的快速升高。

因此，本發明之目標係進一步提供新穎的之足夠安定的 BIBN4096 鹽，其特別適於製備吸入性粉末，該吸入性粉末可直接使用，而無須添加載劑物質，以避免投予多種物質混合物後所造成的問題。因此，個別的球形奈米結構之粉末微粒應適於以其顆粒尺寸(航空動力學)及其分散性藉由吸入投藥。甚而，該配方應可以儘可能少的步驟製備，

(5)

且就該粉末之黏性之性質而言應在工業規模的處理上具有合理的容易性。

發明敘述

除了藉由從靜脈投藥外，經由肺作為接收器官，在最短時間內使治療急性疼痛及達到高活性物質 BIBN4096 血漿濃度之活性達到最佳之快速發作。

在本發明範圍內，吾人驚訝地發現到 BIBN4096 之鹽可藉由吸入性投藥而達成有效的生物可利用性。經發現當以吸入方式投予呈球形奈米結構的微粒之形式的活性物質，可達到約 60% 之生物可利用性，此是以配方之細微部份為基礎（對應於根據 USP 24 Suppl. 2000，FPD 所測定者）。

因此，本發明之第一個目的是式 (I) 活性物質 1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-哌啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶基)-哌嗪 [BIBN4096] 之酸加成鹽。

一較佳的第一木的是那些選自於下列者之酸加成鹽：
1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-哌啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶基)-哌嗪之氯化氫鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、溴化氫鹽、碳酸鹽、甲磺酸、p-甲苯磺酸、硝酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸、酒石酸、乳酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、醋酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、扁桃酸鹽及羧基琥珀酸鹽，而以 1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-吡啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶

(6)

發明說明續頁

基)-哌嗪之氯化氫鹽、硫酸鹽及溴化氫鹽微特別佳，且以1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-哌啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶基)-哌嗪之氯化氫鹽為最佳。

上述的鹽在一般條件(T<50°C，相對溼度<75%)下係呈安定的非晶型狀態安定的非晶型。

可以與文獻中已知方法相似的方式製造該等鹽，例如，可藉由將活性物質鹼溶解於溶劑中(該等溶劑諸如具有pH係介於4與8之間的水或水性緩衝系統，以介於6與8之間為較佳)，加入過量的對應酸，(以加入0.9至1.1當量的對應酸為較佳)，接著移除溶劑以獲得該等鹽，該移除溶劑的方式係例如在降低的壓力下，用旋轉蒸發器，藉由冷凍乾燥，藉由噴霧乾燥或相對等之將溶劑從溶液移除的方法。其他的方法是可以獲得呈固體之物質者，該等方法係藉由離心在溶劑中的該物質以獲得超飽和物者。

因此，本發明的第二個目標係製備上述酸加成鹽的方法，其特徵在於：

(a)將活性物質鹼溶解於溶劑中，該溶劑係選自於具有pH值係介於4與8之間(以介於6與8之間為較佳)的水及水性緩衝系統中，

(b)將如此製備之溶液與過量的酸組合，該酸以具有0.9至1.1當量之酸為較佳，及

(c)將溶劑移除。

在上述方法中，以藉由噴霧乾燥法移除溶劑為較佳。

(7)

亦經發現活性物質 BIBN4096 的鹽係以在 pH 7 之水中遠大於 (>>) 1 mg/ml 的優良溶解度為特徵。該等鹽亦以特定的生理及物化性質為特徵，該特徵使得該物質以吸入方式投藥時產生改良的藥學/藥物動力學活性。

這些優點係以活性物質之特定鹽形式的特殊藥理學/藥物動力學性質為基礎，其表示擴大及/或非常快之生物可利用性及良好的可溶解性獲得確保。該物質之生物可利用性(以投藥之活性物質的量及亦以要儘快達成之高血漿量兩者為基礎)，不僅藉由該物質生化性質測定，亦以物化性質來測定。如果在以吸入性粉末之案例中投予固體，應特別考慮在大氣介質 (ambient medium) 中之絕對溶解度及在大氣介質中之分解速度的參數作為活性物質之局部濃度與時間的函數。然而另一方面，例如就口服製劑而言，其中的活性物質因為配方的關係而儘快分佈在大氣介質中，所以可視需要在考慮活性物質之局部濃度時使上述參數扮演較不重要的角色且最後藉由鹽的形式不控制該等參數或僅控制部份參數，但是該等參數通常受到特別配方的影響，使該等吸入性粉末的物化性質具有重大的重要性。

可藉由其他工業方法從上述的鹽類製備新穎的吸入性粉末之安定配方，而不用到載劑物質。原則上可藉由適合的微化方法將該等鹽轉換成尺寸小於 10 μm 之顆粒，且之後可製成適合的形式(粉末混合物)，例如加入賦形劑，藉此確保產物具有所需之技術性質，諸如操作性及安定性。

(8)

該等粉末混合物原則上可用於預先定量(pre-metered)系統(例如吸入器(inhalettes))或可用於適合之多劑量系統。

本發明的第三個目標是上述酸加成鹽之一者用於至備用於治療偏頭痛之如本發明的吸入性粉末之用途。

令人驚訝的是，吾人發現根據本發明，BIBN4096可藉由噴霧乾燥法做型態學上的變化，藉此使如此製成的粉末可直接放入主要包裝構件(primary packaging means)，而無需其他步驟，特別是無須將其與較粗的載劑物質混合在一起，並藉由粉末吸入器從用於吸入之該包裝構件(packaging means)傳送。

可控制製造方法以使顆粒以適合之尺寸存在，通常介於0.1與10 μm 之間，且該等顆粒具有易於流動(fluidise)/分佈的表面特徵。

吾人亦發現可藉由方法參數及製造參數嚴苛(critically)控制包括顆粒尺寸在內之顆粒型態。一個令人驚訝的因素是，雖然就該等顆粒的表面特徵/顆粒與顆粒間的交互作用而言，藉由“習知”氣流研磨(stream grinding)方法微化及以相當的顆粒尺寸範圍存在的該物質粉末，其等型態方面基本上不同於如本發明所製造的顆粒。此顯示，如“傳送用藥的微細顆粒部分(Fine Particle Fraction of Delivered Dose)”(例如根據USP 24或歐洲藥典補篇2000之測定航空動力學顆粒尺寸分佈(Aerodynamic Partical Size Distribution)的方法)之習知的質量參數，受到因素10或更多者的改善。因為配方中不需要載劑物質，以特定之投予粉末總量，確

(9)

定可供用於病人的活性物質之絕對劑量，可藉由顯著較高之因素改善。

如本發明之製備方法的特徵在於該活性物質適於在噴霧塔中分解、噴出及乾燥。噴霧乾燥的原則係由分解 (breaking up) 要被乾燥成細微小滴之產物的溶液或懸浮液，以及用熱氣流乾燥其等組成。溶劑蒸發後餘留之固體部份，是藉由慣性力分離器 (inertia force separator) (例如 cyclone) 及 / 或藉由過濾器單元，從氣流中分離出來並被收集。如此製得之微粒之特徵在於顆粒尺寸。特定表片區域及型態的特定質。

可提供具有介於 pH 值介於 6 與 8 之間的水或水性緩衝系統作為溶劑。根據本發明將以游離鹼的形式存在之活性物質溶解在水性溶液中呈對應鹽之形式，其係與 0.9 至 1.1 當量的酸 (依要溶解的活性物質而定) 組合。根據本發明，較佳的酸是無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、碳酸、甲磺酸、p-甲苯磺酸；果酸，諸如檸檬酸鹽、蘋果酸、酒石酸、乳酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽；羧酸，諸如、醋酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽，以及其他有機酸，諸如草酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、扁桃酸鹽及羥基琥珀酸鹽，並以使用鹽酸、氫溴酸或硫酸 (特別使用鹽酸) 為特別重要。

調整活性物質濃度主要是想要使該方法具有經濟性。但是，須對可被選定之該活性物質濃度加上限制，該等限制可以藉由介於小滴尺寸及固體濃度間的特定比例使表面

(10)

性質及顆粒型態最佳化之事實來設定。通常濃度係選定為介於0.5與25重量百分比之間，以介於1與20重量百分比之間為較佳，以介於2與10重量百分比之間為最佳。小滴尺寸對於可吸入顆粒的製造而言是重要的參數。依所用的噴嘴來選定噴出氣體的通量(throughput)以及溶液的通量，以達到所欲的小滴尺寸。因為參數“噴嘴通量-噴出氣體通量”有數種組合，其可造成一種適合的小滴尺寸，所以本發明可以選用於該方法之小滴尺寸來合理界定。此可以具有特徵性的 X_{50} 值及 $Q_{(5.8)}$ 特徵化；該 X_{50} 值(中間值=顆粒尺寸/小滴尺寸，在此數值以下，50%的顆粒量被發現，就個別顆粒/小滴的分佈量而言)，該值的範圍係介於1.5 μm 與30 μm 之間，以介於1.5 μm 及20 μm 之間為較佳，以介於1.5 μm 及8 μm 之間為更佳；該 $Q_{(5.8)}$ 值(對應在5.8 μm 以下的顆粒量，其係以顆粒體積的分佈為基礎)應係介於10%與100%之間，以介於20%與100%為較佳，且以介於50%與100%為最佳。

可用適合的商用噴嘴以達到工業規格，該噴嘴係例如單一或多種物質的噴嘴，該等噴嘴具有這些特質作為噴嘴參數以及噴出速率之函數的特性；該噴嘴參數係例如在旋轉噴霧氣例子中的選轉速度或施加的壓力以及在兩種物質噴嘴例子中的噴霧氣體之所得到的質量流者，及該噴出速率係如(噴出溶液的體積流者。除了在實際噴出過程中所必需附帶的特殊條件外，為了產生適合乾燥法的小滴，很明顯的是顆粒的表面特徵亦會正面地及有意地受到乾燥

參數之選擇的影響。該等衝擊 (impinge on) 乾燥步驟的重要特徵，係入口及出口溫度及乾燥氣體通過的體積流。應注意的是確保適合尺寸的小滴，係以小滴與乾燥顆粒不會接觸或些微接觸噴霧塔的壁之方式，通過乾燥室。此可藉由使用具有對應噴錐 (cone) 的噴嘴、藉由適合尺寸的噴塔及藉由裝置中的流動條件來達成。本發明方法必須採用開始溫度，藉此粉末的殘餘溶劑含量才會夠滴，因此而能達到足夠的化學及物理安定性。如果開始溫度保持在溶劑的沸騰溫度區或稍高則可理想地達成上述者。相對的，必須選定乾燥氣體的入口溫度，配合“乾燥氣體的體積流”及“噴出速率”參數，藉此乾燥過程會溫和到足以產生具有適合表面性質的顆粒。

本發明的第四個目標係一種製備吸入性粉末的方法，其包含下列步驟：

(a) 將活性物質 BIBN4096 溶解於具有 pH 值係介於 4 與 8 之間 (以介於 6 與 8 之間為較佳) 的水或水性緩衝系統中，該水或水性緩衝系統中含有過量的 (以 0.9 至 1.1 當量為較佳，依要溶解的活性物質質量而定) 的礦物酸或有機酸，將該活性物質轉變成對應鹽，

(b) 以習知方式噴出所得的活性物質溶液，以獲得噴出具有小滴的噴霧，該小滴的尺寸具有範圍係自 1.5 至 30 μm 之特徵值 X_{50} (以自 1.5 至 20 μm 為較佳，以 1.5 至 8 μm 為更佳) 以及介於 10% 與 100% 之間的 $Q_{(5-8)}$ (以介於 20% 與 100% 為較佳，且以介於 50% 與 100% 為更佳)，

(12)

(c)藉由乾燥氣體乾燥如此獲得的噴霧，同時應用下列參數：

- 100°C至350°C的乾燥氣體的入口溫度，以介於120°C與250°C之間為較佳，且以介於130°C與200°C之間為更佳，
- 40°C至120°C的乾燥氣體的出口溫度(參見實施例)，
- 1 Nm³/h至15 Nm³/h之噴出氣體的體積流，
- 15 Nm³/h至1500 Nm³/h之乾燥氣體的體積流，以15 Nm³/h至150 Nm³/h為較佳，及

(d)以習知方法，將乾燥固體從乾燥氣體流分開。

根據本發明製造的顆粒具有高物理穩定性，特別是在用作為一種吸入性粉末時，該等粒子的性質可使技術上的測定為高比例的微細顆粒實現，該技術上的測定係例如藉由階段衝碰撞測量法(cascade impactor measurement)(Andersen Cascade Impactor, 根據USP 24或歐洲藥典2000補篇)。基本上，根據本發明方法可獲得尺寸(航空動力學)小於5 μm顆粒的比例大於15%，且在某些例子中可使微細部份達當50%。除了可吸入物質的重要參數外，粉末的特徵在於其可進一步以現有之技術方法加工。以此方式製造的粉末係以顆粒尺寸的物化參數為特徵(例如藉由雷射繞射測量)，以及特定的表面(例如以多點B.E.T.測量法測量)。就特徵值 $Q_{(5.8)}$ 而言，如此製造之粉末的顆粒尺寸基本上係介於50%與100%之間，而 X_{50} 參數係介於1 μm與6 μm之間。以上述方法製造的顆粒基本上具有介於1 m²/g與20 m²/g之間的特定表面值，以介於1 m²/g與10 m²/g之間為較理想。就幾何學

(13)

而言，藉由上述方法製造的顆粒具有可被描述的顆粒形狀，依測試條件而定，介於極端“球形”、“球形”帶有空腔(可選擇為帶有洞者)、“具有向內成型的凸面之球形”以及“塌陷的中空物體”。在掃描電子顯微鏡下，該等顆粒的表面實質上係平滑的或在表面上呈(球形)奈米結構。

本發明的第五個目標係一種吸入性粉末，其含有呈微顆粒形式之如式(I)的1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-哌啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶基)-哌嗪[BIBN4096]的活性物質鹼之上述酸加成鹽中之一，其特徵在於：

(a)該顆粒具有介於1 m²/g與20 m²/g間的特定表面值，以介於1 m²/g與10 m²/g為較佳。

(b)介於50%與100%之間的特徵值Q_(5.8)，及

(c)介於1 μm與6 μm之間的X₅₀參數。

實施方式

實驗部份

1) 測量方法

a) 藉由雷射繞射測定顆粒尺寸(Fraunhofer繞射)：

測量方法：為了測定顆粒尺寸，藉由分配單元將粉末置於雷射繞射光譜儀上。以中間值X₅₀表示一種顆粒尺寸，在該尺寸以下50%的顆粒被發現。Q_(5.8)描述顆粒尺寸小於5.8 μm之顆粒百分比比率。

測量儀器：雷射繞射光譜儀(HELOS), Messrs. Sympatec

(14)

軟體： WINDOX 4

分配單元： RODOS/分配壓力： 3 bar

焦點長度： 100 mm[測量範圍： 0.9.....175 μm]

評估模式： HRLD(V4)

b) 測定特定表面：

測量方法：將粉末樣本暴露於氮氣中，在不同壓力下測定特定表面。冷卻樣本使氮氣分子凝結在顆粒表面。藉由使系統中的壓力下降測定凝結的氮量，並藉由表面氮需求及樣本的重量計算樣本的特定表面。

測量儀器： Tri Star Multi Point BET, Messrs. Micromeritics

加熱台： VacPrep 061, Messrs. 微測 (Micromeritics)

加熱： 約 12 小時 / 40 $^{\circ}\text{C}$ 分析參數：

樣本容器： 1/2 吋，具有填充桿

分析的方法： 16 點 BET 表面測量法 0.05 至 0.20 p/p0

絕對壓力耐受性： 5.0 mm Hg

相對壓力耐受性： 5.0%

排出速度： 50.0 mm Hg/秒

排出閾值： 10.0 mm Hg

時間： 0.1 小時

排空體積： 降低 Dewar 容器，t： 0.5 小時

保留時間： 20 秒

最小平衡時間： 600 秒

(15)

發明說明續頁

吸收物： 氮

c) 藉由雷射繞射測定小滴尺寸(根據Mie)

測量儀器：雷射繞射光譜儀(HELOS), Messrs. Sympatec

軟體： WINDOX 4

焦點長度：100 mm[測量範圍：0.9.....175 μm]

測量方法：藉由從噴霧乾燥器移除噴嘴，以及將噴霧放在噴霧錐上三分之一處，在雷射束中間，測定小滴尺寸。在大氣溫度下進行測量，並用水作為在相同情況下的對照基質。

(16)

2) 噴出參數的實施例

實施例 1：適於水性 BIBN4096 溶液的噴霧參數

(改良的 BÜCHI 噴霧塔)：

濃縮溶液	在 10 毫升 0.115 莫耳/升氯化氫中的 10 克 BIBN4096
小滴尺寸 (對照溶液：大氣溫度下的 H ₂ O)	Q ₍₅₈₎ 71% X ₅₀ 3.9 μm
體積流“噴出速率”	9 毫升/分鐘
噴出壓力(噴嘴類型)	4.6 bar 超壓(N ₂) (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
體積流“噴霧壓力”(噴嘴類型)	2211 標準 公升/小時 (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
入口溫度	150°C
出口溫度	100°C
體積流“乾燥氣體”	30 標準 m ³ /h
乾燥塔的橫切面	105 mm

實施例 2：適於水性 BIBN4096 溶液的噴霧參數

(改良的 BÜCHI 噴霧塔)：

濃縮溶液	9.1 克/100 克
溶劑	0.115 莫耳/公升之 HCl
小滴尺寸 $Q_{(5.8)}$ (對照溶液：大氣溫度下的 H ₂ O) X_{50}	<10% 13 μ m
體積流“噴出速率”	0.54 公升/小時
噴出壓力(噴嘴類型)	1.0 bar 超壓(N ₂) (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm , Art. No. 04364)
質量流噴出氣體噴嘴類型	0.72 公斤/小時 (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm , Art. No. 04364)
入口溫度	150°C
出口溫度	104°C
體積流“乾燥氣體”	35-36 標準 m ³ /h
乾燥塔的橫切面	105 mm

實施例 3：適於水性 BIBN4096 溶液的噴霧參數

(改良的 BÜCHI 噴霧塔)：

濃縮溶液	4.0 克/100 克
溶劑	0.05 莫耳/公升之 HCl
小滴尺寸 $Q_{(5.8)}$ (對照溶液：大氣溫度下的 H ₂ O)	69%
X_{50}	5 μ m
體積流“噴出速率”	0.63 公升/小時
噴出壓力(噴嘴類型)	6.1 bar 超壓(N ₂) (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm , Art. No. 04364)
質量流噴出氣體噴嘴類型	3.4 公斤/小時 (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm , Art. No. 04364)
入口溫度	150°C
出口溫度	98-99°C
體積流“乾燥氣體”	35 標準 m ³ /h
乾燥塔的橫切面	105 mm

實施例 4：適於水性 BIBN4096 溶液的噴霧參數

(改良的 BÜCHI 噴霧塔)：

濃縮溶液	10.3 克/100 克
溶劑	0.13 莫耳/公升之氯化氫
小滴尺寸 (對照溶液：大氣溫度下的 H ₂ O)	Q _(5.8) 69% X ₅₀ 5 μm
體積流“噴出速率”	0.63 公升/小時
噴出壓力(噴嘴類型)	6.1-6.2 bar 超壓(N ₂) (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm , Art. No. 04364)
質量流噴出氣體噴嘴類型	3.4 公斤/小時 (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm , Art. No. 04364)
入口溫度	150°C
出口溫度	98-101°C
體積流“乾燥氣體”	35 標準 m ³ /h
乾燥塔的橫切面	105 mm

實施例 5：適於水性 BIBN4096 溶液的噴霧參數

(改良的 BÜCHI 噴霧塔)：

濃縮溶液	2 克/100 克
溶劑	0.012 莫耳/公升之硫酸
小滴尺寸 $Q_{(58)}$ (對照溶液：大氣溫度下的 H ₂ O)	39%
X_{50}	7.0 μm
體積流“噴出速率”	0.54 公升/小時
噴出壓力(噴嘴類型)	3.3-3.5 bar 超壓(N ₂) (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
質量流噴出氣體噴嘴類型	2.1 公斤/小時 (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
入口溫度	150°C
出口溫度	101°C
體積流“乾燥氣體”	35 標準 m ³ /h
乾燥塔的橫切面	105 mm

實施例 6：適於水性 BIBN4096 溶液的噴霧參數

(改良的 BÜCHI 噴霧塔)：

濃縮溶液	5 克/100 克
溶劑	0.02 莫耳/公升之檸檬酸
小滴尺寸 $Q_{(58)}$ (對照溶液：大氣溫度下的 H ₂ O)	55%
X_{50}	5.5 μ m
體積流“噴出速率”	0.54 公升/小時
噴出壓力(噴嘴類型)	4.4-4.6 bar 超壓(N ₂) (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
質量流噴出氣體噴嘴類型	2.8 公斤/小時 (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
入口溫度	150°C
出口溫度	99°C
體積流“乾燥氣體”	35 標準 m ³ /h
乾燥塔的橫切面	105 mm

實施例 7：適於水性 BIBN4096 溶液的噴霧參數

(改良的 BÜCHI 噴霧塔)：

濃縮溶液	10 克/100 克
溶劑	0.06 莫耳/公升之酒石酸
小滴尺寸 $Q_{(58)}$ (對照溶液：大氣溫度下的 H ₂ O)	60%
X_{50}	5.3 μ m
體積流“噴出速率”	0.54 公升/小時
噴出壓力(噴嘴類型)	4.7-4.9 bar 超壓(N ₂) (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm , Art. No. 04364)
質量流噴出氣體噴嘴類型	3 公斤/小時 (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm , Art. No. 04364)
入口溫度	150°C
出口溫度	101°C
體積流“乾燥氣體”	35 標準 m ³ /h
乾燥塔的橫切面	105 mm

實施例 8：適於水性 BIBN4096 溶液的噴霧參數

(改良的 BÜCHI 噴霧塔)：

濃縮溶液	20 克/100 克
溶劑	0.26 莫耳/公升之溴化氫
小滴尺寸 Q ₍₅₈₎ (對照溶液：大氣溫度下的 H ₂ O)	69%
X ₅₀	5.1 μm
體積流“噴出速率”	0.54 公升/小時
噴出壓力(噴嘴類型)	6 bar 超壓(N ₂) (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
質量流噴出氣體噴嘴類型	3.4 公斤/小時 (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
入口溫度	150°C
出口溫度	100°C
體積流“乾燥氣體”	35 標準 m ³ /h
乾燥塔的橫切面	105 mm

實施例 9：適於水性 BIBN4096 溶液的噴霧參數

(改良的 BÜCHI 噴霧塔)：

濃縮溶液	5 克/100 克
溶劑	0.06 莫耳/公升之甲磺酸
小滴尺寸 $Q_{(5.8)}$ (對照溶液：大氣溫度下的 H ₂ O)	69%
X_{50}	5.1 μm
體積流“噴出速率”	0.54 公升/小時
噴出壓力(噴嘴類型)	6 bar 超壓(N ₂) (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
質量流噴出氣體噴嘴類型	3.4 公斤/小時 (BÜCHI 噴嘴 0.7 mm， Art. No. 04364)
入口溫度	150°C
出口溫度	100°C
體積流“乾燥氣體”	35 標準 m ³ /h
乾燥塔的橫切面	105 mm

3) 從上述實施例所得到的固體顆粒特性：實施例 1：

顆粒尺寸	X_{50}	2.5 μm
	$Q_{(5.8)}$	97%

實施例 2：

顆粒尺寸	X_{50}	5.5 μm
------	----------	-------------------

(25)

	$Q_{(5.8)}$	53.3%
特定表面	S_m	1.9 m ² /g

實施例 3:

顆粒尺寸	X_{50}	2.4 μm
	$Q_{(5.8)}$	96.7%
特定表面	S_m	5.0 m ² /g

實施例 4:

顆粒尺寸	X_{50}	3.0 μm
	$Q_{(5.8)}$	90.0%
特定表面	S_m	3.4 m ² /g

圖式簡單說明

圖 1 至 4 顯示從水性噴出溶液藉由如本發明之方法所製備之微粒的掃描電子顯微照相圖。

肆、中文發明摘要

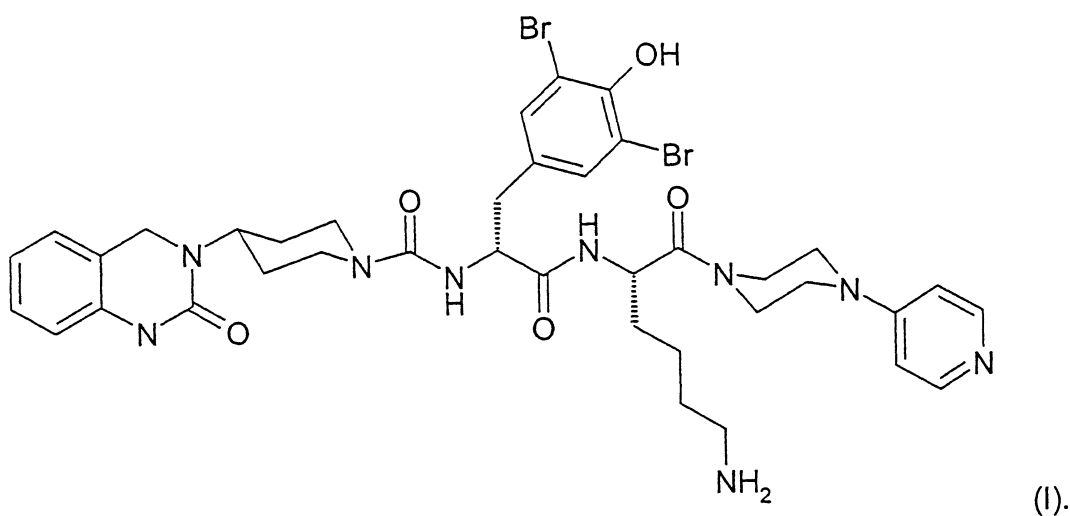
本發明係關於式 I 之 1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-哌啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶基)-哌嗪 [BIBN4096] 之活性物質鹼、其製備、製備含有活性物質 BIBN4096 之鹽的吸入性粉末之方法，及用該方法獲得之吸入性粉末。

伍、英文發明摘要

The invention relates to salts of the active substance base 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine [BIBN4096] of formula I, the preparation thereof, a process for preparing an inhalation powder containing a salt of the active substance BIBN4096 as well as the inhalation powders which can be obtained by the process.

拾、申請專利範圍

1. 一種如式 I 之 1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-哌啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶基)-哌嗪 [BIBN4096] 的活性物質鹼之酸加成鹽



2. 如申請專利範圍第 1 項之酸加成鹽，其係選自由 1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-哌啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶基)-哌嗪之氯化氫鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、溴化氫鹽、碳酸鹽、甲磺鹽、硝酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、醋酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、扁桃酸鹽、羥基琥珀酸鹽及 p-甲苯磺酸組成之群。
3. 如申請專利範圍第 1 項之酸加成鹽，其係選自於由 1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-吡啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶基)-哌嗪之氣

化氫、硫酸鹽及溴化氫鹽所組成之群。

4. 一種 1-[N²-[3,5-二溴-N-[[4-(3,4-二氫-2(1H)-氧基喹啉-3-基)-1-哌啶基]羰基]-D-酪氨酸]-L-賴氨酸]-4-(4-吡啶基)-哌嗪之氯化氫鹽。

5. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之酸加成鹽之方法，其特徵在於：

(a)將該活性物質鹼溶解於溶劑中，該溶劑係選自於由具有 pH 係介於 4 與 8(以 6 與 8 之間為較佳)之間的水及水性緩衝系統所組成之群，

(b)將如此製備之溶液與過量的酸組合，較佳為該酸具有 0.9 至 1.1 當量之酸，及

(c)將溶劑移除。

6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其特徵在於該溶劑係在降低壓力下移除或以噴霧乾燥移除。

7. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其特徵在於該溶劑係以噴霧乾燥移除。

8. 一種如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之 BIBN4096 之酸加成鹽之用途，其係製備用於治療偏頭痛之吸入性粉末。

9. 一種製備吸入性粉末之方法，其包括下列步驟：

(a)將藉由如申請專利範圍第 5 至 7 項中任一項之方法所製備之鹽類或將活性物質 BIBN4096 溶解於具有水性系統中，該水性系統中含有過量的(以 0.9 至 1.1 當量為較佳)礦物酸或有機酸，依要被溶解的活性物質量而定

，藉此將該活性物質轉變成對應鹽，

(b)以習知方式噴出所得的活性物質溶液，以獲得噴出具有小滴的噴霧，該小滴的尺寸具有範圍係自1.5至30 μm 之特徵值 X_{50} (較佳為1.5至20 μm ，更佳為1.5至8 μm)，以及介於10%與100%之間的 $Q_{(58)}$ (較佳為介於20%與100%，及更佳為介於50%與100%)，

(c)藉由乾燥氣體乾燥所獲得的噴霧，同時應用下列參數：

- 100°C 至 350°C 的乾燥氣體的入口溫度，較佳為介於120°C 與 250°C 之間，及更佳為介於130°C 與 200°C 之間，
- 40°C 至 120°C 的乾燥氣體的出口溫度，
- 1 Nm^3/h 至 15 Nm^3/h 之噴出氣體的體積流，
- 15 Nm^3/h 至 1500 Nm^3/h 之乾燥氣體的體積流，以 15 Nm^3/h 至 150 Nm^3/h 為較佳，及

(d)以習知方法，將乾燥過的固體從乾燥氣體流分開。

10. 如申請專利範圍第9項之方法，其特徵在於用於噴霧乾燥之活性物質溶液具有0.5至25重量%之濃度。
11. 如申請專利範圍第9項之方法，其特徵在於用於噴霧乾燥之活性物質溶液具有1至20重量%之濃度。
12. 如申請專利範圍第9項之方法，其特徵在於用於噴霧乾燥之活性物質溶液具有2至10重量%之濃度。
13. 一種含有呈球形奈米結構之形式之如申請專利範圍第1至4項中任一項之鹽類之吸入性粉末，其特徵在於：

- (a) 該顆粒具有介於 $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 與 $20 \text{ m}^2/\text{g}$ 間的特定表面值，
- (b) 介於 50% 與 100% 之間的特徵值 $Q_{(5.8)}$ ，及
- (c) 介於 $1 \text{ }\mu\text{m}$ 與 $6 \text{ }\mu\text{m}$ 之間的參數 X_{50} 。

14. 如申請專利範圍第 13 項之吸入性粉末，其特徵在於該等顆粒具有介於 $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 與 $10 \text{ m}^2/\text{g}$ 間的特定表面值。

拾壹、圖式

以如本發明之方法製備的BIBN4096氯化氫鹽之微粒的掃描電子顯微照像圖(水性噴出溶液，實施例1)

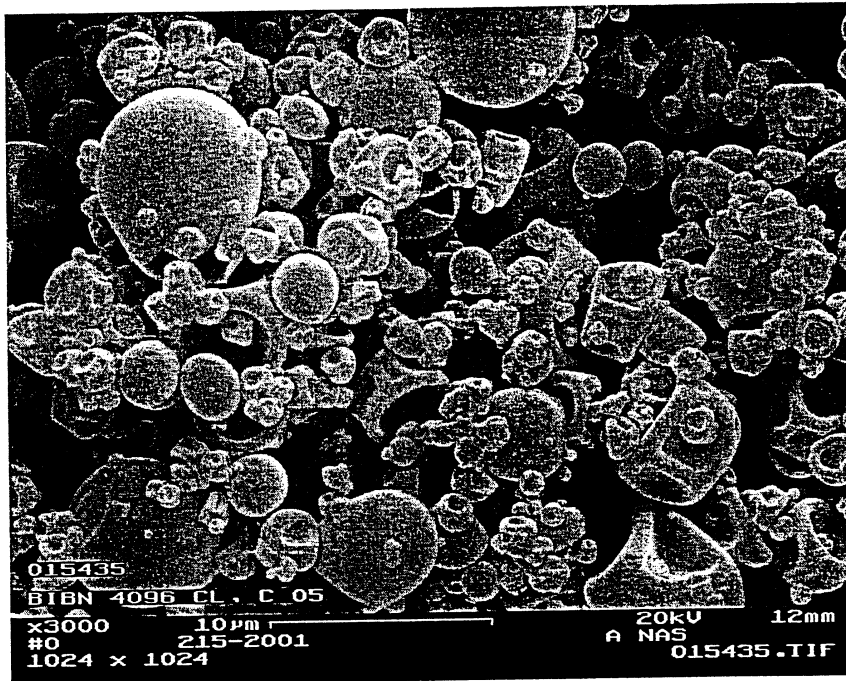


圖 1

以如本發明之方法製備的BIBN4096氯化氫鹽之微粒的掃描電子顯微照像圖(水性噴出溶液，實施例2)

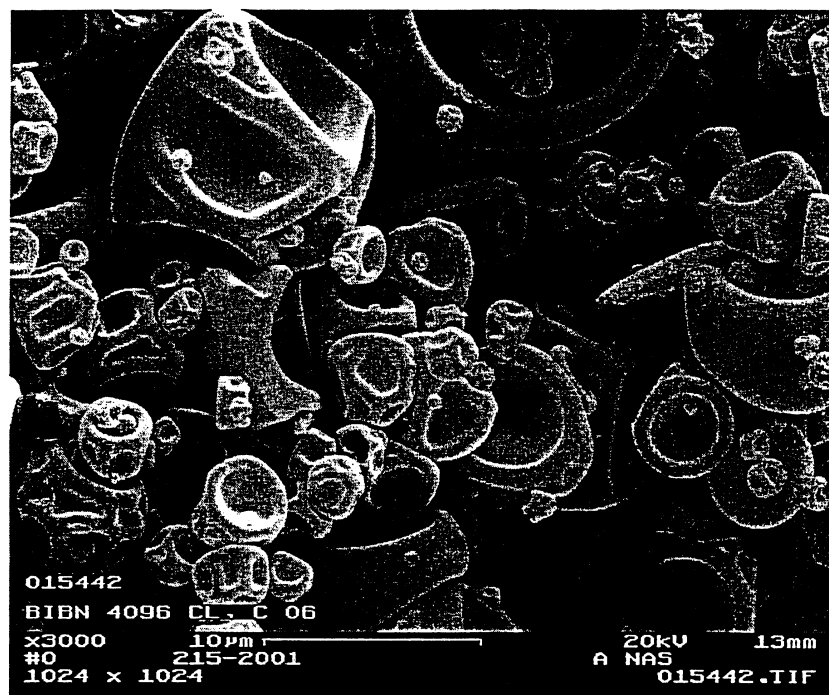


圖 2

以如本發明之方法製備的BIBN4096氯化氫鹽之微粒的掃描電子顯微照像圖(水性噴出溶液，實施例3)

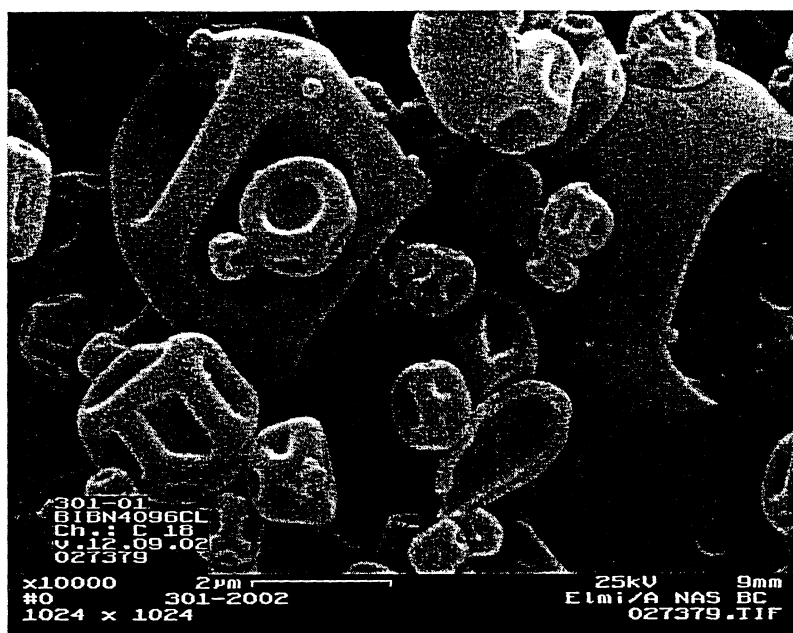


圖 3

以如本發明之方法製備的BIBN4096氯化氫鹽之微粒的掃描電子顯微照像圖(水性噴出溶液，實施例4)

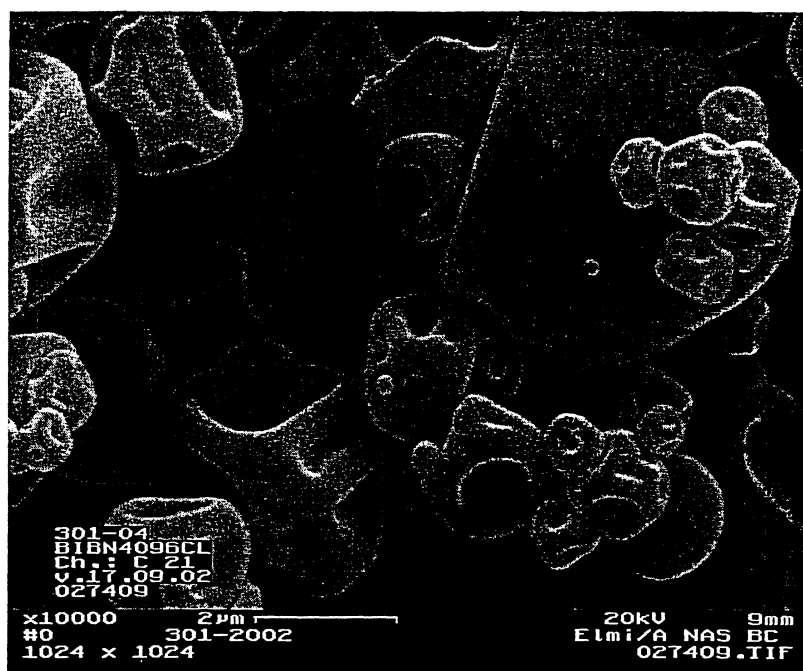


圖 4

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

