

公告本

申請日期	89 年 6 月 30 日
案 號	89113048
類 別	A61J 3/02

A4
C4

453876

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	乾燥動力學之噴霧乾燥方法控制
	英 文	Spray drying process control of drying kinetics
二、發明 創作人	姓 名	(1) 大衛·班奈特 Bennett, David B. (2) 羅伯特·普雷茲 Platz, Robert M. (3) 湯瑪士·布利維爾 Brewer, Thomas K.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國加州聖荷西市安皇后大道一〇九八號 1098 Queen Anne Drive, San Jose, CA 94129, U.S.A. (2) 美國加州半月灣瓦德茲路三二四號 324 Valdez Drive, Half Moon Bay, CA 94019, U.S.A. (3) 美國加州波恩股維利郵政信箱一一九號 P.O.Box 119, Booneville, CA 95415, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 史帝芬·赫斯特 Hurst, Stephen L.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 英豪治療系統股份有限公司 Inhale Therapeutic Systems, Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國加州聖卡羅工業路一五〇號 150 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 史帝芬·赫斯特 Hurst, Stephen L.

裝

訂

線

453876

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☐有 ☐無主張優先權

美國	1999 年 6 月 30 日	60/141,670	☒ 有主張優先權
美國	1999 年 6 月 30 日	60/141,719	☒ 有主張優先權

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

相關申請案之前後參照

本發明係主張1999年6月30日申請之美國臨時專利申請案第60/141,670號及1999年6月30日申請之第60/141,719號的優先權，其整體揭示係以提及方式併入本發明。

發明領域

本發明大體上有關一種製造乾燥粉末調配物之系統及方法。詳言之，本發明提出一種製造適於醫藥應用之乾燥粉末的系統及方法，較佳係藉吸入給藥之粉末。根據本發明，該噴霧乾燥方法整乾燥動力學可經控制，例如，以利於表面活性成分之表面擴散，或以利於該乾燥粉末調配物之製造過程中進行非晶相－變成－結晶相之轉變。

發明背景

數年來，特定藥物一直以適於肺部輸送之組成物販售，以治療各種人類疾病。該種肺部藥物輸送組成物係包括經氣溶膠化之調配物，其係由患者吸入，使得活性劑可到達肺部之alveolar區域。

肺部藥物輸送可藉著例如將乾燥粉末調配物輸送至深肺部而達成。此等粉末係藉著噴霧乾燥方法製備，如WO 96/32149、WO 99/16419及美國專利第5,976,574號、第5,985,248號、第6,001,336號及第6,051,256號所述，其揭示係完

五、發明說明(2)

全併入本發明。然而，製備安定之乾燥粉末形式藥學組成物提供許多挑戰。爲了放大該噴霧乾燥方法，期望增加該進料流的總固體含量。然而，已發現由較高總固體含量——即高於約1百分比（重量／體積）——進料流所製備之粉末的釋出劑量大幅下滑。

此外，以乾燥粉末形式輸送藥學組成物的能力面臨許多挑戰。例如，同時含有結晶相及非晶相之粒子可能具有物理或化學不安定性。該等物質於儲存期間由非晶相轉變成結晶相可能因爲粒子熔合及其他物理變化而導致不安定性。此外，結晶傾向增加殘留非晶相中之水含量，而降低該物質之玻璃化溫度（ T_g ）。該非晶區之水含量增高加分子移動性，且可能增加化學降解反應速率（即水解、附聚等）。具有較高結晶百分比之調配物較不易於儲存期間降解。

已知提出一種具有乾燥區之噴霧乾燥器，該乾燥區保持於不同溫度，以提供部分之乾燥動力學控制。例如，美國專利第4,257,799號揭示一種製造小型中空玻璃球之方法，其具有由約100至500微米之徑，其中該方法係包括將玻璃形成溶液之含水液滴導入立式長型墜落爐或具有不同溫度區之爐中。

美國專利第5,632,100號、第5,924,216號及第4,281,024號亦揭示一種具有多個乾燥區之噴霧乾燥，其中較大粒子一般係進行二次乾燥，以達到所需之水含量。

五、發明說明(3)

美國專利第 6,051,257 號揭示一種於噴霧乾燥方法形成之後經結構修飾之粒子，以於該粒子上賦予所需之物理性質。該粒子修飾器一般係為具有與該噴霧乾燥爐無關之溫度控制的爐，用以於所成形之粒子離開該噴霧乾燥爐之後承接該粒子。

B r i g g n e r 等之美國專利第 5,874 號揭示一種增加習用細粒之結晶度的方法，其係於蒸汽相中使用溶劑處理該細粒，之後去除過量溶劑。該溶劑可為有機溶劑或其可為水。

仍需要提出一種噴霧乾燥方法之乾燥動力學控制，以製造具有可使用於藥學應用之物理性質的粒子，諸如製備吸入器使用之乾燥分^粉末。期望提供一種可提供具有可接受之肺部輸送特性之乾燥粉末的系統及方法。本發明克服先前技藝之前述缺點。

發明概述

本發明提出一種製造乾燥粉末調配物之例示系統及方法，其一方面於形成乾燥粉末醫藥期間克服表面活性成分之表面擴散，因此具有針對肺部輸送改良之釋出劑量。本發明另一方面發現可提供一種噴霧乾燥方法之乾燥動力學的改良控制方法，以克服於乾燥期間的非晶相－轉變－結晶相的過程，而不使經處理之細粒曝露於所添加水、溶劑或熱處理之下。因此可降低細粒調配物於其適用期中之潛在不安定性或使之降至最低。

五、發明說明(4)

本發明之一具體實例係針對於含有表面活性成分之醫藥調配物的噴霧乾燥。提供一種製造乾燥粉末之系統，其中該系統係包括一噴霧器及至易一處理區，耦合於該噴霧器，以使該經霧化調配物懸浮一段逗留時間，其中該經霧化調配物係保持於液態。乾燥器係耦合於該處理區，以乾燥離開該處理區之調配物。此外，收集器收集粉狀之經乾燥調配物。如此，藉著控制該逗留時間、處理區之溫度及相對溼度，經霧化之調配物懸浮使得該液滴到達熱力平衡，其中該表面活性成分擴散至液滴表面，以到達其平衡定向。根據本發明之態樣，處理區中之溫度及相對溼度係保持使得該處理區中之液滴於霧化後之即時周期中的乾燥減至最之程度，較佳係同時防止溶劑蒸發的程度。

本發明另外提出一種製造粉狀調配物之方法，粒子表面具有高濃度之表面活性成分。本發明之一方法中，將液滴之經霧化調配物導入處理區中。經霧化調配物懸浮該處理區中歷經一段逗留時間，其間該調配物保於液態，使該液滴到達熱力平衡，或使該表面活性成分擴散至該液滴表面。該方法係包括將經處理之調配物輸送至乾燥器，將經加熱之氣體導入該乾燥器中，以乾燥經處理之調配物，並形成乾燥粒子，收集該乾燥粒子。

另一態樣中，本發明提供用以製造乾燥粉末調配物之例示系統及方法，其克服該調配物於製造期間之非晶相—轉變—結晶相的轉變，使儲存安定性增加。本發明部分係基於粉末調配物之儲存安定性係受到該粉末之製造條件

五、發明說明(5)

所大幅影響的意外發現。根據本發明之一態樣，提供用以製造乾燥粉末之多區段噴霧乾燥器系統及方法。該系統係包括至少一個處理區，具有一入口，以將經霧化之調配物導入該處理區中。進入該處理區之氣流係經控制，以控制溫度及相對溼度。

該經霧化調配物於預定溫度及相對溼度之處理區中保持一段逗留時間，使經霧化液滴中之水活性與該處理區環境平衡。此種水活性之平衡使液滴部分乾燥，促進經霧化調配物中之非晶相－轉變－結晶相之過程。乾燥器係耦合於該處理區，以將該經霧化調配物乾燥成最終經乾燥粒子。此外，收集器收集該經乾燥粒子。如此，藉著控制該處理區中之溫度及相對溼度且控制該逗留時間，該經霧化調配物經處理且乾燥以促進非晶相－轉變－結晶相之變化。根據本發明此態樣，經部分乾燥之粒子離開該處理區，其中該粒子保持需要進一步乾燥之高水含量。經部分乾燥之粒子中過量溼度係作為增塑劑，以容許結晶。該經部分乾燥之粒子隨之曝露於在數秒鐘之逗留時間內使結晶轉化成非晶形物質之速率的溫度及相對溼度程度下。

圖式簡單說明

圖 1 係為本發明系統之一具體實例的示意圖，用以根據本發明製造乾燥粉末；

圖 2 係為說明改良之釋出劑量之圖，其係由本發明系統及方法產生。

五、發明說明(6)

圖 3 係為說明本發明方法之流程圖，使用圖 1 所示之系統。

圖 4 - 6 係為表示本發明系統之備擇具體實例的示意圖，用以根據本發明方法製造乾燥粉末。

主要元件對照

- 10 系統
- 12 處理區
- 14 相對濕度控制
- 16 溫度控制
- 18 原料調配物
- 20 霧化器
- 22 經處理之調配物
- 24 乾燥區
- 28 收集器
- 30 乾燥粉末
- 100 方法
- 102 霧化溶液
- 104 將經霧化之溶液導入處理區中
- 106 控制處理區之溫度
- 108 視情況添加潮濕之空氣
- 110 將調配物懸浮於處理區中，歷經有利於界面活性分子移動至液滴表面之逗留時間
- 112 乾燥調配物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(7)

- 114 收集乾燥粉末
- 50 系統
- 52 處理區 1
- 58 調配物
- 62 處理區 2
- 64 處理區 N
- 66 乾燥器
- 68 收集器
- 70 第一種材料
- 72 第二種材料
- 74 第 N 種材料
- 100 系統
- 102 處理區
- 104 增濕器
- 108 溶液
- 110 霧化器
- 114 處理區
- 116 乾燥器
- 118 收集器
- 120 乾燥粒子
- 200 系統
- 202 處理區
- 204 進料
- 208 空氣

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(8)

210 處理區

212 材料

214 乾燥器

216 收集器

發明詳述

定義

本發明所述之“活性劑”係包括藥劑、藥物、化合物、物質組成物或其混合物，其提供部分藥學——經常係有益的一一效應。此包括飼料、飼料補充劑、營養劑、疫苗、維生素、及其他有益之藥劑。本發明所使用者包括另外包括任何生理或藥學活性物質，其於患者體內產生局部或全身效應。可輸送之活性劑係包括抗生素、抗病毒劑、anepileptics、止痛劑、抗發炎劑及支氣管舒張劑、及病毒，可為無機及有機化合物，包括但不限於作用於末梢神經、腎上腺素受體、膽鹼受體、骨骼肌、心血管系統、平滑肌、血液循環系統、突觸部位、神經效應器接合部位、內分泌及激素系統、免疫系統、複製系統、骨骼系統、內泌素系統、消化及排洩系統、組織胺系統及中樞神經系統的藥物。適當之藥劑係選自例如多醣、類固醇、安眠藥及鎮靜劑、精神激發劑、tranquilizers、抗驚厥劑、肌肉鬆弛劑、抗帕金森氏症劑、止痛劑、抗發炎劑、肌肉收縮劑、抗微生物劑、抗瘡疾劑、激素劑包括避孕劑、擬交感神經劑、多肽、及可產生生理效果之蛋白質、利尿劑、脂

五、發明說明(9)

質調節劑、抗雄激素劑、抗寄生蟲劑、贅瘤劑、抗贅瘤劑、降血糖劑、營養劑及補充劑、生長補充劑、脂質、抗腸炎劑、電解質、疫苗及診斷劑。

可使用於本發明之活性劑的實例係包括但不限於胰島素、降鈣素、紅血球生成素(EPO)、因子VIII、因子IX、ceredase、cerezyme、環孢黴素、粒性細胞群落刺激因子(GCSF)、 α -蛋白酶抑制劑、elcatonin、粒性細胞巨噬細胞群落刺激因子(GMCSF)、生長激素、人類生長激素(HGH)、生長激素釋放激素(GHRH)、肝素、低分子量肝素(LMWH)、 α -干擾素、 β -干擾素、 γ -干擾素、間白素-2、促黃體激素釋放激素(LHRH)、生長抑素、生長抑素同質物包括octreotide、血管加壓素同質物、促卵泡成熟激素(FSH)、類胰島素生長因子、胰島素調理素、間白素-1受體拮抗劑、間白素-3、間白素-4、間白素-6、巨噬細胞群落刺激因子(M-

C SF)、神經生長因子、副甲狀腺激素(PTH)、 α 1-胸腺素、IIb/IIIa抑制劑、 α -1抗胰蛋白酶、呼吸器官合胞體病毒抗體、胰囊性纖維變性跨膜調節(CFTR)基因、脫氧核糖核酸酶(Dnase)、殺菌/滲透性增高蛋白質(BPI)、抗CMV抗體、間白素-1受體、13-順式視黃酸、 β -羥乙磺酸戊雙脒、天然或合成肺部界面活性劑、菸酸、舒喘寧(albuterol)硫酸酯、美塔普特諾(metaproterenol)硫酸酯、倍氯類松

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽¹⁰⁾

二丙酸侯、去炎松乙醯胺、布得索尼丙酮 (budesonide acetone)、依普瑞托比溴 (ipratropium bromide)、弗路尼索萊 (fluticasone)、弗路提卡松 (fluticasone)、色甘酸鈉、酒石酸麥角異胺及同質物、前述者之促進劑及拮抗劑、環丙氟哌酸、托布黴素、正大黴素、及阿扎托黴素。活性劑可另外包括核酸，其係為裸核酸分子、病毒病媒、所結合之病毒粒子、結合或併入脂質或含脂質物質中之核酸、質體 DNA 或 RNA 或其他適於使細胞感染或轉形之類型的核酸結構，尤其是肺部之肺泡區域。該活性劑可為各種形式，諸如可溶性及不可溶性帶電或未帶電分子、分子複合物之成分或其藥學上可接受之鹽。該活性劑可為天然分子或其可為重組製造者，或其可為天然或重組製造之活性劑添加或消去有一或多個胺基酸的同質物。此外，該活性劑可包括適於作為疫苗之經減毒或殺死之病毒。

本發明活性劑可視情況與適於呼吸及肺部給藥之藥學載體或賦形劑結合。該載體或賦形劑可於期望降低欲輸送於患者之粉末中的活性劑濃度時，單純地作為增量劑，或可於處理之前添加於該活性劑，以於粉末分散裝置中改善粉末之安定性及／或分散性。其他具體實例中，該賦形劑可經由肺部路徑輸送，但如於臨床試驗中以安慰劑形式進行。該賦形劑係包括但不限於 (a) 醣類，例如單醣諸如果糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等；雙醣諸如乳糖、海藻糖、纖維二糖等；環糊精諸如 2-羥丙基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (11)

β - 環糊精；及多醣諸如植物蜜糖、麥芽環糊精、葡聚糖等；(b) 胺基酸諸如甘胺酸、精胺酸、天冬胺酸、穀胺酸、半胱胺酸、離胺酸等；(c) 由有機酸及鹼所製之有機鹽，諸如檸檬酸鈉、抗壞血酸鈉、葡糖酸鈉、托美塔明 (tromethamin) 鹽酸鹽等；(d) 肽類及蛋白質類，諸如天冬醯胺、人類血清蛋白、明膠等；及(e) 醛醇，諸如甘露糖醇、木糖醇等。較佳載體係包括乳糖、海藻糖、植物蜜糖、麥芽環糊精、甘胺酸、檸檬酸鈉、人類血清蛋白及甘露糖醇。

“乾燥粉末”意指由極度分散之固體粒子所組成的組成物，其可自由流動，且可(i)可輕易分散於吸入裝置中且(ii)受藥者吸入以使部分粒子到達肺部，以滲透至肺泡中。該粉末被視為“可呼吸”或適於肺部輸送。粉末中之乾燥一詞係意指該組成物具有使該粒子可輕易分散於吸入裝置以形成氣溶膠的水含量。乾燥粉末一般含有低於約10百分比之溼度，以低於5百分比溼度為佳，更佳係含有低於約3百分比之溼度。

“釋出劑量”或“ED”係意指於燃燒或分散之後，自粉末單元或容器自適當之吸入裝置輸送乾燥粉末之指示。ED係定義為輸送劑量相對於通稱劑量之比例（即於燃燒前置入適當之吸入裝置中的每一單元劑量的粉末量）。該ED係為實驗測定量，一般係使用模擬患者給藥之體外裝置決定。決定ED值時，將通稱劑量之乾燥粉末（如前定義）置入適當之吸入裝置中，之後啟動，分散該粉末。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (12)

形成氣溶膠濃霧藉由真空自該裝置吸出，其於彼處被捕集於附加於該裝置接口管之配衡濾器上。到達該濾器之粉末量則為所輸送之劑量。例如，就5毫克而言，含有乾燥粉末之發泡包置入吸入裝置中，若該粉末之分散物導致如前述般地於配衡濾器上回收4毫克粉末，則乾燥粉末組成物之ED係為4毫克（輸送劑量）／5毫克（通稱劑量）＝80百分比。

“質量中間直徑”或“MMD”係為中間粒徑之量度，因為本發明之粉末一般係多分散性（即，由某範圍之粒徑所組成）。本發明所記錄之MMD值係由離心沉降測定，唯可使用任何數量之一般使用技術以測量中間粒徑。

“質量中間氣體動力直徑”或“MMAD”係為分散粒子之氣體動力尺寸的量度。氣體動力直徑係用以描述經氣溶膠化之粉末的沉降行為，係為具有相同沉降速度之單元密度球體的直徑，通常係於空氣中，為粒子形式。氣體動力直徑係涵蓋粒子之粒子形狀、密度及物理尺寸。本發明所使用之MMAD意指由階式撞擊所測定之經氣溶膠化粉末的氣體動力粒徑分佈之中點或中間值。

“經粉末化之調配物”意指先前定義於調配物中而適於肺部輸送之活性劑或適於肺部輸送之賦形劑，或該活性劑與賦形劑之組合物。經粉末化之調配物可於乾燥粉末形式下輸送，或其可為與適當之低沸點、高揮發性推進劑形成的混合物。已知可於該經粉末化調配物中摻入多於一種活性劑或賦形劑，而“藥劑”或“賦形劑”之使用皆不排

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

總

五、發明說明⁽¹³⁾

除兩種或更多種之藥劑或賦形劑。

“界面活性成分”意指使用於本發明系統及方法中之調配物中用以降低該液滴之表面張力的任何成分，可為活性劑包括界面活性蛋白質諸如胰島素，或可為添加於該調配物之賦形劑。

圖 1 係為用以製造本發明乾燥粉末之例示系統的示意圖。圖 1 係表示具有處理區 12 之系統 10。原料

18 經由霧化器 20 注射於處理區 12 中。包括相對溼度控制器 14 及溫度控制器 16，其係用以控制進入該處理區 12 之氣流的相對溼度及溫度。相對溼度控制器 14 可將水注射於處理區之空氣輸入流，以增加其中之溼度。該溫度控制器 12 係藉著控制添加於處理區 12 之空氣的溫度而控制處理區 12 內之溫度。

根據本發明第一態樣，有關一種製造乾燥粉末之系統及方法，其包括增加界面活性成分之表面濃度，該活性劑、賦形劑或活性劑／賦形劑組合物係溶解或懸浮於原料中，濃度係由 0.01 百分比（重量／體積）至 10 百分比（重量／體積），通常係由 0.1 百分比至 5.0 百分比（重量／體積），經常係由 1.0 百分比至 3.0 百分比（重量／體積）。經霧化之調配物停留於相對溼度及溫度處於控制下之處理區中，使蒸發度減至最少，並使該液滴達到熱力平衡，其中該界面活性成分係於其液滴表面達到其平衡取向。根據本發明之此態樣，離開該處理區之液滴係保留大部分溶劑，因此保持於液態，如下文

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

結

五、發明說明(14)

所詳述。

根據本發明之此態樣，處理區 2 係使緩慢乾燥速率減至最小，以利於增加界面活性成分諸如蛋白質包括胰島素於形成乾燥粒子“表皮”之前擴散至該液滴表面，如前文所討論。處理區 1 2 中之溫度較佳係降低以使後續於霧化之周期中液滴乾燥減至最少。原始液滴乾燥係藉著於適當溫度之處理區 1 2 中保持高相對濕度環境而限制。處理區 12 中之溫度係低於 60℃，較佳係低於 50℃，而最佳係為 25-50℃，處理區 1 2 中係保持高於 10 百分比之相對濕度，較佳係高於 20 百分比，最佳係高於 25 百分比至 100 百分比。本發明此態樣中，液滴於處理區 1 2 中之逗留時間較佳係由約 0.1 秒至約 20 秒，更佳係由約 2 秒至約 5 秒。然而，特定逗留時間可視原料 18 之特定調配物而定。於該逗留時間中，經霧化之調配物 18 較佳係保持液滴形式。於該處理區中之逗留時間及條件係經保持，使得離開該處理區 1 2 之經霧化調配物係保持於液體形式。

添加於該處理區 1 2 之空氣之溫度、相對溼度的控制及於處理區 1 2 中之逗留時間的控制有利於藉著使該經霧化原料 18 於液體形式下懸浮歷經充分時間，以增加該界面活性成分之表面，而製造例示乾燥粉末。與標準噴霧乾燥系統諸如 Buchi, Niro, APV, Yamato Chemical Company, Okawara Kakoki Company 所製造者等比較之下於經最小化乾燥速率下處理該液滴有利於該液滴到達熱力平衡及該界面活性成分擴散至該液滴表面。此情況下，可增加該經霧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明⁽¹⁵⁾

化原料 18 中之固體含量，同時增加使用界面活性成分製造之乾燥粉末的表面。是故，所製之乾燥粉末具有較標準 Buchi 或 Niro 噴霧乾燥器所製者高之釋出劑量（參照圖 2）。

根據本發明另一態樣，有關促進經噴霧乾燥調配物由非晶形轉化成結晶，本發明提出一種製造較先前製造之經噴霧乾燥粉末安定之乾燥粉末的系統及方法。乾燥粉末較佳係藉著於經常產生混合之非晶形及結晶粉末的條件下進行噴霧乾燥而製備。本體活性劑，通常係為結晶形式，係溶解於生理上可接受之水性緩衝劑中，一般係為 pH 介於約 2 至 9 的檸檬酸鹽緩衝劑。賦形劑可添加於該溶液中，或與活性劑結合或——不輸送活性劑時——單獨添加。該活性劑係溶解或懸浮於原料中，濃度一般係由 0.01 百分比（重量／體積）至 3 百分比（重量／體積），通常係由 0.2 百分比—2.0 百分比（重量／體積）。已知原料中較高濃度之活性劑濃度係包括於本發明範圍內。根據本發明之此態樣，該經霧化之調配物係通經至少一個處理區，其中溫度及相對溼度係控制於提供該調配物自非晶形轉化成結晶。根據本發明之此態樣，大部分氣相皆於最終乾燥過程之前自該經霧化之調配物蒸發，使得進入該處理區之液滴以部分經乾燥之粒子的形式下離開。該部分經乾燥粒子保持充分之溼度，以作為增塑劑，而容許結晶。

根據本發明之此態樣，該部分經乾燥之粒子係曝露於大幅減低之相對溼度下，以延長逗留時間。根據本發明此

五、發明說明⁽¹⁶⁾

態樣，處理區 12 中之溫度係介於 35 - 120 °C 內，處理區 12 中之相對溼度係由 10 - 99 百分比，而逗留時間係足以使非晶形 - 對 - 結晶轉換進行至實質上不再結晶之程度。逗留時間較佳係由約一秒至約 60 秒，更佳係由約 2 秒至約 20 秒。然而，該特定逗留時間可視原料 18 之特定配方而決定。根據本發明此態樣，經部分乾燥之粒子離開處理區 12，以於收集之前進行進一步處理及／或最終乾燥。大部分液體已於進入最終乾燥階段之前自離開處理區（或若使用多重處理區，則為最後處理區）之經霧化調配物蒸發。

回頭參照圖 1，霧化器 20 係作為進入處理區 12 之入口。詳言之，原料調配物 18 係藉霧化器 20 霧化，注入處理區 12 中，於此處停留前述逗留時間。製備用於吸入之乾燥粉末時，霧化器 20 產製直徑小於 50 微米之液滴，較佳係小於 30 微米，最佳小於 20 微米。經霧化調配物 18 停留於處理區 12 中之時間係視處理區 12 之尺寸、類型及數量而定。處理區 12 較佳係構成以提供於處理區 12 中較前述較迅速乾燥環境長之逗留時間。

系統 10 可使用各式各樣之原料 18 以形成乾燥粉末 30。例如，原料 18 可包括單一種前述活性劑或與前述任何賦形劑組合，或原料 18 可於不含活性劑下包括該賦形劑。該原料調配物中可包括一或多種活性劑及一或多種賦形劑。該原料亦可包括溶劑或輔溶劑系統。該溶劑可為但不限於水、乙醇、丙酮、異丙醇、及甲醇或其組合物。

五、發明說明(17)

一具體實例中，處理區 1 2 包括活塞式流動處理區 1 2，即先進先出 (F I F O) 處理區。或處理區 1 2 可為回混型處理區 1 2，即循環處理區。此外，可使用多於一個處理區 1 2，包括 F I F O 與循環 (連續攪拌槽反應器) 結構之組合。此情況下，該逗留時間可藉著控制原料 1 8 處在所需溫度 / 相對溼度環境下之處理區 1 2 的時間而控制。一具體實例中，處理區 1 2 係包括長度約 2 米至約 6 米之長型絕緣管 (諸如玻璃管)。

使用相對溼度控制器之具體實例中，控制器 1 4 使具有充分溼度之空氣進入該處理區 1 2 中，以將其相對溼度控制於至少 10 百分比，較佳係介於約 20 百分比及約 99 百分比之間。

操作期間，較佳係偵測系統 10 內之溫度。相對溼度環境中有效溫度的估計可由差示掃描熱量計 (D S C)、熱活性偵測器 (T A M)、溼氣吸收及 x - 射線粉末繞射估計。一具體實例中，處理區 1 2 中之溫度係由約 35 °C 至約 110 °C，視針對個別過程所選擇之溫度 / 相對溼度組合而定。

一具體實例中，具有已知組成及固體含量之原料調配物於約 2.5 至約 100.0 毫升每分鐘 (毫升 / 分鐘) 之液體速率下被泵經雙流體霧化器 20，實驗室規模之方法經常係介於約 2.5 及 7.0 毫升 / 分鐘，而中間工廠規模方法係約 10.0 至 100.0 毫升 / 分鐘。就實驗室規模方法而言，霧化器 20 氣體壓力及流速個別係介於

五、發明說明⁽¹⁸⁾

約 30 磅每平方英吋 (psig) 至約 100 磅每平方英吋 (psi) 及約 0.5 至 1.3 scfm 之間，而中間規模方法係約 30 - 130 磅每平方英吋錶壓及 5 - 20 scfm。

如圖 1 所示，原料 18 離開處理區 12 而進入乾燥器 24。乾燥器 24 用以使該經霧化原料 18 進一步乾燥成乾燥之調配物，一般係於遠低於處理區 12 之相對溼度的相對溼度下操作。乾燥 24 具有一用以承接經處理之原料 22 的入口，及一用以承接乾燥熱風之入口。此外，經加熱之空氣（例如約 4 - 9 scfm）可添加於系統 10 介於處理區 12 與乾燥器 24 間之氣流中。一特定具體實例中，該空氣之溫度係視系統 10 之水量及下游所需之相對溼度／溫度組合而介於約 90℃ 與約 180℃ 之間。

乾燥器 24 可具有本發明範圍內之各種結構。例如，於一具體實例中，乾燥器 24 係為約 2 米至約 6 米長度的經絕緣玻璃槽或管。一具體實例中，乾燥區 24 係為長度約 1 米至約 3 米之經絕緣玻璃槽或管。用以促進結晶之一特定具體實例中，粒子於乾燥區 24 中之逗留時間係約 0.4 秒。

通過系統 10 之整體氣流係視系統 10 結構、收集裝置、及欲處理之原料而定。一實例中，在考慮霧化氣空氣下，注射至處理區 12 中之原料 18 及空氣與注射於乾燥器 24 中之經加熱空氣的整體氣流係由約 19 scfm 至約 23 scfm。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

結

五、發明說明⁽¹⁹⁾

經乾燥之調配物包括收集於收集器 28 中之乾燥粉末 30。收集器 28 可包括例如旋風器或袋式收集器。熟習此技藝者已知本發明範圍亦可使用其他收集器。乾燥粉末 30 較佳係具有由約 0.5 微米至約 10.0 微米之質量中間直徑 (MMD) 及約 1 至 5 微米之質量中間空氣動力直徑 (MMAD)。

本發明另外提出一種使用系統 10 之例示製造粉末調配物方法。如圖 3 所示，一例示方法 (100) 係包括將原料 (102) 霧化，將經霧化之原料導入處理區 (104) 中。該方法係包括控制處理區中之溫度 (106)，另包括添加潮溼空氣 (108) 以控制該處理區內之相對溼度。該溶液係於處理區中懸浮 (110) 歷經一段逗留時間，以利於界面活性成分移動至液滴表面。該方法隨之包括乾燥該原料調配物 (112)，並收集乾燥粉末 (114)。

一態樣中，該處理區之結構係用以使經霧化之液滴懸浮歷經約 0.1 秒至約 20 秒之逗留時間。另一態樣中，該處理區係包括長度至少約 1 米之長型絕緣管。藉著控制——尤其是——處理區尺寸及通經該處理區之原料調配物流速，可控制逗留時間。一態樣中，該處理區係包括可懸浮該原料調配物之槽。一態樣中，一態樣中，將增溼器偶合於該處理區，以控制其中的相對溼度。相同地，另一態樣中，該系統係包括溫度控制器，以控制該原料調配物進入該處理區時的溫度。控制調配溫度及處理區相對溼度有

五、發明說明 (20)

助於界面活性粒子的擴散，部分係使經霧化之調配物於該處理區中保持液態。

一態樣中，該調配物係藉著使該調配物通經處理區之長型管而懸浮於處理區 1 2 中。或該調配物藉著使該調配物於處理區之槽中循環而懸浮。因此，可於本發明範圍內使用各種處理區。

現在參照圖 4，描述根據本發明備擇方法製造乾燥粉末的備擇系統 5 0。系統 5 0 具有用以承接經霧化原料調配物 5 8 之第一處理區 5 2。如前文所述，第一處理區 5 2 除用以控制進入處理區 5 2 中之氣流的溫度及／或相對溼度之控制器之外可包括用以偵測溫度及／或相對溼度之偵測器。如圖 4 所示，串聯耦合多個處理區，以控制導入經霧化調配物 5 8 之環境。圖 4 係說明第二個處理區 6 2 至第 N 個處理區 6 4。藉著使用多個處理區 5 2、6 2 - 6 4，可控制溫度、相對溼度及處理時間。該環境促使該經霧化調配物由非晶形轉化成結晶。該多處理區 5 2，6 2 - 6 4 之使用亦使單一系統 5 0 可藉著改變處理區 5 2，6 2 - 6 4 之數目而改變處理時間，視製造不同調配物所需。

多個處理區 5 2，6 2 - 6 4 之使用另外可將各種成分導入位於適當之位置上的系統 5 0 物流中。例如，於特定情況下，其期望可於系統 5 0 中導入其他材料，諸如溶劑及溶劑蒸汽。該材料之導入可發生於系統 5 0 內之任何位置，詳言之，可為所需之處理區 5 2，6 2 - 6 4 內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

如圖 4 所示，第一種材料 7 0 係嵌入處理區 5 2 中，第二種材料 7 2 係導入處理區 6 2 中，而第 N 種材料 7 4 係導入處理區 6 4 中。導入系統 5 0 中之材料 7 0 - 7 4 之數目及類型有部分係視欲處理之調配物 5 8 而定。

例如，多處理區可進行依序轉化並藉著使用具有不同蒸汽壓之輔溶劑而於調配物 5 8 中乾燥組份。一具體實例中，調配物 5 8 係包括處於乙醇／水輔溶劑中之活性劑及賦形劑。一種輔溶劑例如乙醇之蒸發導致溶解於其中之成分的固化，並使液滴乾燥表面組成物中的該種成分濃縮。其次，殘留溶劑例如水之蒸發導致乙醇可溶性成分的固化。熟習此技藝者已知使用水及乙醇，但系統 5 0 中可使用許多輔溶劑及多溶劑中之一實例。例如，前述活性劑乙醇／水輔溶劑調配物 5 8 中可添加第一種材料 7 0，包括過量之乙醇，及第二種材料 7 2，包括經加熱之乾燥空氣。如前文所述，先蒸發乙醇，之後蒸發水。然而，因為添加過量之乙醇，乙醇溶解性成分係保持至添加第二種材料 7 2 之後才溶解。欲蒸發之第一種溶劑決定乾燥粒子之表面，因為溶於該溶劑中之成分先固化。殘留之溶劑經由乾燥中之表皮而蒸發，所溶解之成分則於乾燥中之表皮的內側上固化。

一具體實例中，第二種材料 7 2 或第 N 種材料 7 4 係包括可與形成調配物 5 8 之一部分的經分散粒子之表面成分反應的試劑。該試劑可提供例如調配物 5 8 之塗層。該試劑可包括但不限於磷脂、糖精、白胺酸及膽固醇。材料

五、發明說明 (22)

70 - 74 可另外包括含有昇華材料之經加熱氣流。添加劑於通過處理區 52, 62 - 64 之氣流及調配物 58 時, 該昇華材料可於該粒子周圍沉積成固體塗層。

如圖 4 所示, 系統 50 另外包括用以乾燥該調配物之乾燥器 66。乾燥 66 較佳係容許將經加熱之乾燥空氣導入調配物 58 通經系統 50 之流動中。控制器 68 係用以收集前述乾燥粒子。系統 50 中, 處理區 52, 62 - 64 內溫度、相對溼度及處理時間之控制係有利於調配物 58 之非晶 - 至 - 結晶的轉化, 產生具有較高結晶百分比之乾燥粒子。

現在參照圖 5, 描述本發明系統 100 之備擇具體實例。如圖 5 所示, 系統 100 包括耦合於第二個處理區 114 之第一個處理區 102, 其依序耦合於乾燥器 116。收集器 118 係耦合於乾燥器 116, 用以收集乾燥粒子 120。經霧化之原料調配物 108 係如前文所述般地經由霧化器 110 導入處理區 102 中, 以使界面活性劑成分擴散。處理區 102 內之溼度係使用增溼器 104 控制。處理區 114 係用以進行前述非晶形 - 至 - 結晶之轉化。藉著使在處理區 102 中之特定時間周期的液滴乾燥減至最少, 並控制部分經乾燥粒子於特定溫度下之水含量, 可達到粒子成分取向平衡的液滴乾燥及所需之結晶度, 並可得到較大之粒子安定性。

相同地, 如圖 6 所示, 系統 200 具有耦合於第二個處理區 210 之第一個處理區 202。此具體實例中, 霧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (23)

化器 2 0 6 係將經霧化之原料調配物 2 0 4 嵌入處理區 2 0 2 中。部分結構中，其亦可較佳地將經加熱之乾燥空氣 2 0 8 嵌入處理區 2 0 2 中。處理區 2 0 2 之尺寸、形狀及類型可視欲於系統 2 0 0 內形成之粉末而定。於處理區 2 0 2 內歷經預定時間周期之後，該調配物於材料 2 1 2 嵌入處理區 2 1 0 時輸送至處理區

2 1 0。入述材料 2 1 2 可包括昇華之材料試劑等。材料 2 1 2 可用以例如於調配物 2 0 4 內之粒子上形成塗層。經霧化之調配物 2 0 4 隨之於乾燥器 2 1 4 中乾燥，如前圖所述般地收集於收集器 2 1 6 中。

一特定態樣中，該調配物係包括至少約 1 百分比之固體含量，而該乾燥粒子則具有至少約 6 0 百分比之釋出劑量。本發明另外包括依所申請方法製得之乾燥粉狀調配物。

該粉狀調配物中活性劑之量係為輸送治療有效量之活性劑以達到所需結果所需要的量。實際上，其可視特定藥劑、疾病之嚴重性、及所需之療效而大幅地變動。然而，肺部輸送通常需實際輸送由 0 . 0 0 1 毫克／日至 1 0 0 毫克／日之劑量，較佳係 0 . 0 1 毫克／日至 5 0 毫克／日。

適用於本發明之粉末調配物包括乾燥粉末及懸浮或溶解於推進劑中之乾燥粉末。該粉末調配物具有經選擇以滲透至肺部之肺泡中的粒徑，即較佳小於 1 0 微米質量中間直徑 (M M D)，較佳小於 7 . 5 微米，最佳小於 5 微米

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽²⁴⁾

，而通常係介於 0.1 微米至 5 微米之直徑。此等粉末之釋出劑量 (ED) > 30 百分比，通常係 > 40 百分比，較佳 > 50 百分比，而經常係 > 60 百分比，該氣溶膠粒徑分佈係約 1.0 - 5.0 微米質量中間氣體動力直徑 (MMAD)，通常為 1.5 - 4.5 微米 MMAD，較佳 1.5 - 4.0 微米 MMAD。此等乾燥粉末具有低於約 10 重量百分比之水含量，通常低於約 5 重量百分比，較佳係低於約 3 重量百分比。該粉末係描述於 WO 95/24183、WO 96/32149 及 WO 99/16419，其係以提及方式併入本發明。

乾燥粉末較佳係藉著噴霧乾燥而製備。該活性劑、賦形劑、或活性劑與賦形劑之組合物係溶解或懸浮於生理上可接受之含水緩衝劑中，一般係 pH 範圍由約 2 至 9 之檸檬酸鹽緩衝劑。

該乾燥粉末可使用 Inale Therapeutci Systems' 乾燥粉末吸入器輸送，如 5,740,794、5,785,049、WO 96/09085 及美國專利申請案第 60/136,418 號及第 60/141,793 號所描述，以提及方式併入本發明。該乾燥粉末亦可使用經計量之劑量吸入器輸送，如 Laube 等人於美國專利第 5,320,094 號所描述，其係以提及方式併入本發明。

本發明之其他特色及優點可由以下描述得知，其中較佳具體實例係參照附圖進行詳述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明⁽²⁵⁾

實施例 1

參照圖 1 之多區型噴霧乾燥器 (M Z D) 係經構成及測試以產製 60 百分比之胰島素 (I - 0 1 6) 調配物。

入口空氣之溫度及相對溼度係經控制以於處理區

1 2 中達到特定條件，如下表 1 所示。乾燥氣流速率係約每分鐘 10 標準立方英尺 (s c f m) 至約 14

s c f m 。

該 60 百分比胰島素調配物係藉著將人類鋅胰島素、甘露糖醇、檸檬酸鈉、氫氧化鈉及甘胺酸溶解於去離子水中，使總固體濃度為表 1 所列者而製備。逗留時間係介於 3 . 6 及 3 . 8 秒之間，而設計成具有足以刺激胰島素蛋白質粉子之表面擴散的長度。該實例之成功係藉由比較總固體函數表示之釋出劑量而決定。使用含有 3 百分比固體之溶液的四個試驗中的結果及操作條件係列示於下表 1 中。數值係以三角型繪製於圖 2 所示之圖中，與使用標準噴霧乾燥器而含有 1 百分比至 4 百分比固體之溶液的釋出劑量比較。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (26)

表 1. I-016 粉末之噴霧時效化使用之 MZD 操作條件

調配物溶液 批號	處理區 溫度 / RH 時間 (°C) / (%) (秒)	乾燥區 溫度 / RH 時間 (°C) / (%) (秒)	旋風器 溫度 / RH (°C) / (%)	產率 (%)	MMD (微米)	溼度 (%, w/w)
97322	3 5 50/45 3.8	63/19 0.4	60/19	85	2.20	2.8
97381	3 7 35/43 3.7	68/6 0.4	66/6	80	1.48	3.4
97382	3 7 41/31 3.6	68/6 0.4	66/6	80	1.67	2.3
97383	3 7 44/27 3.6	67/6 0.4	65/6	90	1.66	2.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

五、發明說明 (27)

處理區係為長度約 2 . 1 米之絕緣玻璃管，乾燥區係為長度約為 0 . 6 米之絕緣玻璃槽。該處理區溫度係於乾燥熱風入得位置之前的位置上即時偵測。溫度沿著該處理區長度取向上接近固定值（正或負約 2 °C）。所偵測之溫度係用以計算系統相對溼度。

如上表 1 所示，於一程序（批號 # 9 7 3 2 2）中，具有約三百分比固體之 6 0 百分比胰島素調配物於 5 毫升／分鐘之速率下被泵入該處理區中。該處理區係於約攝氏 5 0 及約 4 5 百分比相對溼度下操作。該調配物於送入該乾燥器之前先保留於該處理區中歷經約 3 . 8 秒。目前經部分乾燥之粒子於約 0 . 4 秒內通經該乾燥器，該乾燥器係於約攝氏 6 3 度及約 1 9 百分比相對溼度下操作。經乾燥之粒子藉著於約攝氏 6 0 度及約 1 9 百分比相對溼度下操作之旋風收集器收集。得到 M M D 約 2 . 2 0 微米之 8 5 百分比產率。該乾燥粉末中以重量一對一重量百分比計之水含量係約 2 . 8 百分比。

如圖 2 所示，6 0 百分比胰島素程序釋出之劑量（E D）於 3 百分比固體組成物下皆大於具有相同百分比固體組成物之標準 N i r o 及 B u c h i 批料的 E D。此情況下，此系統及方法係固體含量增高，而不使 E D 較標準 N i r o 及 B u c h i 系統降低。

實施例 2

圖 1 之多區段噴霧乾燥器（M Z D）係經構成且測試

五、發明說明 (28)

以產製本發明經處理之粒子。配置兩個 Buchi 噴霧乾燥器以連續地操作。第一個 Buchi (Buchi 1) 係作為增溼器。第二個 Buchi (Buchi 2) 係作為霧化劑。處理區——長度約 2.1 米之絕緣玻璃管——係附加於 Buchi 2 之出口。乾燥區係為附加於處理區末端而長度約 0.6 米之絕緣玻璃槽。壓縮之乾燥熱風界定處理區及乾燥區之分隔。旋風收集器係用以收集所產製之乾燥粉末。

含有 1.5 百分比 P T H (1-34 甲狀旁腺激素) 及甘露糖醇之水溶液根據下述方法於 M Z D 中乾燥，成為表 2 所示之濃度。水係於介於約 9 毫升/分鐘及約 22.5 毫升/分鐘間之速率下泵入 Buchi 1 中。Buchi 之入口溫度係設定介於約 200 及 215 °C 之間。乾燥氣流速率係約 10 標準立方英尺每分鐘 (scfm) 至約 14 scfm。霧化器氣壓及流速係設定於 35 psi 及 0.7-1.0 scfm。來自 Buchi 1 之潮溼空氣的出口溫度係約 52 °C 至約 72 °C。

來自 Buchi 1 之潮溼空氣餵入 Buchi 2 中。該活性劑調配物進料溶液再於約 2.5-7 毫升/分鐘之速率下霧化至 Buchi 2 中。霧化器壓力及流速係個別設定於 80-100 psi 及 1.0-1.3 scfm。到達該處理區之經霧化調配物的溫度係藉著所添加之潮溼空氣的體積及溫度而控制。該處理區溫度係於調配物霧化及乾燥熱風入口位置之後之位置即時偵測。該處理區長度取向上之溫度接近定值 (正或負約 2 °C)。所偵測之溫度係用以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (29)

計算系統相對溼度。相對溼度計算值係基於進入該系統之水的總量、處理區溫度，而系統中未洩露。

該調配物自該處理區進入該乾燥區，於彼處停留約 0 . 4 及 0 . 5 秒之間。該乾燥區之溫度係於恰位於旋風收集器之前測量，係介於 4 0 及 8 0 °C 之間。該乾燥空氣之溫度係介於 9 0 及 1 8 0 °C 之間。旋風收集器係用於粉末收集。表 1 係顯示本發明所製備之 P T H / 甘露糖醇組成物之操作條件及產物特性。

表 3 係列示該調配物之釋出劑量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (30)

表 2. PTH/甘露糖醇批料之 MZD 操作條件及產物特性

批號#	調配物溶液		處理區		乾燥區		旋風器	產率	MMD	含水量
	PTH/ man	[溶液](%) (ml/min)	溫度/RH (°C)/(%)	時間 (秒)	溫度/RH (°C)/(%)	時間 (秒)	溫度/RH (°C)/(%)	(%)	(微米)	(%,w/w)
97320	60/40	1.5 2.5	67/22	3.3	72/13	0.5	70/13	22	2.11	0.6
97366	45/55	1.5 3.0	89/11	2.5	83/10	0.4	81/11	41	1.71	1.9
97367	--	1.5 5.0	65/30	2.7	74/16	0.4	72/16	67	1.58	1.4
97368	--	1.5 5.0	52/57	2.8	75/16	0.4	73/16	75	2.15	2.1
973198	30/70	1.5 2.5	72/20	2.6	72/11	0.4	70/11	n.d.	n.d.	n.d.
97319C	--	1.5 2.5	66/19	2.6	72/11	0.4	70/13	86	2.06	0.8

n.d.=未測定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明 (31)

表 3. 使用 MZD 製備之 PTH/甘露糖醇批料之釋出劑量

批號 #	PTH/man (w/w)	n	殘留% (± SD)	收集% (± SD)	ED (%) (± SD)
97366	45/55	5	5(2)	75(4)	70.9(4.4)
97367	--	5	7(6)	69(4)	64.4(6.2)
97368	--	5	5(2)	68(4)	64.5(3.3)
97320	60/40	5	9(5)	56(8)	50.5(7.6)
97319B	30/70	10	3(6)	66(3)	54.3(4.0)
97319C	--	10	7(4)	67(4)	62.3(2.8)

n.d.=未測定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽³²⁾

可結晶成分之量係由差示掃描熱量法 (D S C) 針對本發明所製備之粒子 (M Z D) 及習用噴霧乾燥系統製備者所得之結晶熱函 (ΔH_c) 比較而估計。

與經由 B u h c i 或 N i r o 系統所處理之相同調配物比較之下，本發明之多區段乾燥器產生大幅降低之 ΔH_c (參照表 4) 。表示經由本發明處理之結果，產生大幅增高之結晶度。本發明系統及方法之結果係結晶度增加，形成之粒子於處理期間具有較高之非晶形－對－結晶轉換速率，而顯示遠高於習用方式所處理者之儲存安定性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (33)

表 4 . P T H / 甘露糖醇粉末之熱分析結果

批號 #	PTH/man (w/w)	噴霧乾燥器	出口 / 乾燥 區溫度	$\Delta H_c^1 (J/g)$
97320	60/40	MZD	72	6.9
97040	"	Büchi	65	49.6
97366	45/55	MZD	83	4.6
97367	"	MZD	74	7.6
97368	"	MZD	75	8.3
97189	"	Büchi	60	11.5
97319B	30/70	MZD	72	11.5
97319C	"	MZD	72	10.5
97141	"	Büchi	56	9.1
B1104-4	"	Niro	75	6.6

實施例 3

實施例 5 之 M Z D 使用噴霧乾燥 85 百分比甘露糖醇與 15 百分比檸檬酸鹽之 1.5 百分比溶液。操作條件及產物特性係列示於表 5。粒徑（質量中間直徑，MMD）係藉離心沉降（Horiba）決定，水含量係由 Karl Fisher 滴定決定。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

裝

五、發明說明 (34)

表 5. 安慰劑 (X-001) 批料之 MZD 操作條件及產物特性

調配物溶液 批號# [溶液] (%)	處理區		乾燥區		旋風器 溫度/RH (°C)/(%)	產率 (%)	MMD (微米)	水含量 (%, w/w)
	溫度/RH (°C)/(%)	時間 (秒)	溫度/RH (°C)/(%)	時間 (秒)				
97321 1.5 2.5	66/23	2.6	72/11	0.4	70/11	42	2.45	1.2
97369 1.5 5	54/51	2.8	76/15	0.4	74/16	84	5.96 ¹	n.d.
97370 1.5 7	46/76	2.9	67/22	0.4	65/23	n.d.	5.50 ¹	n.d.
97371 1.5 5	41/99	2.9	68/21	0.4	66/22	n.d.	4.71 ¹	n.d.

¹ 粒子熔合發生於此等批料; n.d.=未測定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽³⁵⁾

第一批於乾燥箱中儲存 5 個月之物料之釋出劑量降低量係低於 10 百分比，而習用噴霧乾燥所製造之粉末之降低量則高於 25 百分比。進一步顯示該多區段乾燥器所製造之粉末的安定性。

現在已詳述描述了本發明。然而，已知可進行特定改變及修飾。因此，本發明之範圍及含量不限於前文描述，而係為以下申請專利範圍所定義之範圍及內容。

(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: 乾燥動力學之噴霧乾燥方法控制)

本發明提出一種製造乾燥粉末調配物之例示系統及方法。一具體實例中，系統(10)係包括至少一個處理區(12)，具有一入口(20)，以將經霧化之調配物(18)導入該處理區中。控制器(14, 16)控制進入該處理區之氣流的溫度及相對溼度，以使進行經霧化調配物之非晶相—變成—結晶相轉變。另一具體實例中，該調配物係懸浮於該處理區中歷經一段足以使該表面活性成分得到表面定向之逗留時間。乾燥器(24)係耦合於該處理區，以乾燥該經霧化調配物，而收集器(28)係收集粉末形式之調配物。

英文發明摘要(發明之名稱 SPRAY DRYING PROCESS CONTROL OF DRYING KINETICS)

The present invention provides exemplary systems and methods for producing dry powder formulations. In one embodiment, a system (10) includes at least one conditioning zone (12) having an inlet (20) to introduce an atomized formulation (18) into the conditioning zone.

A controller (14, 16) controls temperature and relative humidity of the airflow into the conditioning zone to allow amorphous-to-crystalline transformation of the atomized formulation. In another embodiment, the formulation is suspended in the conditioning zone for a residence time of sufficient duration to allow surface orientation of surface active components. A dryer (24) is coupled to the conditioning zone to dry the atomized formulation, and a collector (28) collects the formulation in powder form.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種製造乾燥粉末之系統，該系統係包括：
用以製造藥學調配物之液滴的霧化器，該液滴具有小於50微米之直徑；
至少一個處理區，耦合於該霧化器，以接收該液滴；
耦合於該處理區之乾燥器，用以乾燥離開該處理區之調配物；及用以收集粉末形式之經乾燥調配物的收集器。
2. 如申請專利範圍第1項之系統，其另外包括一潮溼空氣入口，耦合於該處理區，以控制該處理區內之相對溼度。
3. 如申請專利範圍第1項之系統，其另外包括多個彼此串聯之處理區，每個處理區皆具有氣流入口。
4. 如申請專利範圍第1項之系統，其另外包括用以收集該粉狀調配物之收集器。
5. 如申請專利範圍第4項之系統，其中該收集器係選自旋風器及袋式收集器。
6. 如申請專利範圍第1項之系統，其另外包括溫度控制器，用以控制進入該處理區之空氣的溫度。
7. 如申請專利範圍第1項之系統，其中該處理區之結構係使經霧化之調配物懸浮歷經介於約0.1秒至約60秒之逗留時間。
8. 如申請專利範圍第1項之系統，其中該處理區係包括長度至少約1米之長型絕緣管。
9. 如申請專利範圍第1項之系統，其中該該處理區係包括具有循環機制以懸浮該調配物之槽。

六、申請專利範圍

1 0 . 如申請專利範圍第 1 項之系統，其中該液滴係具有小於 2 0 微米之直徑。

1 1 . 一種製造乾燥粉末調配物之方法，該方法係包括：

將液滴之經氣溶膠化調配物導入處理區內；

使該經氣溶膠化調配物懸浮於該處理區內歷經一段逗留時間，其中該調配物保持於液態，以使界面活性成分向著該液滴之表面移動；

將經氣溶膠化之調配物輸送至乾燥器；

將經加熱之氣體導入該乾燥器中，以乾燥該經氣溶膠化之調配物，並形成乾燥粉末調配物；及

收集該乾燥粉末調配物。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 1 項之方法，其中該逗留時間係介於約 1 秒至約 2 0 秒之範圍內。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 1 項之方法，其中該處理區中之溫度係介於約攝氏 3 5 度至約攝氏 1 2 0 度之範圍內。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 1 項之方法，其中該處理區中之相對溼度係介於約 1 0 百分比至約 9 9 百分比之範圍內。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 1 項之方法，其中該乾燥粉末調配物係包含粒徑介於約 1 微米至約 5 微米質量中間氣體動力直徑範圍內之粒子。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 1 項之方法，其中該乾燥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

粉末調配物係包含粒徑介於約 0.5 微米至約 1.0 微米質量平均直徑範圍內的粒子。

17. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該界面活性成分係選自活性劑或賦形劑。

18. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該調配物係藉著使該調配物通經該處理區之長型管而懸浮。

19. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該調配物係藉著使該調配物於處理區之槽中循環而懸浮。

20. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該調配物係包括至少約 1 百分比之固體含量，其中該乾燥粒子係具有至少約 60 百分比之釋出劑量。

21. 一種由申請專利範圍第 11 項之方法所製造之乾燥粉末調配物。

22. 一種製造粉末調配物之方法，該方法係包括：

將經霧化之調配物導入處理區中；

控制該處理區內之溫度及相對溼度歷經足以促進該經霧化調配物之非晶形對結晶之轉化的處理時間；

將該經霧化調配物乾燥，以形成乾燥粒子；及

收集該粉末調配物。

23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該乾燥粒子係具有介於約 0.5 微米至約 1.0 微米 MMD 範圍內之尺寸。

24. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其另外包括於導入該經氣溶膠化調配物之前，先將輔溶劑導入該處理

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

區中。

25. 如申請專利範圍第24項之方法，其中該輔溶劑係包括乙醇。

26. 如申請專利範圍第22項之方法，其另外包括將該調配物輸送至該第二處理區中。

27. 如申請專利範圍第22項之方法，其中該粉末調配物係包含活性劑。

28. 如申請專利範圍第22項之方法，其中該粉末調配物係包含賦形劑。

29. 如申請專利範圍第26項之方法，其另外包括於該第二處理區中導入一或多種試劑。

30. 如申請專利範圍第26項之方法，其另外包括於該第二處理區中導入昇華之材料。

31. 如申請專利範圍第26項之方法，其另外包括將有機蒸汽或反應物導入該第二處理區中，以處理或塗佈該粒子表面。

32. 如申請專利範圍第22項之方法，其中該控制步驟係將該處理區中之相對溼度控制於至少10百分比。

33. 一種如申請專利範圍第22項之方法所製造之乾燥粉末調配物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

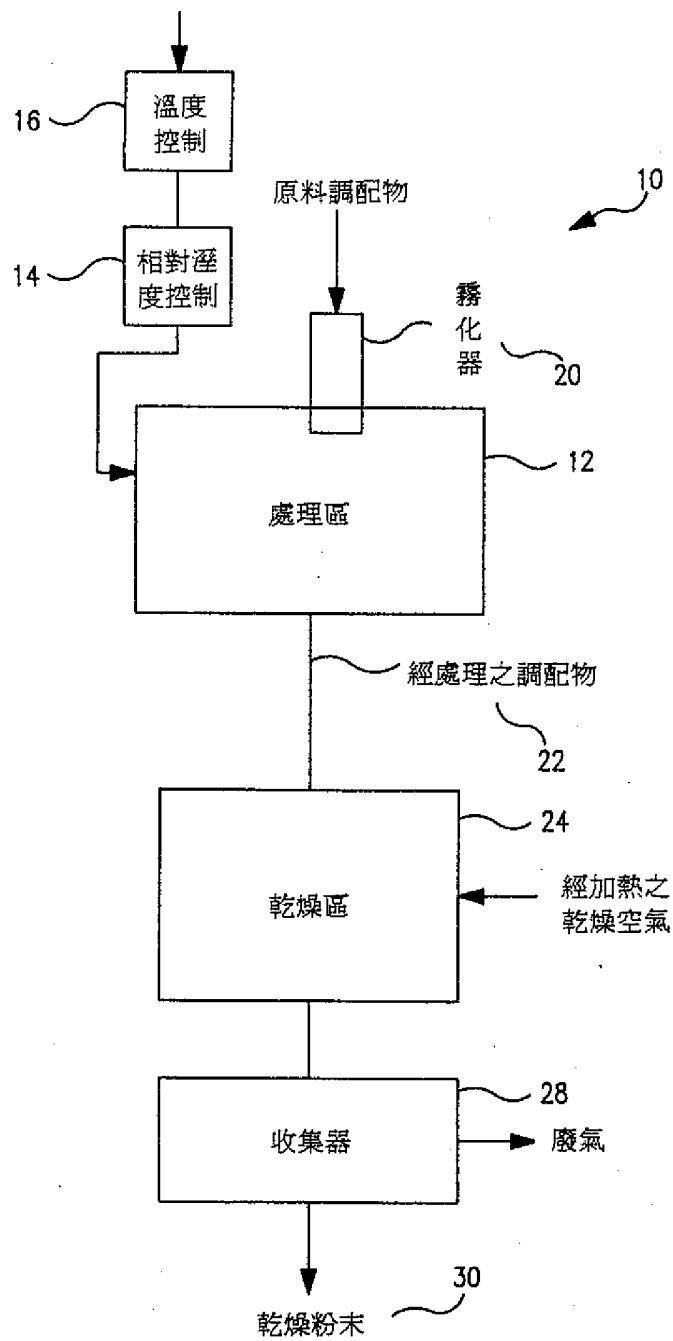


圖 1

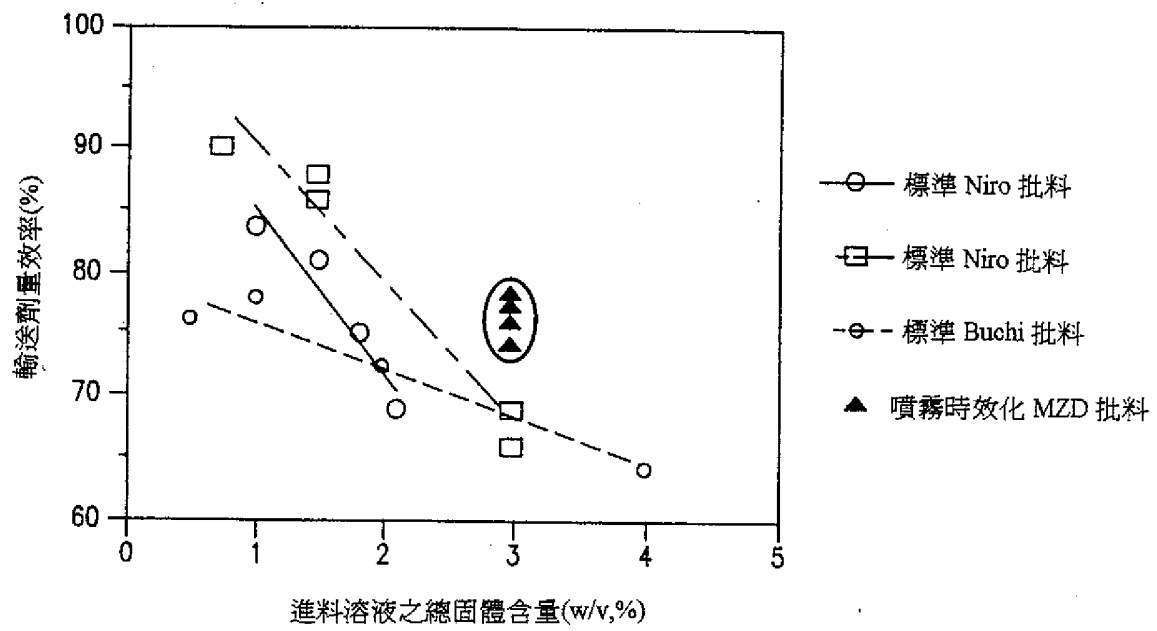


圖 2

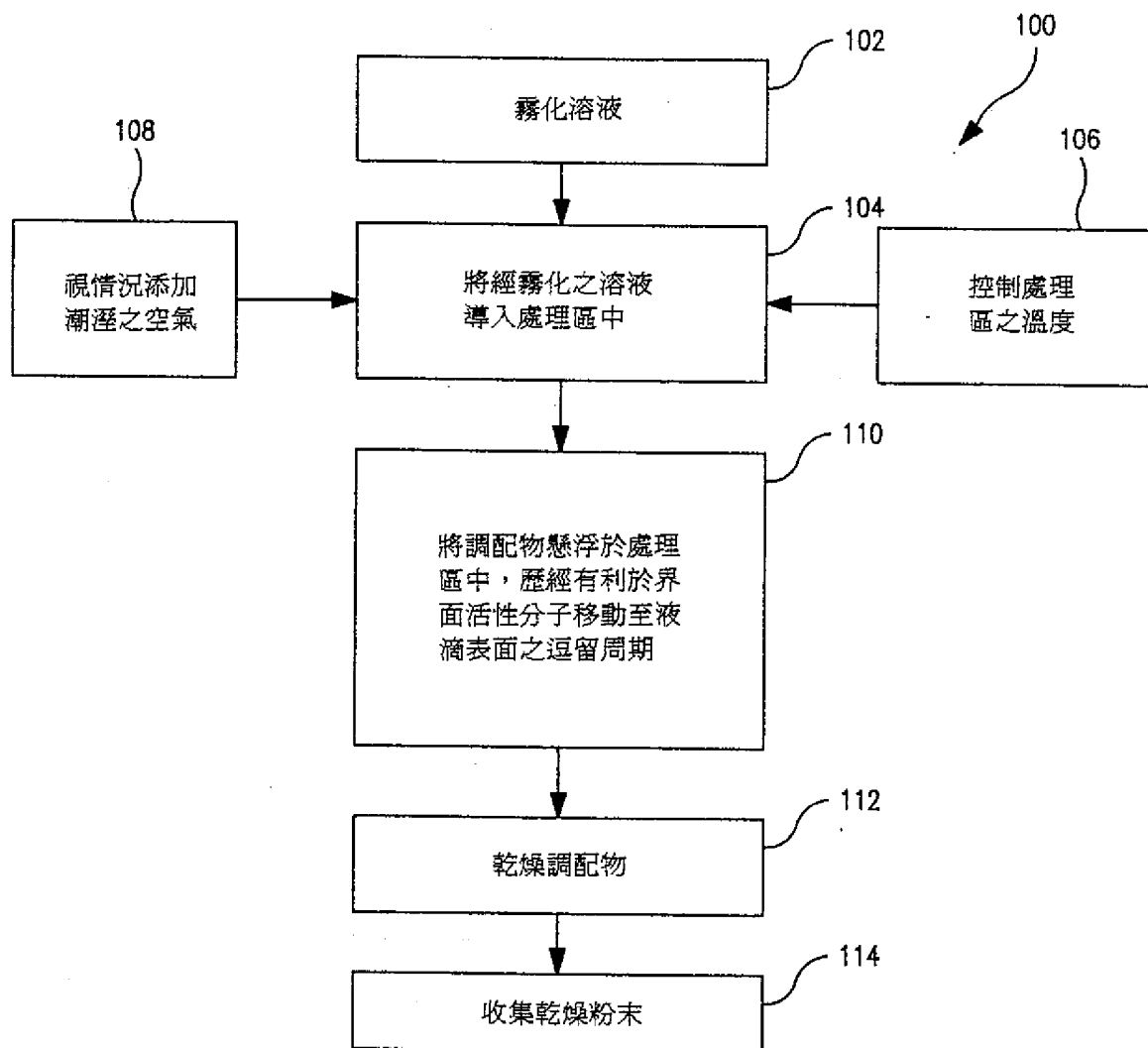


圖 3

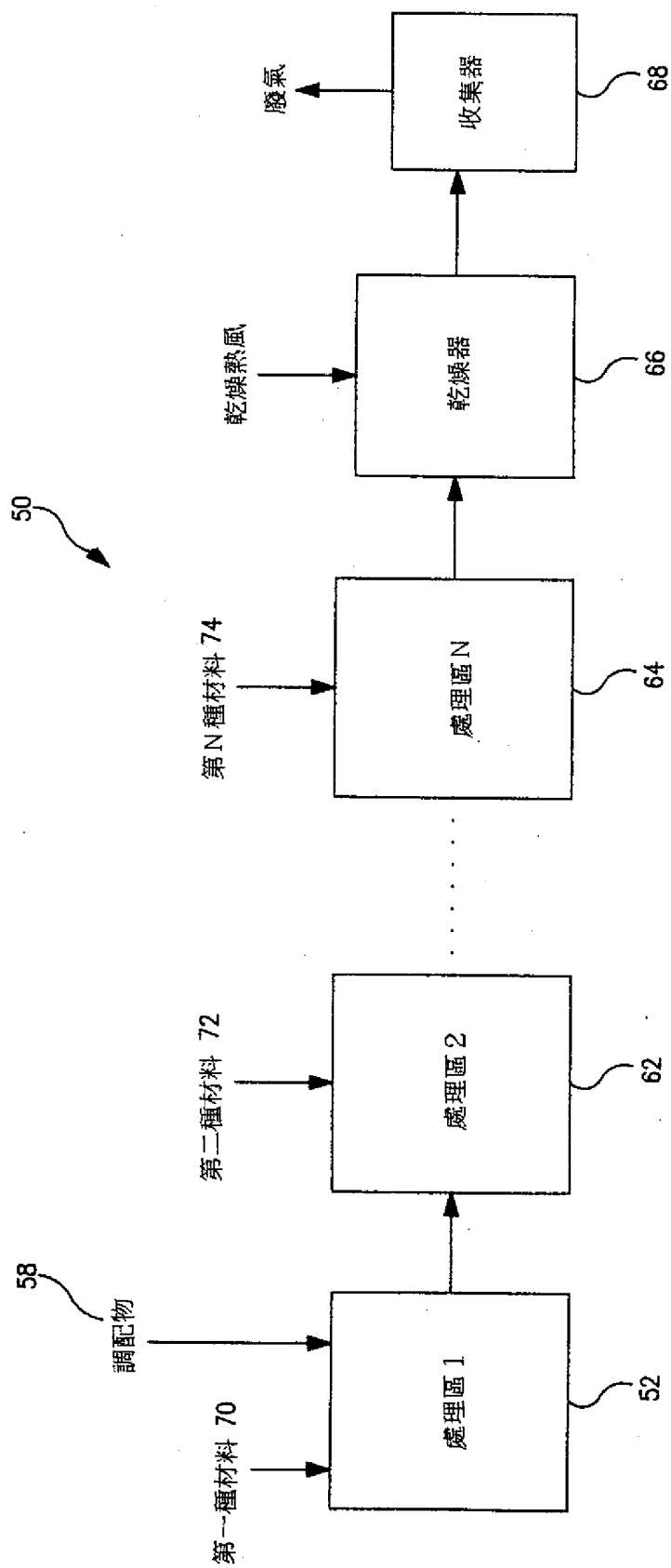


圖 4

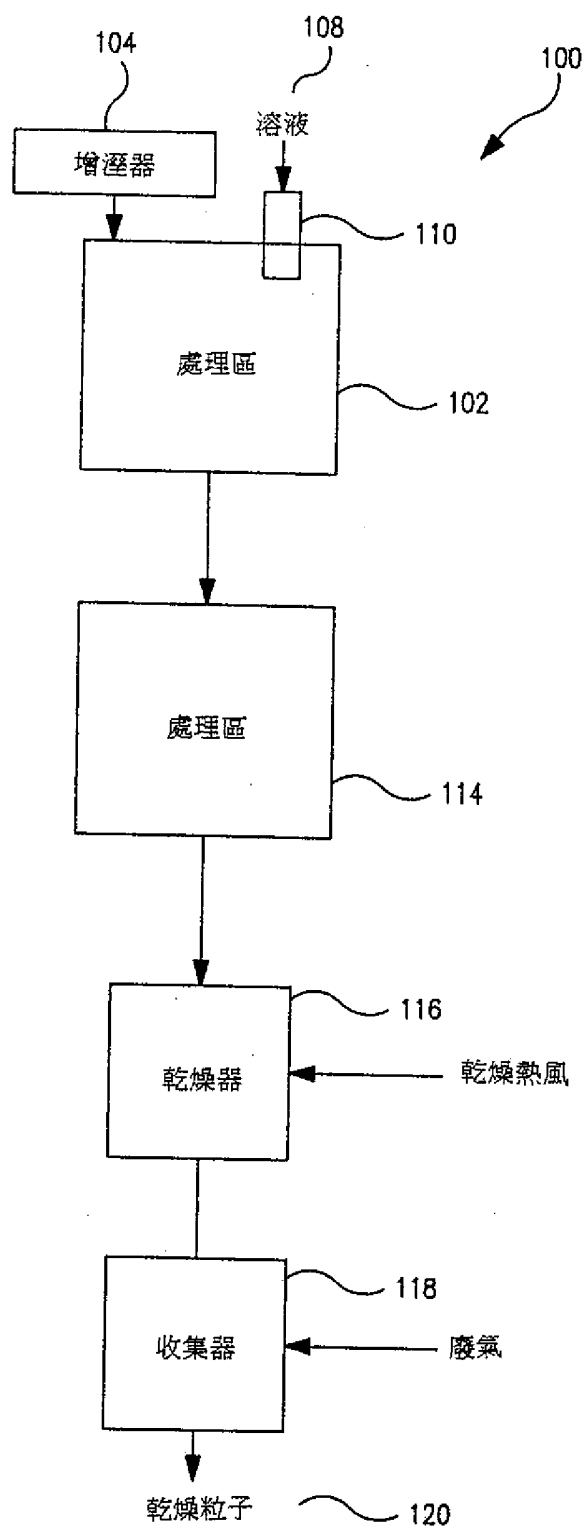


圖 5

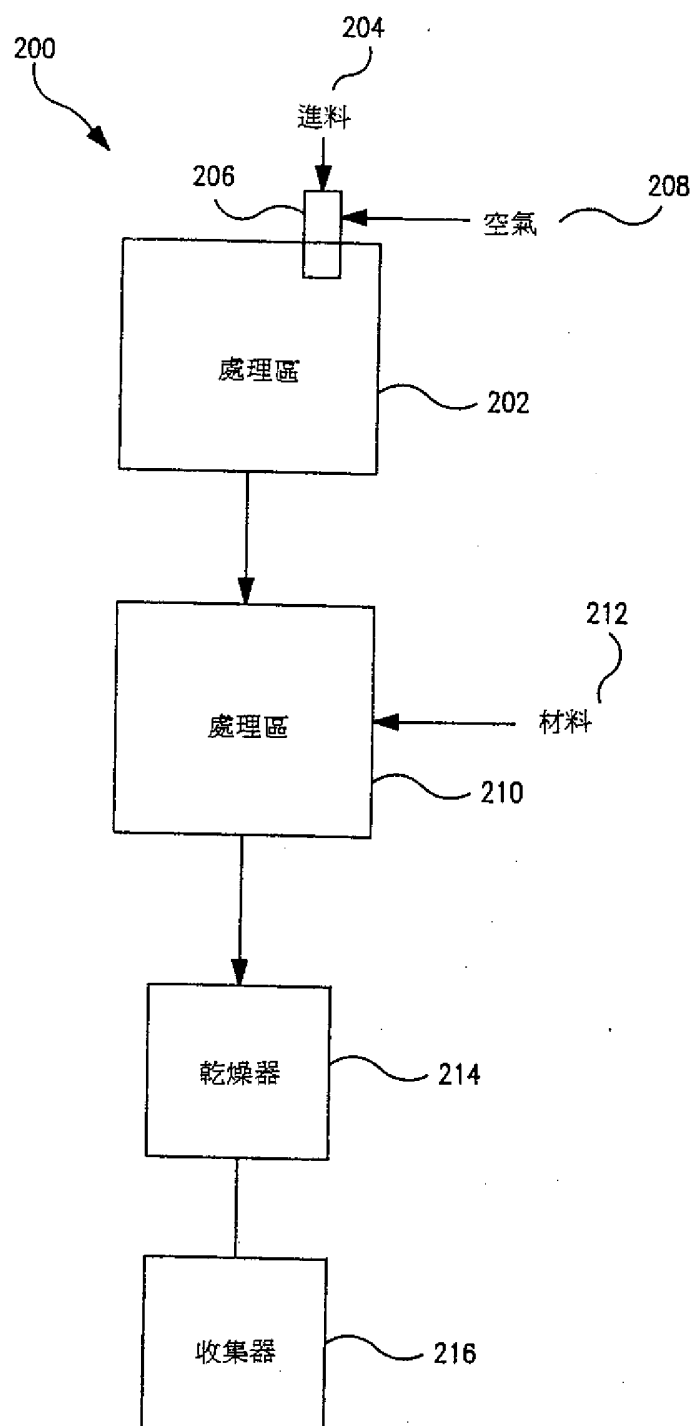


圖 6