



(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 I572370 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102111579

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K9/16 (2006.01)

B01D61/58 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/30 葡萄牙

106237

(71)申請人：好利安國際有限公司 (香港地區) HOVIONE INTERNATIONAL LTD. (HK)
香港

(72)發明人：桑陶斯 裘斯 路易絲 SANTOS, JOSE LUIS (PT)；卡斯帕 菲利普 GASPAR, FILIPE (PT)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 1834624A1

US 2009/0136757A1

US 2010/0172994A1

WO 99/11243A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：2 共 24 頁

(54)名稱

使用研磨及膜分離生產幾近單分散之粒子

PRODUCTION OF NEAR MONODISPERSE PARTICLES USING MILLING AND MEMBRANE SEPARATION

(57)摘要

本發明提供一種用於生產粒徑分佈減小之粒子的方法，該方法包含以下步驟：a)提供包含粒子之組合物；b)對該組合物中之該等粒子進行尺寸減小步驟或尺寸增長步驟；c)將該等粒子饋送至第一膜分離系統以根據尺寸分離該等粒子；d)使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回至步驟a)；e)視情況，在收集槽中收集該第一膜分離系統之滲透物。

亦提供可根據本發明方法獲得且特徵為具有幾近單分散之粒徑分佈的粒子。該等粒子較佳特徵為具有跨距小於 2.0 之粒徑分佈。

本發明亦提供包含本發明粒子之醫藥組合物以及用於進行本發明方法之設備。

The present invention provides a method for producing particles having a reduced particle size distribution, which method comprises the steps of: a) providing a composition comprising particles; b) subjecting the particles in said composition to a size reduction step or to a size growth step; c) feeding said particles to a first membrane separation system to separate said particles according to size; d) recycling those particles that do not meet the size criteria back to step a); e) optionally, collecting in a collection tank the permeate of the first membrane separation system.

Particles obtainable according to the method of the invention and characterized by having a near monodisperse particle size distribution are also provided. The particles are preferably characterized by having a particle size distribution with a span of less than 2.0.

The invention also provides pharmaceutical compositions comprising particles according to the invention, and also apparatus for carrying out the method of the invention.

指定代表圖：

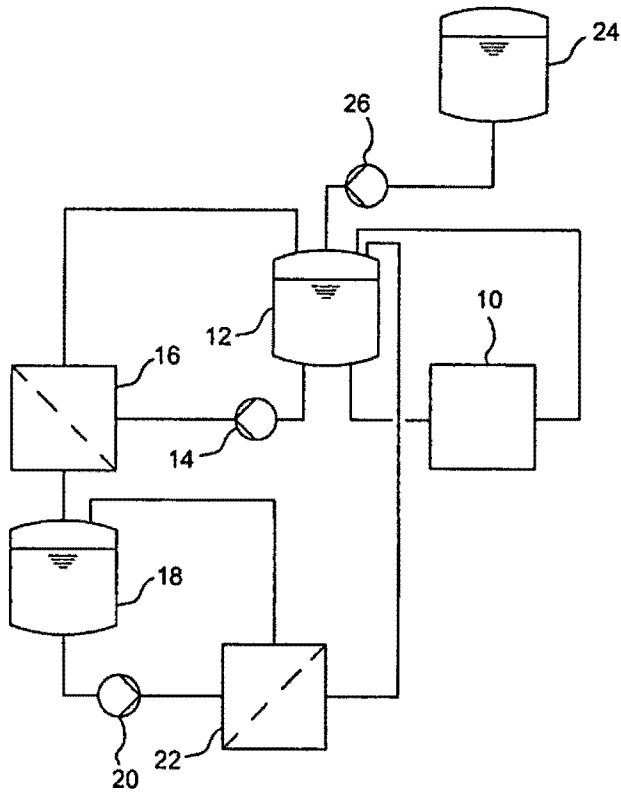


圖1

符號簡單說明：

- 10 . . . 濕磨機
- 12 . . . 饋料槽/貯槽
- 14 . . . 泵
- 16 . . . 第一膜過濾系統/膜過濾系統/膜分離系統
- 18 . . . 收集槽/貯槽
- 20 . . . 泵
- 22 . . . 第二膜過濾系統/膜過濾系統/第二膜分離系統
- 24 . . . 貯槽
- 26 . . . 泵

發明摘要

公告本

※申請案號：102111579

※申請日：102.7.29

※IPC 分類：A61K ^P/₁₄ (2005.01)B01D ⁶¹/₅₈ (2005.01)

【發明名稱】

使用研磨及膜分離生產幾近單分散之粒子

PRODUCTION OF NEAR MONODISPERSE PARTICLES USING
MILLING AND MEMBRANE SEPARATION

【中文】

本發明提供一種用於生產粒徑分佈減小之粒子的方法，該方法包含以下步驟：

- a)提供包含粒子之組合物；
- b)對該組合物中之該等粒子進行尺寸減小步驟或尺寸增長步驟；
- c)將該等粒子饋送至第一膜分離系統以根據尺寸分離該等粒子；
- d)使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回至步驟a)；
- e)視情況，在收集槽中收集該第一膜分離系統之滲透物。

亦提供可根據本發明方法獲得且特徵為具有幾近單分散之粒徑分佈的粒子。該等粒子較佳特徵為具有跨距小於2.0之粒徑分佈。

本發明亦提供包含本發明粒子之醫藥組合物以及用於進行本發明方法之設備。

【英文】

The present invention provides a method for producing particles having a reduced particle size distribution, which method comprises the steps of:

- a) providing a composition comprising particles;
- b) subjecting the particles in said composition to a size reduction step or to a size growth step;
- c) feeding said particles to a first membrane separation system to separate said particles according to size;
- d) recycling those particles that do not meet the size criteria back to step a);
- e) optionally, collecting in a collection tank the permeate of the first membrane separation system.

Particles obtainable according to the method of the invention and characterized by having a near monodisperse particle size distribution are also provided. The particles are preferably characterized by having a particle size distribution with a span of less than 2.0.

The invention also provides pharmaceutical compositions comprising particles according to the invention, and also apparatus for carrying out the method of the invention.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

10	濕磨機
12	饋料槽/貯槽
14	泵
16	第一膜過濾系統/膜過濾系統/膜分離系統
18	收集槽/貯槽
20	泵
22	第二膜過濾系統/膜過濾系統/第二膜分離系統
24	貯槽
26	泵

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

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】

使用研磨及膜分離生產幾近單分散之粒子

PRODUCTION OF NEAR MONODISPERSE PARTICLES USING
MILLING AND MEMBRANE SEPARATION

本發明屬於粒徑減小及分類方法之技術領域。更具體言之，本發明屬於尤其但非僅僅用於活性醫藥成分(API)、藥品中間物、賦形劑及藥品之濕磨粒徑減小法以及使用膜技術之尺寸分類法的技術領域。

精確控制醫藥材料之粒徑分佈極其重要。對於製造中之穩定性、傳遞中之功效，改變粒徑可引起產品屬性之變化，從而增進藥品之性能、活性或有效性。產品可藉由改良其流動特性進行改質以更易於製造，或可變得溶解性更高且更好地在體內吸收。作為一種吸入產品，其可變得更好地分散且更有效沈積於鼻或肺中。所有此等益處均可藉由改變活性醫藥成分或藥品中間物或所用賦形劑或藥品自身之粒徑獲得。在某些情況下，有益作用將藉由增加粒徑獲得，在其他情況下，藉由減小粒徑獲得。

在產品開發階段，以高精度獲得目標粒徑分佈(以諸如中值粒徑之粒徑分佈數據表示)使得其可變性可包含在 $\pm 5 \mu\text{m}$ 之限度或更窄限度(諸如 $\pm 1 \mu\text{m}$ 或 $\pm 0.1 \mu\text{m}$ 或甚至 $\pm 0.01 \mu\text{m}$)內很重要。

在工業階段，以精確分佈為目標之開發中獲得的粒徑能以較低之批次間可變性再現很重要。換言之，需要一種能夠精確獲得所要粒徑分佈且能夠在開發及工業環境中可靠地精確獲得所要粒徑分佈的技術。

當前技術包含數種改變且尤其降低粒徑之技術，諸如噴射研磨微米尺寸化法及球磨法，該等方法通常使用乾燥粉末進行，但在後一情況下亦可使用液體介質。在後一情況下，可隨後使用已知方法乾燥經懸浮且處理之粒子以獲得粉末。然而，儘管此等方法一般適用於多種目的，但吾人已瞭解其具有粒徑分佈寬、精度不良及再現性有限之特徵。

概念上，獲得單分散分佈(亦即，粒子之所要屬性(尺寸、形狀或質量)均具有相同大小)的粒子處理方法將滿足所希望之需求，但已知方法實際上不足以獲得該所要均勻性、精度及再現性。

實際上，單分散粒子或接近單分散之粒子對於藥物傳遞極其重要。單分散粒子之一個最重要特徵為單一粒子之物理及化學特徵可外推至整個粒子群[T. Sugimoto, Monodispersed Particles, Elsevier 2001]。此有助於向人體物理傳遞藥物及在傳遞劑型後預測藥物生物可用性。在口服劑型之情況下，單分散粒子可具有更可預測之溶解型態。在靜脈內可注射投藥之情況下，藥物粒子之尺寸決定其在目標組織中之分佈(若粒子過小，則其可能過快地自血流移除；若其過大，則其可能引起栓塞或可能被截留且不能到達預定作用位點)。吸入粉末亦可得益於單分散粒子，因為過大之粒子可能影響口咽且不能到達深肺，而過小之粒子可能被再呼出且不能保留在支氣管中或肺泡中。

在吸入型藥品之情況下，幾近單分散之粒子的另一優點為藉由選擇具有極窄分佈之極精確粒徑，可以極特定肺部區域為目標進行沈積。此外，藉由混合包含兩種不同粒級之藥品，同一產品可靶向不同肺部區域。此外，相同原因可適用於包含兩種或兩種以上藥物之調配物，其在具有不同尺寸分佈時可各靶向不同肺部區域。極精確製造藥物粒子將允許製造迄今不可能製造之藥物，尤其在經肺吸入之領域。

習知濕磨粒徑減小法包括尤其介質研磨及高壓均質化。然而，

先前技術未提供所要精度或製程穩定性。先前技術中已提供諸多該等描述，但並未解決高粒徑精度及再現性之問題。

Keck等人[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]揭示了一種藉由在無水介質與水之混合物中進行高壓均質化來產生奈米晶體的方法。在該等條件下，空蝕現象減到最少且產生小且穩定之奈米晶體。亦揭示一種藉由沈澱與均質化之組合來產生奈米晶體的方法。均質化提供一個高能量步驟，其使粒子在沈澱後保持特定尺寸範圍。

Hirokawa等人在EP2143423A1中揭示了一種藉由將鹽與多元醇混合進行濕磨來產生結晶有機化合物之粉末化粒子的方法。所得粒子之平均直徑為600 nm或600 nm以下。此等粒子可隨後用於經口、可注射或吸入投藥。

然而，Keck等人及Hirokawa等人描述之製程不能操控粒徑且其分佈超出高壓均質化之限度，因此仍以此等製程在精度及再現性方面之固有限制為特徵。

Dalziel等人在WO2005/053851A1中揭示一種使用高壓介質研磨系統減小粒徑之方法。該方法亦包含產物收集/分離步驟以移除溶劑且完全回收經研磨之粒子。該產物收集/分離步驟可包含過濾及噴霧乾燥(尤其此項技術中已知之方法)。

然而，該收集/分離步驟之目的為將粒子自流體分離，且在使不滿足尺寸標準之粒子再循環之同時，並未將其分類。因此，最終產物之粒徑分佈仍由研磨步驟決定及限制。

Kesisoglou等人[F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Nanosizing - Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation, Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007) 631-644]揭示了一種用球磨或高壓均質化將API之粒徑減至次微米範圍的方法。可藉由使用噴

霧乾燥實現最終產物之分離。

另外，藉由乾燥製程分離最終產物並未賦予該製程任何其他分類步驟，因此經分離物質之粒徑分佈基本上由研磨步驟決定及限制。

因此瞭解到，需要一種新穎製程，其可在獲得或接近單分散粒徑分佈方面獲得極高程度之精度及再現性。

分佈之量度為跨距(span)。跨距係藉由使用已知方法(諸如顯微術或雷射繞射)量測粒徑且測定佔粒子樣品之90%、50%及10%之粒子的尺寸上限來獲得，且該等尺寸上限稱為D90、D50及D10。跨距等於 $(D90-D10)/D50$ 。D50亦稱為中值粒徑。

完美單分散分佈之跨距為零，因為D90、D50及D10將相同。當前，大多數研磨方法產生之跨距在1.5與3之間。某些技術已能夠達成接近1之跨距，但仍存在改良之空間。現今已開發出一種製程，其能夠藉由顯著且可預測地減小粒徑分佈跨距來實現此改良，且此代表該領域中的極大進步。

本發明係關於一種用於生產單分散或幾近單分散之粒子的方法，其包含研磨及膜分離之步驟。

根據本發明之一個態樣，提供一種用於生產粒子、尤其粒徑分佈減小之粒子的方法，該方法包含以下步驟：

- a)提供包含粒子之組合物；
- b)對該組合物中之粒子進行尺寸減小步驟或尺寸增長步驟；
- c)將該等粒子饋送至第一膜分離系統以根據尺寸分離該等粒子；
- d)使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回步驟a)；
- e)視情況，在收集槽中收集該第一膜分離系統之滲透物。

在步驟d)中，視配置而定，再循環可直接返回步驟b)進行。

該方法可用於生產單分散粒子或者基本上或幾近單分散之粒子及包含該等粒子之組合物。

該組合物較佳為一種包含藥物(亦即API)粒子或藥物之化學中間物粒子的醫藥組合物，但應瞭解，該方法原則上可適用於任何類型粒子。

在一較佳態樣中，該組合物包含粒子或藥物於溶劑中之懸浮液。可使用任何適合的溶劑。

第一膜分離系統較佳包含膜過濾系統，但可使用任何適合的膜分離系統。

在本發明之一較佳態樣中，粒徑減小。儘管可使用任何適合的尺寸減小方法，但較佳使用研磨法，更佳使用濕磨法。

必要時，本發明之方法可進一步在步驟e)後包含向第二膜分離系統饋料之步驟。其可例如用於移除溶劑及/或移除低於或高於所選目標尺寸之粒子。其較佳移除低於所選目標尺寸之粒子。

在本發明之另一態樣中，提供一種用於生產醫藥組合物、尤其包含粒徑分佈減小之粒子之組合物的方法，該方法包含以下步驟：

- i. 形成包含藥物及溶劑之懸浮液；
- ii. 將該懸浮液饋送至濕磨機(10)以減小該懸浮液之粒徑；
- iii. 將該懸浮液饋送至第一膜過濾系統(16)以分離該等粒子；
- iv. 使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回步驟i.；及視情況
- v. 在收集槽(18)中收集第一膜過濾系統(16)之滲透物。

在步驟iv.中，視配置而定，再循環可直接返回步驟ii)進行。

本發明亦提供適用於進行本發明方法之設備。

由此，在另一態樣中，本發明提供適用於生產粒徑分佈減小之粒子的設備，該設備包含：

- a) 用於提供包含粒子之組合物的構件；
- b) 用於對該組合物中之粒子進行尺寸減小步驟或尺寸增長步驟的構件；

- c)包含第一膜分離系統以根據尺寸分離該等粒子的構件；
- d)用於使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回步驟a)的構件；
- e)視情況存在之用於收集第一膜分離系統之滲透物的構件。

步驟(iv)較佳使粒子再循環至向該濕磨機(10)饋料之饋料槽(12)。

本發明之方法可在步驟v.後包含向第二膜過濾系統(22)饋料以移除溶劑及/或移除低於所選目標尺寸之粒子的步驟。

本發明亦提供根據本發明方法獲得的或可根據本發明方法獲得的粒子。該等粒子之特徵為具有單分散或幾近單分散之粒徑分佈。該粒子較佳為一種藥物(亦即API)或其中間化合物。

具有單分散粒徑分佈之粒子宜為跨距值等於或小於約2之粒子。因此，特徵為具有跨距小於2或2.0之粒徑分佈的粒子尤佳。

本發明亦提供特徵為具有跨距等於或小於約1.5；或等於或小於1或1.0之粒徑分佈的粒子。具有跨距小於1.0之粒徑分佈的粒子、尤其API粒子亦尤佳。

本發明亦提供一種包含本發明之粒子的醫藥組合物。該組合物可包含一或多種熟習此項技術者所知之醫藥學上可接受之賦形劑。可注射、吸入或經口調配物較佳，且視需要，熟習此項技術者亦可根據需要使用適合於其他局部投藥途徑之調配物。

由此，本發明亦提供藉由本發明方法獲得之粒子的用途，其係用於製造可注射、吸入或經口調配物或適合於其他局部投藥途徑之調配物。

本發明亦提供一種包含本發明粒子之醫藥組合物，其係用作藥物。

研磨步驟較佳包含高壓均質化懸浮液中之產物粒子，或另一適合製程。膜分離製程係與研磨製程同時或依次操作，從而能夠自研磨機饋料槽分離小於預定尺寸的粒子。在滲透物貯槽中收集在膜分離製

程中分離之小於預定尺寸之彼等粒子。使較大粒子再循環返回至該製程之研磨步驟中，由此僅獲得所要粒子。滲透物貯槽中所收集之粒子的特徵為粒徑分佈比起始物質窄，而且比經研磨物質之粒徑分佈窄，亦即，滲透物中之粒子具有較小跨距。此較小跨距係藉由使經研磨物質再循環獲得，且其尺寸特徵係由所選膜之孔徑決定。

應注意，儘管此製程基本上針對粒子之精確尺寸減小，但其亦可藉由使用經由結晶或另外的製程使粒子增長而非使其減小的起始製程而用於粒子之精確尺寸增長。關鍵步驟為使經處理粒子經由分離機構再循環，該分離機構僅在粒子被包含在所要物理限度內時對其進行收集。若不符合此等限度，則將粒子再引導返回至尺寸減小或尺寸增長步驟。

在減小尺寸之情況下，將構建具有基於膜之分離系統的高壓均質設備或其他基於液體之系統，且該構造為新穎的。

由此，本發明亦提供一種用於生產粒徑分佈減小之粒子的系統，該系統包含高壓均質設備及基於膜之分離系統。基於膜之分離系統較佳為基於膜之過濾系統。

組合研磨與膜過濾提供粒徑調節及根據粒徑進行之分類。然而，本發明亦包括使較大粒子再循環至研磨階段，從而能夠達到對目標粒徑及粒徑分佈之驚人控制水準。在無再循環步驟之情況下，藉由任何分離製程及藉由其組合均無法達成此控制水準。

由此，本發明之製程可用於生產醫藥組合物，其包含如下步驟：形成包含藥物及溶劑之懸浮液，其中該溶劑可為使藥物或賦形劑懸浮之反溶劑；及將該懸浮液饋送至濕磨機以減小懸浮粒子之粒徑；及將該懸浮液饋送至第一膜過濾系統以分離具有所要尺寸之粒子；使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回至饋料槽，及視情況在收集槽中收集膜過濾之滲透物以移除溶劑及/或移除低於既定目標尺寸之粒

子。此製程為新穎的。

本發明之方法可包含將粒子或包含該等粒子之懸浮液饋送至膜分離系統，該步驟係與對該等粒子進行該尺寸減小步驟或該尺寸增長步驟之步驟同時進行。

或者，本發明之方法可包含將粒子或包含該等粒子之懸浮液饋送至膜分離系統，該步驟係與對該等粒子進行該尺寸減小步驟或該尺寸增長步驟之步驟依次進行。

舉例而言，在本發明之方法中，將例如饋料槽之組合物或懸浮液饋送至第一膜過濾器可與饋送至濕磨機同時或依次進行。將懸浮液饋送至濕磨機及由此饋送至第一膜過濾器亦可依序或同時進行。

本發明之方法可進一步包含使第一膜系統之滯留物再循環至饋料槽及使濕磨機之經研磨懸浮液再循環至饋料槽的步驟。

本發明之方法可進一步包含將濕磨機之經研磨懸浮液饋送至第一膜系統及使膜系統之滯留物再循環至饋料槽的步驟。

本發明之方法可進一步包含將第一膜系統之懸浮液饋送至濕磨機及使濕磨機之經研磨懸浮液再循環至饋料槽的步驟。

本發明之方法可進一步包含將第一膜系統之滲透物懸浮液饋送至第二膜系統，使第二膜系統之滯留物再循環至收集槽及使第二膜系統之滲透物再循環至饋料槽。

本發明之方法可進一步包含將補給溶劑饋送至饋料槽。

本發明之方法可進一步包含自在第一膜系統之滲透物中獲得的經處理懸浮液分離固體粒子。

本發明之方法可進一步包含分離步驟，其包含噴霧乾燥、過濾或離心。

在本發明之方法中，濕磨機可為任何適合類型；例如為介質研磨型或高壓均質化型。

在本發明之方法中，組合物或懸浮液可包含一種溶劑或溶劑之混合物，包括水及/或一或多種有機溶劑。

在本發明之方法中，出於輔助該製程或改良調配物之目的，除原料藥以外，饋料混合物亦可包含溶解、乳化或懸浮之界面活性劑、聚合物或此項技術中已知之其他組分。

在本發明之方法中，兩個膜過濾系統中之膜組件可為平板型、管狀、螺旋狀或空心纖維。

在本發明之方法中，兩個膜過濾系統中之膜可為無機微篩型或聚合物徑跡蝕刻型。

在本發明之方法中，第一膜系統之滲透物中所收集之粒子的特徵較佳為粒徑分佈比經研磨粒子窄且粒徑分佈之跨距可小於2或2.0、1.5或1或1.0。

在本發明之方法中，兩個膜系統中之膜的孔徑可在1 nm與100 μm 之間之範圍內。

經由本發明獲得之粒子的分佈直接近單分散尺寸分佈且其經由此方法獲得之跨距可小於2.0或1.5或1.0。

經由以上方法獲得之粒子可用於製造可注射、局部、吸入或經口調配物。

該等方法、經由該等方法獲得之粒子及該等粒子之用途為新穎的。

本發明之設備較佳使得：

a)用於提供包含粒子之組合物的構件包含饋料槽(12)；

b)用於對該組合物中之粒子進行尺寸減小步驟或尺寸增長步驟的構件包含濕磨機(10)；

c)根據尺寸分離該等粒子之第一膜分離系統包含第一膜過濾系統(16)；

且其中

e)用於收集第一膜分離系統之滲透物的構件包含收集槽(18)。

如熟習此項技術者所知，用於使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回至步驟a)(或必要時直接再循環至步驟b))的構件d)可為任何適合構件，諸如適合的導管或管道(必要時配備有泵)，只要其起到將再循環組合物或懸浮液傳遞回設備之所要部分的作用即可。

本發明之設備可包含或進一步包含上文在該方法之情形中提及之任何特徵，該等特徵使得可實施本發明之製程。

舉例而言，本發明之設備可進一步包含第二膜分離系統，用以在收集該滲透物後移除溶劑及/或移除低於或高於所選目標尺寸之粒子。

在該設備中，用於使粒子再循環之構件較佳使粒子再循環至向該濕磨機(10)饋料之饋料槽(12)。

必要時，該設備可經組態以使得將饋料槽(12)之組合物或懸浮液饋送至膜過濾系統(16)係與饋送至濕磨機(10)同時進行。

或者，該設備可經組態以使得將饋料槽(12)之組合物饋送至膜過濾系統(16)係與饋送至濕磨機(10)依次進行。

在另一態樣中，該設備可經組態以使得將該組合物饋送至該濕磨機(10)以減小該懸浮液之粒徑；與將該組合物饋送至該第一膜過濾系統(16)以分離粒子，係依序或同時進行。

該設備可經組態以使得第一膜過濾系統(16)之滯留物再循環至饋料槽(12)且使得濕磨機10之經研磨懸浮液再循環至饋料槽(12)。

在該設備中，較佳使用濕磨機(10)，且其較佳為介質研磨型或高壓均質化型。

在該設備中，第一及第二膜分離系統中之任一者或兩者的膜組件較佳為平板型、管狀、螺旋狀或空心纖維。

在該設備中，第一及第二膜分離系統中之任一者或兩者的膜較佳為無機微篩型或聚合物徑跡蝕刻型。

【圖式簡單說明】

圖1及圖2說明本發明製程之特定實施例，其中濕磨機與膜系統分別為同時及依次操作。

現更詳細地描述本發明，在圖1中，展示濕磨機10，其係由貯槽12之懸浮液饋料，且之後經研磨懸浮液再循環返回至貯槽12。貯槽12亦向泵14饋料，泵14經由第一膜過濾系統16輸送懸浮液且使其再循環返回至貯槽12。在貯槽18中收集第一膜過濾系統16之滲透物懸浮液。貯槽18之懸浮液向泵20饋料，泵20經由第二膜過濾系統22輸送懸浮液且使其再循環返回至貯槽18。使第二膜過濾系統22之滲透物流再循環至貯槽12。必要時另一貯槽24可經由泵26將補給溶劑饋送至貯槽12。

更詳細地，仍參看圖1之發明，濕磨機10中之粒徑減小速率可視所選操作條件進行調節。膜過濾系統16及22之滯留物與滲透物隔室中的壓力可經調節以滿足所要的分離效率。膜過濾系統16中之流速及壓力可視濕磨機10中之粒徑減小速率進行調節。在組合製程之一組適宜的操作條件下，自貯槽12中之懸浮液連續去除小於預定尺寸之彼等粒子，再將其連續收集於貯槽18中。由此，貯槽18中所收集之懸浮液將具有接近單分散分佈之粒徑分佈且將具有由所選膜之孔徑決定之粒徑。

更詳細地，仍參看圖1之發明，濕磨機10可例如為介質研磨型或高壓均質化型。貯槽12中之懸浮液可包含一種溶劑或溶劑之混合物。貯槽12中之懸浮液之溶劑可例如為水及/或一或多種有機溶劑。出於輔助該製程或改良調配物之目的，除原料藥以外，饋料混合物內可存在溶解、乳化或懸浮之其他組分。膜過濾系統16及22中之膜組件可為平板型、管狀、螺旋狀或空心纖維。膜過濾系統16中之膜係基於貯槽

18中最終幾近單分散之懸浮液欲達成的目標粒徑選擇。因此，16中所選擇之膜應使具有所要預定尺寸之粒子能滲透。16及22中所選擇之膜類型較佳為無機微篩型、聚合物徑跡蝕刻型或特徵為窄孔徑分佈之其他適合膜。膜過濾系統22中之膜經選擇以使貯槽18中具有目標尺寸之粒子能滲透，且另外使溶劑能滲透且再循環返回至貯槽12。

圖2展示與圖1中相同之系統，其中饋送至膜過濾系統16係與饋送至濕磨機10依次進行。

本發明之優點包括(但不限於)其能夠自具有大跨距值之起始藥物懸浮液生產幾近單分散之粒子。該等幾近單分散之粒子可隨後視所設想之傳遞平台來進行後處理。在可注射藥物傳遞之情況下，幾近單分散之懸浮液可不經進一步處理即使用，只要滿足所要的無菌操作標準即可。對於經口及吸入性藥物傳遞，幾近單分散之懸浮液可經由適當製程(諸如噴霧乾燥、過濾或離心)分離。

儘管以上所寫之本發明之描述使得一般技術者能夠進行且使用目前認為是本發明之最佳模式者，但一般技術者應理解且瞭解本文之特定實施例、方法及實例存在變化、組合及等效形式。因此本發明不應受上述實施例、方法及實例限制，而是受限於在所主張之本發明範疇及精神內的所有實施例及方法。

實例

實例1

在交叉流微過濾系統中處理藥物A於水中之5% (w/w)懸浮液。使用孔徑為30 μm 之親水性平板徑跡蝕刻型聚碳酸酯膜。藉由在不同壓力值下執行實驗確定臨界通量。之後，在臨界通量條件下進行實驗以使膜表面中之濾餅積累最少且提高處理選擇性。藉由顯微術分析粒徑。饋料懸浮液之跨距為1.1 ($D_{10}=30\ \mu\text{m}$ ， $D_{50}=85\ \mu\text{m}$ 且 $D_{90}=125\ \mu\text{m}$)。處理後，滲透物之跨距為0.7 ($D_{10}=17\ \mu\text{m}$ ， $D_{50}=34\ \mu\text{m}$ 且

D90=42 μm)，亦即，中值粒徑減小60%且跨距減小34%。此外，結果展示所選膜能夠根據取決於所選膜孔徑之粒徑將饋料懸浮液有效分類。

實例2

使用高壓均質機研磨藥物A於水中之10% (w/w)懸浮液。藉由顯微術分析經研磨懸浮液，該懸浮液跨距為1.0 (D10=2.8 μm ，D50=4.8 μm 且D90=7.5 μm)。隨後藉由在兩個不同測試中使用徑跡蝕刻膜進行膜過濾來處理經研磨懸浮液。在第一測試中，使用1 μm 孔徑膜。第一測試之滲透物懸浮液展示粒子跨距為0.7 (D10=1.5 μm ，D50=2.1 μm 且D90=2.9 μm)，亦即，中值粒徑減小56%且跨距減小32%。在第二測試中，使用3 μm 孔徑膜處理相同的經研磨懸浮液。在此情況下，滲透物懸浮液展示粒子跨距為0.7 (D10=1.8 μm ，D50=2.6 μm 且D90=3.7 μm)，亦即，中值粒徑減小46% (由於孔徑較大，故不如上述明顯)且跨距減小25%。此外，結果展示所選膜能夠根據取決於所選膜孔徑之粒徑將饋料懸浮液有效分類。兩個測試之唯一差異為使用不同孔徑之膜，從而清晰地展現了分類系統所起之作用。

實例3

藉由高壓均質機及交叉流微過濾系統依序處理藥物A於水(700 mL)中之5%(w/w)懸浮液，其中在均質化製程之每一循環之間進行膜分離步驟。使用孔徑為30 μm 之親水性平板徑跡蝕刻型聚碳酸酯膜。藉由3 μm 徑跡蝕刻型聚碳酸酯膜進一步處理第一膜過濾系統之滲透物以濃縮粒子且移除溶劑。向饋料槽中連續添加水以維持饋料體積恆定。在500巴(bar)之壓力下操作均質機，其中對於前6個循環使用200 μm 腔室，且對於後續循環依次使用200 μm 及100 μm 腔室。藉由雷射繞射來分析饋料懸浮液之粒徑。藉由顯微術分析滲透物樣品之粒徑，得到極低濃度之懸浮粒子(藉由雷射繞射得到低渾濁度指數)。饋料懸

浮液之初始D50為32 μm 且跨距為1.9 (D10=5.6 μm ，D50=32.0 μm 且D90=67.2 μm)。饋料槽中之D50隨循環次數如下發展：循環1 - 10.4 μm ；循環2 - 10.1 μm ；循環3 - 6.9 μm ；且循環8 - 3.8 μm 。8個循環後，饋料懸浮液之跨距為1.6 (D10=1.7 μm ，D50=3.8 μm 且D90=7.9 μm)。8個循環後之滲透物懸浮液的顯微術分析展示粒子跨距為0.9 (D10=4.2 μm ，D50=6.5 μm 且D90=10.0 μm)。較小類別D10未展示明顯減小，但中值粒徑減小5倍，且D90減小超過6倍。跨距減小超過一半，達54%。該實例展示該製程亦可用於優先以分佈曲線之某些部分為目標，而保持其他不變。在此情況下，當在圖表中呈現時，分佈曲線顯著移至左側，但其最左側部分實質上未改變。

總而言之，

實例	D10(μm)	D50(μm)	D90(μm)	跨距
實例1饋料	30.0	85.0	125.0	1.1
實例1最終產物	17.0	34.0	42.0	0.7
實例2a饋料	2.8	4.8	7.5	1.0
實例2a最終產物	1.5	2.1	2.9	0.7
實例2b饋料	2.8	4.8	7.5	1.0
實例2b最終產物	1.8	2.6	3.7	0.7
實例3饋料	5.6	32.0	67.2	1.9
實例3最終產物	4.2	6.5	10.0	0.9

此四個實驗亦展現最終跨距與粒徑大小無關；精細類別(實例1及實例2，D50為2.1至6.5 μm)中之樣品的最終跨距為約0.7，而較粗之產物樣品(實例3)之最終跨距0.9具有相同數量級。

【符號說明】

- | | |
|----|--------|
| 10 | 濕磨機 |
| 12 | 饋料槽/貯槽 |
| 14 | 泵 |

16	第一膜過濾系統/膜過濾系統/膜分離系統
18	收集槽/貯槽
20	泵
22	第二膜過濾系統/膜過濾系統/第二膜分離系統
24	貯槽
26	泵

申請專利範圍

1. 一種用於生產粒徑分佈減小之活性醫藥成分、藥品中間物、賦形劑或藥品之粒子的方法，該方法包含以下步驟：
 - a)提供包含活性醫藥成分、藥品中間物、賦形劑或藥品之粒子之懸浮液之組合物；
 - b)對該組合物中之該等粒子進行尺寸減小步驟或尺寸增長步驟；
 - c)將該等粒子饋送至第一膜分離系統以根據尺寸分離該等粒子；及
 - d)使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回至步驟a)；其中該方法包含使將該等粒子饋送至第一膜分離系統步驟及對該等粒子進行尺寸減小步驟或尺寸增長步驟平行進行。
2. 如請求項1之方法，其中b)包含對該等粒子進行尺寸減小步驟，且該方法進一步包含以下步驟：
 - e)在收集槽中收集該第一膜分離系統之滲透物。
3. 如請求項1之方法，其中該組合物為包含藥物粒子之醫藥組合物。
4. 如請求項1或2之方法，其中該粒徑係藉由研磨減小。
5. 如請求項2之方法，其進一步在步驟e)後包含向第二膜分離系統饋料以移除溶劑及/或移除低於或高於所選目標尺寸之粒子的步驟。
6. 如請求項1之方法，其用於生產醫藥組合物，該方法包含以下步驟：
 - i.形成包含藥物之粒子及溶劑之懸浮液；
 - ii.將該懸浮液饋送至濕磨機(10)以減小該懸浮液之粒徑；

iii.將該懸浮液饋送至第一膜過濾系統(16)以分離該等粒子；

iv.使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回至步驟i.；及視情況

v.在收集槽(18)中收集該第一膜過濾系統(16)之滲透物，

其中將該懸浮液饋送至該膜過濾系統(16)係與饋送至該濕磨機(10)平行進行。

7. 如請求項6之方法，其中步驟(iv)使該等粒子再循環至向該濕磨機(10)饋料之饋料槽(12)。
8. 如請求項6或7之方法，其在步驟v.後進一步包含向第二膜過濾系統(22)饋料以移除該溶劑及/或移除低於所選目標尺寸之粒子的步驟。
9. 如請求項6或7之方法，其進一步包含使該第一膜過濾系統(16)之滯留物再循環至饋料槽(12)及使該濕磨機(10)之經研磨懸浮液再循環至饋料槽(12)的步驟。
10. 如請求項1或6之方法，其進一步包含將該等滲透物粒子或包含該等粒子之懸浮液饋送至第二膜分離系統(22)，使該第二膜分離系統(22)之滯留物再循環至收集槽(18)及使該第二膜分離系統(22)之滲透物再循環至饋料槽(12)。
11. 如請求項1、2、3、6及7中任一項之方法，其進一步包含將補給溶劑饋送至饋料槽(12)。
12. 如請求項1、2、3、6及7中任一項之方法，其進一步包含自該經處理組合物或懸浮液分離固體粒子。
13. 如請求項12之方法，其中該分離步驟包含噴霧乾燥、過濾或離心。
14. 如請求項1、2、3、6及7中任一項之方法，其中使用濕磨機(10)且其為介質研磨型或高壓均質化型。

15. 如請求項1、6或7之方法，其中該懸浮液包含一種溶劑或溶劑之混合物。
16. 如請求項15之方法，其中該溶劑包含水及/或有機溶劑。
17. 如請求項1、2、3、6及7中任一項之方法，其中除原料藥以外，該懸浮液包含溶解、乳化或懸浮於該懸浮液中之界面活性劑；聚合物；或其他適合組分，以起到輔助該製程或改良調配物之作用。
18. 如請求項1、2、3、6及7中任一項之方法，其中該第一及/或第二膜分離系統包含膜組件，且其中該第一及/或第二膜分離系統中的該膜組件為平板型、管狀、螺旋狀或空心纖維。
19. 如請求項1、2、3、6及7中任一項之方法，其中該第一及/或第二膜分離系統中的膜為無機微篩型或聚合物徑跡蝕刻型。
20. 如請求項2、6或7之方法，其中該滲透物或懸浮液之粒徑分佈的跨距小於2.0。
21. 如請求項20之方法，其中該滲透物或懸浮液之粒徑分佈的跨距小於1.5。
22. 如請求項21之方法，其中該滲透物或懸浮液之粒徑分佈的跨距小於1.0。
23. 如請求項1、2、3、6及7中任一項之方法，其中該第一及第二膜分離系統中之任一者或兩者中的膜的孔徑在1奈米至100微米範圍內。
24. 一種適於生產粒徑分佈減小之活性醫藥成分、藥品中間物、賦形劑或藥品之粒子的設備，該設備包含：
 - a)用於提供包含粒子於溶劑中之懸浮液之組合物的構件，其中該構件包含饋料槽(12)；
 - b)用於對該組合物中之該等粒子進行尺寸減小步驟或尺寸增長

步驟的構件，其中該構件包含濕磨機(10)；

c)包含第一膜分離系統以根據尺寸分離該等粒子的構件，其中該構件包含第一膜過濾系統(16)；

d)用於使不滿足尺寸標準之彼等粒子再循環返回至步驟a)的構件；及

e)將該包含粒子於溶劑中之懸浮液之組合物平行饋送至該包含第一膜分離系統之構件，及該用於對該組合物中之該等粒子進行尺寸減小步驟或尺寸增長步驟的構件之構件。

25. 如請求項24之設備，其進一步包含收集該第一膜分離系統之滲透物之構件。

26. 如請求項24或25之設備，其進一步包含第二膜分離系統以在收集該滲透物後，移除溶劑及/或移除低於或高於所選目標尺寸之粒子。

27. 如請求項24或25之設備，其中該用於使該等粒子再循環之構件使該等粒子再循環至向該濕磨機(10)饋料之饋料槽(12)。

28. 如請求項25之設備，其經組態以使得將該組合物饋送至該濕磨機(10)以減小該懸浮液之粒徑步驟，與將該組合物饋送至該第一膜過濾系統(16)以分離該等粒子步驟係依序或同時進行。

29. 如請求項25之設備，其經組態以使得該第一膜過濾系統(16)之滯留物再循環至饋料槽(12)且該濕磨機(10)之經研磨懸浮液再循環至饋料槽(12)。

30. 如請求項25之設備，其中該濕磨機(10)為介質研磨型或高壓均質化型。

31. 如請求項26之設備，其中該第一及第二膜分離系統中之任一者或兩者中的膜組件為平板型、管狀、螺旋狀或空心纖維。

32. 如請求項26之設備，其中該第一及第二膜分離系統中之任一者或兩者中的膜為無機微篩型或聚合物徑跡蝕刻型。

圖式

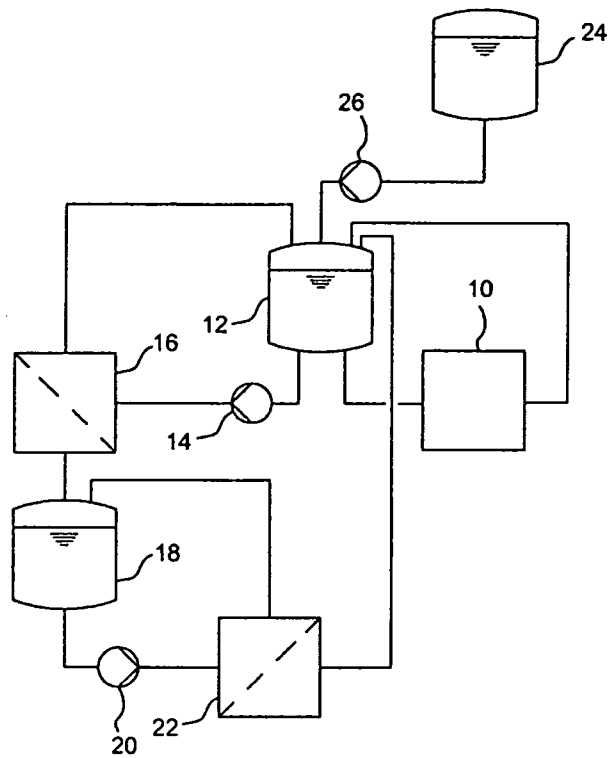


圖1

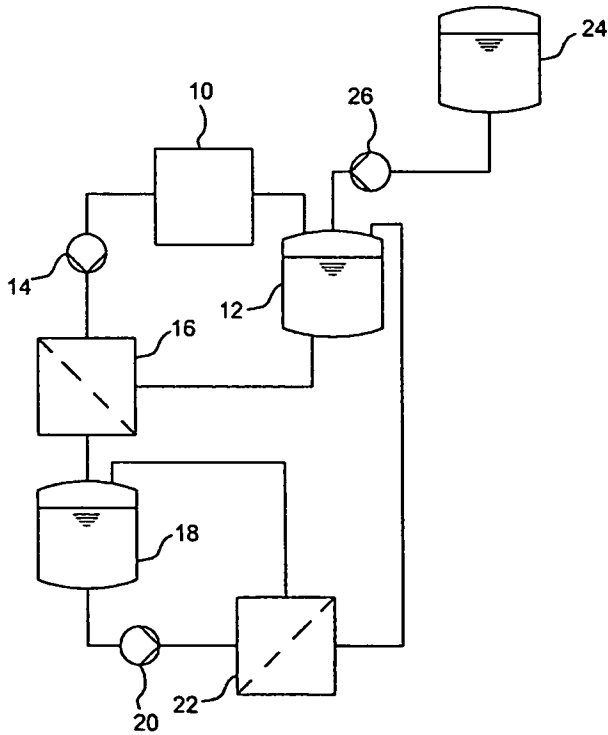


圖2