



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101896165 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 17

(21) 申请号 200880120583. 4

(22) 申请日 2008. 12. 11

(30) 优先权数据

07123165. 8 2007. 12. 13 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/067364 2008. 12. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02009/074666 EN 2009. 06. 18

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 G·穆雷尔 T·基克布施 D·辛格

R·塔库尔 K·沙夫路策尔

N·拉塞纳克

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1834624 A1, 2007. 09. 19,

EP 1449528 A1, 2004. 08. 25,

WO 0200199 A1, 2002. 01. 03,

CN 1964700 A, 2007. 05. 16,

CN 1735403 A, 2006. 02. 15,

CN 1335766 A, 2002. 02. 13,

WO 2005089718 A2, 2005. 09. 29,

J. Hecq. 《Preparation and

characterization of nanocrystals

for solubility and dissolution rate

enhancement of nifedipine》. 《journal of

pharmaceutics》. 2005, (第 299 期), 第 169 页左
栏第 1 段.

审查员 李风云

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

有机化合物

(57) 摘要

本发明涉及制备微粒的且基本上结晶的药物物质的方法。该方法包括下列步骤：混悬基本上结晶的药物物质于反溶剂中，以产生混悬液；在升高的压力下均质化该混悬液，以产生具有小于约 10 微米的平均粒径的药物微粒；和干燥药物微粒，以除去任何残余的反溶剂。

1. 制备微粒的且结晶的药物物质的方法,所述方法包括下列步骤:

(a) 混悬结晶的药物物质于该药物物质的反溶剂中,以产生混悬液,其中所述反溶剂是液体介质;

(b) 在 500 至 2000 巴的压力下均质化混悬液,以产生具有小于 10 微米的平均粒径的药物微粒;和

(c) 干燥药物微粒,以除去任何残余的反溶剂。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述压力为 900 至 1500 巴。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述混悬液在 1 至 30℃ 的回流温度下均质化。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述混悬液均质化达 1 至 100 次循环。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述混悬液在不存在稳定剂的情况下均质化。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述药物微粒在不存在稳定剂的情况下干燥。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述结晶的药物物质是格隆铵盐或茚达特罗盐。

8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中,所述结晶的药物物质是格隆溴铵,且反溶剂是丙酮、丙-1-醇或乙醇。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其中,所述结晶的药物物质是格隆溴铵,且反溶剂是丙酮。

10. 根据权利要求 7 所述的方法,其中,所述结晶的药物物质是茚达特罗马来酸盐,且反溶剂是水或乙醇。

有机化合物

[0001] 本发明涉及药物的生产,或者,更具体而言,涉及制备微粒的且基本上结晶的药物物质的方法。

[0002] 当制备用于制剂和通过吸入施用的药物物质时,通常将常常以粗颗粒形式存在的新鲜制备的药物物质微粉化,即,机械粉碎以产生平均粒径适于吸入的微粒。以平均直径表示的其平均粒径通常小于 10 微米,优选小于 5 微米,且微粉化方法通常是喷气粉碎方法。

[0003] 令人遗憾的是,一般来说,微粉化和具体而言的喷气粉碎可以导致结晶药物物质的有害变化,包括形成表面高能量、无定形部分、粉尘和产生静电荷。对于其理化特性使得配制制剂困难的药物物质,问题特别是尖锐的,因此需要使用该物质的热力学最稳定的结晶形式。这类结晶药物物质倾向于从大气中吸收水分,并聚集和 / 或成团,从而使进一步的处理更困难,或至少效率较低。

[0004] 因此,需要提供用于制备微粒的且基本上结晶的药物物质的作为选择的方法,其避免或者至少减少常规微粉化、特别是通过干磨方法微粉化的不合需要的影响。该方法应该优选减少药物物质聚集和 / 或成团的趋势。

[0005] 令人惊奇的是,已经发现,在升高的压力下均质化混悬于其反溶剂中的基本上结晶的药物物质并干燥产生的药物微粒,产生了基本上纯和结晶形式的微粒药物物质。所述混悬液和干燥的药物物质在长的时期保持基本上稳定的粒径,因而适于进一步的配制。令人惊奇的是,没有观察到微粒聚集或成团,这与同样的药物物质的干燥微粉化(气流粉碎)的粉末形成强烈对比。特别令人惊奇的是,均质化的混悬物和微粒药物物质可以在不存在稳定剂的情况下制备。

[0006] 因此,本发明涉及制备微粒的且基本上结晶的药物物质的方法,该方法包括下列步骤:

[0007] (a) 混悬基本上结晶的药物物质于反溶剂中,以产生混悬液;

[0008] (b) 在升高的压力下均质化混悬液,以产生具有小于约 10 微米的平均粒径的药物微粒;和

[0009] (c) 干燥药物微粒,以除去任何残余的反溶剂。

[0010] 优选本方法在不存在稳定剂的情况下进行,但仍然产生混悬液,其在干燥后产生基本上纯的药物物质的粉末。

[0011] 优选将混悬液在升高的压力下均质化,以产生具有小于约 7 微米、尤其是小于约 5 微米的平均粒径的药物微粒。

[0012] 优选升高的压力为 500 至 2000 巴,更优选 800 至 1500 巴,尤其是约 900 至 1300 巴。

[0013] 优选将混悬液在以下回流温度下均质化:1 至 30℃,更优选 3 至 20℃,尤其是 9 至 15℃。

[0014] 优选将混悬液在升高的压力下均质化达 1 至 100 次循环,更优选 20 至 75 次循环,尤其是约 50 次循环。

[0015] 优选药物物质是格隆铵(glycopyrronium)盐,特别是格隆溴铵、格隆溴铵 USP。

[0016] 优选将混悬液在压力下均质化,产生微米大小的基本上不含有无定形部分和不含有赋形剂的格隆溴铵微粒。

[0017] 本发明涉及已经通过上述方法制备的微粒的且基本上结晶的药物物质的用途,尤其是用于在干粉吸入器或计量吸入器中使用的制剂。

[0018] 在说明书中使用的术语具有如下含义:

[0019] 本文所用的“无定形”形容无序固态,其可能在药物物质的生产(结晶步骤、干燥、碾磨)或药物产品的生产(造粒、压缩)过程中出现。无定形固体的 X-射线粉末衍射图没有显示尖锐的峰。

[0020] 本文所用的“抗粘附剂”指降低微粒间的凝聚力并防止细小微粒吸附到吸入装置的内表面的材料,或这些材料的混合物。抗粘附剂还包括抗摩擦剂或助流剂,其给予粉末制剂在吸入器中更好的流动性。它们通常导致更好的剂量重现性和更高的细微粒分数。典型的抗粘附剂包括氨基酸如亮氨酸、磷脂如卵磷脂或脂肪酸衍生物如硬脂酸镁或硬脂酸钙。

[0021] 本文所用的“反溶剂”指其中特定的药物物质在其中基本上不溶的溶剂。例如,格隆溴铵基本上不溶于丙酮,所以丙酮作为格隆溴铵的反溶剂。

[0022] 本文所用的“格隆铵盐”包括格隆铵的任何盐形式或抗衡离子,包括但不限于格隆溴铵、格隆氯铵(glycopyrronium chloride)、格隆碘铵(glycopyrronium iodide)及其任何和所有分离的立体异构体与立体异构体的混合物。也包含格隆铵盐的衍生物。合适的抗衡离子是可药用的抗衡离子,包括,例如,氟离子、氯离子、溴离子、碘离子、硝酸根、硫酸根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、三氟乙酸根、丙酸根、丁酸根、乳酸根、柠檬酸根、酒石酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、苯甲酸根、对氯苯甲酸根、二苯基乙酸根或三苯基乙酸根、邻羟基苯甲酸根、对羟基苯甲酸根、1-羟基萘-2-甲酸根、3-羟基萘-2-甲酸根、甲磺酸根和苯磺酸根。

[0023] “平均粒径”是由激光光衍射测量的微粒的平均直径。x90 平均粒径指一种平均粒径,90%的样品微粒具有在该平均粒径以下的更低的平均粒径。x50 平均粒径指一种平均粒径,50%的样品微粒具有在该平均粒径以下的更低的平均粒径。x10 平均粒径指一种平均粒径,10%的样品微粒具有在该平均粒径以下的更低的平均粒径。

[0024] 本文所用的“稳定剂”指稳定主要在混悬液中的药物物质的物质。典型的稳定剂是离子和非离子型表面活性剂(例如,泊洛沙姆)或聚合物如纤维素醚、PVP 或 PVA。

[0025] 在整个说明书和所附的权利要求中,除非内容另有所指,单词“包括”、“包含”或“含有”,理解为指包括标示的整数或整数的集合,但不排除任何其他整数或整数的集合。

[0026] 本发明涉及制备微粒的且基本上结晶的药物物质、尤其是适于通过吸入施用的药物物质的方法。该方法包括混悬基本上结晶的药物物质于其反溶剂中以产生混悬液,在升高的压力下均质化混悬液以产生具有小于约 10 微米的平均粒径的药物微粒,和干燥药物微粒以除去任何残余的反溶剂。产生的药物微粒具有令人惊奇的抗聚集和成团性,尤其是与相同物质的气流粉碎的粉末相比更是如此。

[0027] 高压均质化 (HPH) 是已经完全确定的方法,并广泛用于大规模生产乳剂、固体脂质纳米粒的技术,且最重要的是用在食品技术中。将起始原料混悬于载体液中作为第一步,对混悬液加压,通常是 500 至 2000 巴,然后通过静态微通道相互作用几何形状(如 Y 型或 Z-混合器)或通过动态阀松弛压力,从而通过空穴形成、液相中的剪切力和微粒-微粒以及

微粒-壁的碰撞诱导粒径减小。可根据需要多次重复均质化的步骤,或直到达到所需的平均粒径和粒度分布(PSD)。HPH克服了传统的干法和湿法碾磨的一些最严重的缺点(包括由磨损所致的污染)。特别是当使用动态粒径减小微通道系统时,还成功地避免了粉尘形成和堵塞设备。在所述的使用领域,为了获得稳定的混悬,药物物质通常与某些赋形剂共混悬,其在进行高压均质化方法之前作为稳定剂发挥作用。

[0028] 在本发明方法的第一步中,将微粒的且基本上结晶的药物物质(任选地预先减小粒径)混悬于反溶剂中以产生混悬液。

[0029] 所述药物物质可以是任何药理活性成分,虽然本发明的方法尤其用于结晶药物物质,其理化性质使传统配制困难,特别是用于生产通过吸入施用的干粉制剂。一般来说,所述物质常常具有活化的表面和足够的化学稳定性以承受在所用温度下的处理。

[0030] 所述药物的物质,包括抗炎的、支气管扩张的、抗组胺的、减充血的和镇咳的药物物质,例如 β_2 -肾上腺素受体激动剂、抗毒蕈碱剂、类固醇、PDE4 的抑制剂、 A_{2a} 激动剂或钙阻断剂。优选的药物物质(包括其盐、多晶型物或水合物或溶剂化物)包括抗毒蕈碱剂,如异丙托溴铵、噻托溴铵、其他噻托铵(tiotropium)盐、结晶噻托溴铵水合物、氧托溴铵、阿地溴铵(acclidinium bromide)、达托铵(darotropium)、BEA-2180、CHF 4226(Chiesi)、GSK423405、GSK202423、LAS35201、SVT-40776、溴化(R)-3-(2-羟基-2,2-二苯基乙酰氧基)-1-(异噁唑-3-基-氨甲酰甲基)-1-氮杂双环-[2.2.2]辛烷和格隆铵盐; β_2 -肾上腺素受体激动剂,如福莫特罗等、茈达特罗(indacaterol)、舒喘宁(沙丁胺醇)、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗、卡莫特罗(Carmoterol)、米维特罗(milveterol)、BI-1744-CL、GSK159797、GSK-159802、GSK642444、PF-610355 及其盐;及类固醇,如布地奈德、倍氯米松双丙酸酯、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松、环索奈德、GSK-685698 和 3-甲基噻吩-2-甲酸(6S,9R,10S,11S,-13S,16R,17R)-9-氯-6-氟-11-羟基-17-甲氧基羰基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-17-基酯。

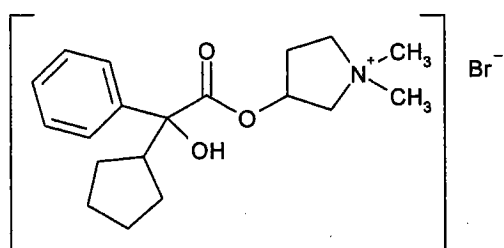
[0031] 在某些实施方案中,对于所述药物物质而言,其包括药物物质的混合物可以是适合的。

[0032] 在本发明的方法的一种优选的实施方案中,药物物质是格隆铵盐,特别是格隆溴铵。

[0033] 化学名称为溴化 3-[(环戊基-羟基苯乙酰)氧基]-1,1-二甲基-吡咯烷鎓的格隆溴铵是抗毒蕈碱剂,目前通过注射施用以减少麻醉过程中的分泌物和或口服以治疗胃溃疡。然而,更新近证明其可用于治疗呼吸系统疾病。

[0034] 格隆溴铵具有以下化学结构:

[0035]

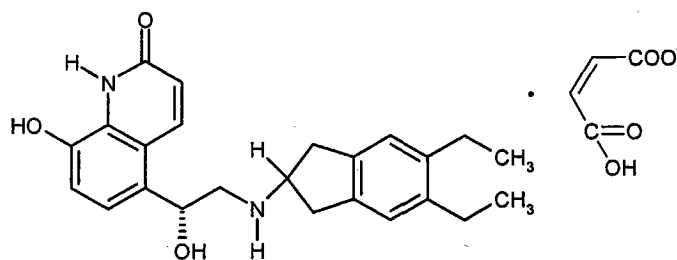


[0036] 格隆溴铵可以商购,或使用美国专利 US 2956062 所述的方法制备,本文引入其内容作为参考。优选是结晶,且含有最少的无定形部分。格隆溴铵特别难于配制,因为它倾向于聚集和成团。这就使得在当试图将格隆溴铵制成通过吸入施用的干粉制剂时面临特定的挑战。

[0037] 格隆溴铵具有两个手性中心,因此存在四种异构体形式,即如 US6307060 和 US 6,613,795 的美国专利说明书所述的 (3R,2' R)-、(3S,2' R)-、(3R,2' S)- 和 (3S,2' S)-3-[(环戊基-羟基苯乙酰)氧基]-1,1-二甲基-吡咯烷鎓溴化物。本文引入这些专利说明书的内容作为参考。本发明包括使用这些异构体形式中的一种或多种,特别是 3S,2' R 异构体、3R,2' R 异构体或 2S,3' R 异构体,因此,包括单一的对映异构体,非对映异构体的混合物或外消旋物,特别是 (3S,2' R/3R,2' S)-3-[(环戊基-羟基苯乙酰)氧基]-1,1-二甲基-吡咯烷鎓溴化物。

[0038] 在另一种优选形式中,药物物质是茛达特罗的盐,特别是茛达特罗马来酸盐。茛达特罗马来酸盐具有以下化学结构:

[0039]



[0040] 茛达特罗马来酸盐或马来酸 (R)-5-[2-(5,6-二乙基-茛满-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮是一种强效的 β_2 -肾上腺素受体激动剂和有效的支气管扩张剂。它对于 β_2 -肾上腺素受体的快速起效和延长的刺激作用(例如,24 小时或更长),意味着它尤其适于呼吸系统疾病(如哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD))的治疗。它可以由国际专利申请 WO 2000/75114 和 WO2005/123684 所述的方法制备,本文引入其内容作为参考。

[0041] 反溶剂的选择由药物物质的选择确定,且与进行该方法的温度相关。当药物物质是格隆溴铵时,反溶剂是格隆溴铵在其中基本上不溶的溶剂,例如,丙酮、丙-1-醇或乙醇,但优选丙酮。当药物物质是茛达特罗时,反溶剂是茛达特罗在其中基本上不溶的溶剂,例如,水或乙醇。如果药物物质是微粉化的且对其进行配制以用于计量吸入器,那么在氢氟烷烃中的均质化是直接可行的。

[0042] 参照欧洲药典提供的标准测定溶解度,即,如果需要 10 至 30 份的溶剂溶解 1 份的药物物质,那么认为该药物物质溶解于该溶剂。因此如果需要超过 10 至 30 份的溶剂溶解 1 份的药物物质,那么该溶剂是所述药物物质的反溶剂。优选药物物质微溶于所用的液体介质。更优选药物物质是轻微、非常轻微、甚至几乎不溶于所用的液体介质。溶解度总是取决于进行该方法的温度,和最后混悬液的存储温度。

[0043] 使用任何适当的工具,将药物物质混悬于反溶剂中,例如,混合装置,例如,ULTRA-TURAX 均质化器、磁搅拌器或其他类似的混合设备。优选混悬液不包含稳定剂。这意味着纯的将药物物质混悬于液体介质。

[0044] 在本发明方法的第二步中,在升高的压力下均质化混悬液,以产生具有小于约 10

微米、优选小于约 5 微米但尤其小于约 3 微米的平均粒径的药物微粒。

[0045] 已知高压均质化是一种供选择的碾磨技术。例如,它产生比气流粉碎更均匀的产品。但是,迄今高压均质化被认为向药物物质提供如此高量的能量,以至于产生部分甚至全部无定形的药物微粒(参见 Mueller 等人, Nanosuspensionen-Formulierungen fuer schwerloesliche Arzneistoffe mitgeringer Bioverfuegbarkeit :1. Herstellung und Eigenschaften(针对生物利用度低的难溶药物的纳米混悬物-制剂:1. 制备和性质). Pharm. Ind. 1999, 61, 74-78)。

[0046] 传统的高压均质化方法通常在一种或多种稳定剂和 / 或一种或多种赋形剂的存在下进行,以防止新产生的表面聚集。尤其在所述方法中使用稳定剂似乎是非常优选的,且至少通常是必不可少的。因此令人惊讶的是,在本发明的方法中,药物物质可在不存在任何稳定剂或赋形剂的情况下均质化而且随着时间的推移仍保持稳定,而没有趋于聚集和 / 或成团或没有显示任何粒径的变化。这是非常有用的,因为不存在任何所述稳定剂或赋形剂通过避免随后要设法除去它们的需要而有助于其下游的加工。这也避免了残留的稳定剂或赋形剂污染药物产品。虽然不希望受限于理论,在没有赋形剂存在时,均质化的药物物质的新产生的表面不会被赋形剂覆盖,因此,技术人员不用面临由均质化产生的问题:赋形剂微粒在所述表面上生长并有害地影响药物微粒的稳定性。

[0047] 由高压均质化产生的药物微粒的高稳定性使药物微粒比通过气流粉碎产生的药物微粒存储更长的时间。

[0048] 在升高的压力均质化混悬液,以产生具有小于 10 微米、优选小于 5 微米的平均粒径的药物微粒。一般来说,这种大小的药物微粒适于吸入施用。在某些实施方案中,均质化混悬液以产生具有小于约 7 微米的平均粒径的药物微粒。在其他的实施方案中,均质化混悬液以产生具有小于约 5 微米的平均粒径的药物微粒。

[0049] 具有大于约 10 微米的平均粒径的微粒可能影响咽喉壁,且一般不到达肺部。具有约 2 微米至约 5 微米的平均粒径的微粒一般沉积于呼吸性细支气管,而具有约 0.05 微米至约 2 微米的平均粒径的较小的微粒则可能被呼出或沉积在肺泡并被吸收到血液中。

[0050] 适于均质化混悬液的压力随涉及的药物物质和反溶剂而变化。一般来说,均质化混悬液的升高的压力优选为 500 至 2000 巴,更优选 900 至 1500 巴,尤其是约 1000 巴。当药物物质是格隆溴铵且反溶剂为丙酮时,均质化混悬液的升高的压力优选为 800 至 1500 巴,更优选 900 至 1200 巴,尤其是约 950 巴。当药物物质是茛达特罗、尤其是茛达特罗马来酸且反溶剂是水或乙醇时,均质化混悬液的升高的压力优选为 800 至 1500 巴,更优选 900 至 1200 巴,尤其是约 950 巴。

[0051] 适于均质化混悬液的回流温度随涉及的药物物质、反溶剂和压力而变化。一般来说,均质化混悬液的回流温度优选 1 至 30℃,更优选 3 至 20℃,尤其是 5 至 15℃。当药物物质是格隆溴铵且反溶剂为丙酮时,均质化混悬液的回流温度优选 1 至 20℃,更优选 3 至 15℃,尤其是 9 至 15℃。当药物物质是茛达特罗且反溶剂是水时,均质化混悬液的回流温度优选 3 至 30℃,更优选 5 至 20℃,尤其是 9 至 15℃。

[0052] 适于均质化混悬液的循环数随涉及的药物物质和反溶剂而变化。一般来说,均质化混悬液达 1 至 100 次循环,更优选 20 至 75 次循环,尤其是约 50 次循环。当药物物质是格隆溴铵且反溶剂为丙酮时,均质化混悬液达 1 至 100 次循环,更优选 20 至 75 次循环,尤

其是约 50 次循环。当药物物质是茛达特罗且反溶剂是水时,均质化混悬液达 1 至 100 次循环,更优选 20 至 75 次循环,尤其是约 50 次循环。

[0053] 令人惊奇的是,本发明的方法没有使用任何稳定剂和赋形剂,产生稳定的混悬液和最终 / 产品。然而,在某些实施方案中,药物物质连同稳定剂、特别是抗粘附剂一起均质化可以是合适的,以进一步减少药物物质的成团趋势,从而提高产生的药物物质的稳定性。优选抗粘附剂是一种或多种硬脂酸金属盐、一种或多种结晶糖或其混合物。尤其优选的硬脂酸金属盐包括硬脂酸镁和硬脂酸钙。尤其优选的结晶糖包括乳糖,更尤其是乳糖一水合物或无水乳糖。其他赋形剂可以包括表面活性剂或聚合物,例如,泊洛沙姆、纤维素醚、PVP 或 PVA 等。

[0054] 在本发明方法的第三步中,干燥药物微粒以除去任何残余的反溶剂。这可以通过使用任何本领域已知的方法进行,如冷冻干燥、喷雾干燥或超临界流体干燥。优选将药物微粒通过喷雾干燥。产生的药物微粒具有令人惊奇的抗聚集和成团性,并随着时间的推移显示具有稳定的粒径。

[0055] 如果反溶剂是可药用的,也可以使用获得的混悬液或对其进一步处理而不经任何进一步干燥操作。

[0056] 按照本发明的方法制造的干粉制剂是稳定的,且随着时间的推移不倾向于聚集和成团。

[0057] 在许多加工前药物物质含有无定形部分的情况下,由该药物物质制备的本发明的干粉制剂显示出无定形部分的显而易见的、而且经常是显著的减少。

[0058] 令人惊奇的是,格隆溴铵的混悬液,特别是在不存在任何赋形剂的情况下、在升高的压力下均质化,随后喷雾干燥的格隆溴铵的混悬液,产生稳定的、不包含任何无定形内容物且不倾向于聚集和 / 或成团的药物微粒。

[0059] 已根据本发明方法处理的药物物质具有降低的成团趋势,从而提供有利于进一步加工的显著稳定的固体的大量药物物质,所述进一步加工即混合乳糖载体微粒以产生可吸入的干粉。所述药物物质可以制成用于在合适的装置、包括干粉吸入器或计量吸入器中使用的制剂。当药物物质是通过计量吸入器递送时,优选将药物物质混悬于合适的 MDI 抛射剂。或者,药物物质可以在合适的作为混悬介质 / 反溶剂的 MDI 抛射剂中均质化。

[0060] 本发明通过下面的实施例说明。

[0061] 实施例 1

[0062] 格隆溴铵干粉的制备

[0063] (a) 高压均质化设备的设置:

[0064] 该设备包括连接到气动活塞泵的混合容器。泵的出口到达动态相互作用阀,其连接返回到混合容器的回流管。在混合容器中提供加热 / 冷却夹套,使得混合容器的内容物的温度加热或冷却。该均质机是已在相互作用腔室作了改进(从静态的 IXC 几何形状到动态阀)的典型的微射流均质机。在这种方法中,对来自混合容器的混悬液加压到规定的压力。将这种加压的混悬液沿动态阀放松到大气压力,转化压力能为动能,导致空穴形成、剪切力和微粒-微粒以及微粒-壁的力。这些力导致粒径减少。重复整个方法,直到达到所需的平均粒径。

[0065] (b) 格隆溴铵的丙酮混悬液的均质化:

[0066] 将 16 克粗制的格隆溴铵混悬于 370 毫升的丙酮,并搅拌 60 分钟,以获得令人满意的分散。然后以 950 巴的压力降,在约 9-12.5℃的回流温度和 2℃的搅拌 / 回流容器的夹套温度下,均质化混悬液。活塞泵的冲程频率是约 60,方法共运行 60 分钟,这相当于总计 48 次通行或均质化循环。在方法对照中,在 15(12 次通行)和 30(24 次通行)分钟后,也采集样品,并连同最终产品一起分析。

[0067] (c) 格隆溴铵微粒的喷雾干燥:

[0068] 在约 75-78℃的出口温度下,即高于纯丙酮的沸点,进行喷雾干燥,以避免在喷雾塔的溶剂冷凝。入口温度设定为 100℃,且通过喷雾纯溶剂启动实验。喷雾速率设置为 5 毫升 / 分钟的流量,使用带有 100%运行的抽吸器的 Büchi 实验室规模喷雾干燥器。氮气流速恒定保持在 600-700 升 / 小时。在这些操作条件下,喷雾均质化的混悬液,并用旋风分离器接着布滤器收集干粉。

[0069] (d) 格隆溴铵材料的分析:

[0070] 通过扫描电子显微镜的检查显示粗制的格隆溴铵是约 50 到 100 微米的不规则晶体。在均质化步骤中,产品质量和粒径根本性地变化,格隆溴铵的形态从大的、不规则大小的晶粒变为具有明显小于 5 微米的平均粒径的更紧密、片样的微粒。在均质化的初期阶段,显示晶粒破碎为尺寸较小的相当规则、矩形形状的碎片,其后来进一步粉碎和平滑。在不断增加均质化循环下,粒径进一步减小,经过 24 次通行后,平均粒径已经为约 1 微米,且微粒边缘比初始的或只经过 12 次通行后的明显更圆。通过均质化器 24 和 48 次通行后分离的微粒没有观察到显著的变化。

[0071] 激光光衍射粒度分析揭示 1.3 微米的 x50 平均粒径(如上文定义)、0.6 微米的 x10 平均粒径和 3.1 微米的 x90 平均粒径。应用 60W 的超声处理 480 秒,以在开始粒度分布测量前,打破混悬液中的松散聚集体。

[0072] 喷雾干燥的格隆溴铵通过扫描电子显微镜(SEM)和激光光衍射(LLD)检查,且经喷雾后其粒径和形状显示相比直接经高压均质化后的混悬液中的物质没有任何明显的改变。微粒显示仍然是具有平滑的边缘和约 1 微米或略大于 1 微米的平均粒径的矩形形状的碎片。该经干燥的混悬液(通过吸附分析、BET 表面测量分析)的比表面积测定为 4.0 平方米 / 克。

[0073] 干燥后最终产品的激光光衍射粒径分析显示了处于狭窄的粒径分布的 1.7 微米的 X50 平均粒径和 3.6 微米的 x90 值。再次应用 60W 超声处理 480 秒,以在开始粒度分布测量前,打破产品中的松散聚集体。

[0074] 通过 BET 分析的最终产品的比表面积确定为 4.0 平方米 / 克。使用 X 射线粉末衍射分析(XPRD)和 DSC 分析最终产品显示与粗制的药物物质相比结晶度没有变化。

[0075] 喷雾干燥后,经过 25 天的在环境条件以及 4℃的储存后,再对最终产品进行表征。没有观察到平均粒径的显著增长或粒度分布的扩大,例如,在环境条件下储存 25 天后,粒度分布是 x50 = 1.85 微米, x90 = 3.95 微米。

[0076] 这些数据表明,高压均质化和喷雾干燥的格隆溴铵避免了在微粉化和喷雾干燥的格隆溴铵中观察到的严重的聚集。

[0077] 实施例 2

[0078] 高压均质化的格隆溴铵混悬液的粒度分布

[0079] (a) 高压均质化设备的设置：

[0080] 这与实施例 1 相同。

[0081] (b) 格隆溴铵的丙酮混悬液的均质化：

[0082] 将~20 克粗制的格隆溴铵混悬于 320 毫升的丙酮，并搅拌 60 分钟，以获得令人满意的分散。然后以 1150 巴的压力降，在约 13-16℃的回流温度和 2℃的搅拌 / 回流容器的夹套温度下，均质化混悬液。活塞泵的冲程频率是约 90，方法共运行 60 分钟，这相当于总计 80 次通行或均质化循环。

[0083] (c) 格隆溴铵微粒的喷雾干燥：

[0084] 在约 75-78℃的出口温度下，即高于纯丙酮的沸点，进行喷雾干燥，以避免在喷雾塔的溶剂冷凝。入口温度设定为 100℃，且通过喷雾纯溶剂启动实验。喷雾速率设置为 5 毫升 / 分钟的流量，使用带有 100%运行的抽吸器的 Büchi 实验室规模喷雾干燥器。氮气流速恒定保持在 600-700 升 / 小时。在这些操作条件下，喷雾均质化的混悬液，并用旋风分离器接着布滤器收集干粉。

[0085] 使用来自德国 Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld 的带有 100 毫米透镜的 HELOS 粒径分析仪，通过激光光衍射测量如所述制备的格隆溴铵混悬液的粒径分布。在 4℃或室温下储存混悬液 1、8、10 或 12 周后，测量样品。在进行任何粒度分布测量前，应用 60W 的超声处理 480 秒，以打破混悬液中的松散聚集体。结果如下面的表 1 所示。

[0086] 表 1

[0087]

时间点 (储存期)	储存温度	x10 (μ m)	x50 (μ m)	X90 (μ m)
均质化后直接	不适用	0.8	2.2	4.3
1 周	4℃	0.8	2.0	4.6
1 周	RT	0.9	2.7	7.0
8 周	4℃	0.9	2.5	5.3
8 周	RT	0.8	2.1	4.5
10 周	4℃	0.8	2.1	4.4
10 周	RT	0.8	2.1	4.5
12 周	4℃	1.0	2.5	5.3
12 周	室温	1.0	2.6	5.6

[0088]

[0089] 这些数据显示尽管没有任何稳定赋形剂，均质化的格隆溴铵的丙酮混悬液保持稳定。它们还证明喷雾干燥后格隆溴铵微粒的粒径分布没有显著变化。

[0090] 实施例 3

[0091] （通过对混悬液喷雾干燥获得的）格隆溴铵干粉的稳定性

[0092] 使用来自德国 Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld 的带有 100 毫米透镜的 HELOS 粒径分析仪,通过激光光衍射测量根据实施例 2 制备的喷雾干燥的格隆溴铵样品的稳定性。超声处理 480 秒后,分析微粒。结果总结于下面所示的表 2。

[0093] 表 2

[0094]

储存的时间点 *	x10 (μ m)	x50 (μ m)	x90 (μ m)
干燥后直接	0.8	2.1	4.6
4 周	0.8	2.0	3.9 *

[0095] * 储存条件 :20°C / 封闭的玻璃容器

[0096] 这些数据表明当在不稳定剂的情况、在室内条件下在密闭玻璃容器中储存 4 周时,根据本发明的方法制造的格隆溴铵干粉样品实质上保持稳定。

[0097] 实施例 4

[0098] 由格隆溴铵的高压均质化的混悬液制备的格隆溴铵干粉和由微粉化的格隆溴铵制备的格隆溴铵干粉的比较

[0099] 使用具有下列参数的 Hosokawa Alpine [®] 100AFG 流化床对喷气流粉碎机,将 1 千克的结晶格隆溴铵共微粉化 :分级机转速,17000rpm ;粉碎气压,4 巴。该粉碎机配备有 3 个 1.9 毫米直径的喷嘴。产生的微粉化材料显示高的聚集和成团趋势,这显著阻碍粉末处理。因此,材料必须与力控制剂 (force control agent) 如硬脂酸镁共同粉碎,以便获得可自由流动的非成团微粉化的药物物质。

[0100] 与此相反,高压均质化并随后干燥的材料 (如实施例 1、2 和 3 所述制备的) 显示没有聚集和成团的趋势,且能比气流粉碎的药物物质更容易地进一步加工 (例如,成为干粉吸入制剂)。