



(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 I834044 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：110122465

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 18 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/197 (2006.01)**A61K9/16 (2006.01)**A61K9/10 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/06/18 美國

63/040,780

(71) 申請人：凱瑞康寧生技股份有限公司 (中華民國) XW LABORATORIES (TAIWAN) INC.
(TW)

新北市汐止區新台五路 1 段 99 號 19 樓之 1

(72) 發明人：卡拉博尼 薩米 KARABORNI, SAMI (US)；向 威廉 W XIANG, WILLIAM W
(US)；卡納法克斯 丹尼爾 M CANAFAX, DANIEL M (US)；向 家寧 XIANG,
JIA-NING (US)

(74) 代理人：謝佩玲；王耀華

(56) 參考文獻：

US 2007/0134315A1

US 2020/0039917A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：18 共 87 頁

(54) 名稱

水溶性活性醫藥成分之醫藥造粒物

(57) 摘要

本文揭示一種具有顆粒之造粒物，該等顆粒具有高負載之活性醫藥成分。活性醫藥成分具有高水溶性。顆粒具有窄粒徑分佈及平滑外表面。

Granulations with granules having a high loading of an active pharmaceutical ingredient are disclosed. The active pharmaceutical ingredient has a high aqueous water solubility. The granules have a narrow particle size distribution and a smooth exterior surface.

I834044

【發明摘要】

【中文發明名稱】水溶性活性醫藥成分之醫藥造粒物

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL GRANULATIONS OF WATER-SOLUBLE
ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

【中文】

本文揭示一種具有顆粒之造粒物，該等顆粒具有高負載之活性醫藥成分。活性醫藥成分具有高水溶性。顆粒具有窄粒徑分佈及平滑外表面。

【英文】

Granulations with granules having a high loading of an active pharmaceutical ingredient are disclosed. The active pharmaceutical ingredient has a high aqueous water solubility. The granules have a narrow particle size distribution and a smooth exterior surface.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

水溶性活性醫藥成分之醫藥造粒物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL GRANULATIONS OF WATER-SOLUBLE ACTIVE
PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於醫藥造粒物，其含有具有高負載之活性醫藥成分之顆粒，該活性醫藥成分具有高水溶性。顆粒具有窄粒徑分佈及平滑外表面。

【先前技術】

【0002】 在某些治療方法中必須投藥高劑量之活性醫藥成分。為了最小化在此等治療中投藥於患者的醫藥調配物之量，需要使醫藥組合物含有高含量之活性醫藥成分且將醫藥賦形劑之量最小化。

【0003】 口服控制釋放劑型可含有塗有包衣之顆粒，包衣提供所需之胃腸道釋放曲線。為了有助於實現所需口服控制釋放特徵曲線，口服控制釋放劑型可包含造粒物，造粒物包含具有控制釋放包衣之顆粒。

【0004】 為了提高口服醫藥懸浮液之適口性，含有活性醫藥成分之粒子之尺寸需要小於 500 μm 。

【0005】 要求一種醫藥造粒物，係具有高容積密度之活性醫藥成分 (API)、粒徑小於 500 μm 且具有適於包衣之表面。

【發明內容】

【0006】 根據本發明，造粒物包含複數個顆粒，其中顆粒包含大於 95wt% 之活性醫藥成分 (API) API，其中 wt% 係基於造粒物之總重量；且活性醫藥成

分具有大於 100 mg/mL 之水溶性。

【0007】 根據本發明，醫藥組合物包含根據本發明之造粒物。

【0008】 根據本發明，用於製備根據本發明之造粒物之方法包含：將活性醫藥成分、黏合劑及抗靜電劑組合以形成乾燥混合物；對該乾燥混合物進行濕式造粒以提供濕潤造粒物；對該濕潤造粒物進行濕式塊化以得到濕潤的塊狀造粒物；及將該濕潤的塊狀造粒物乾燥以得到造粒物。

【圖式簡單說明】

【0009】 所屬技術領域中具有通常知識者應可理解本文所述圖式目的僅為說明。本發明之範疇不限至於圖式。

【0010】 圖 1A 表示使用不同濕式塊化時間製備的醫藥造粒物（1）之粒徑分佈。

【0011】 圖 1B 及 1C 表示醫藥造粒物（1）在兩種不同放大率下之 SEM 影像。

【0012】 圖 2A 表示使用不同濕式塊化時間製備的醫藥造粒物（2）之粒徑分佈。

【0013】 圖 2B 及 2C 表示醫藥造粒物（2）在兩種不同放大率下之 SEM 影像。

【0014】 圖 3A 表示使用不同濕式塊化時間製備的醫藥造粒物（3）之粒徑分佈。

【0015】 圖 3B 及 3C 表示醫藥造粒物（3）在兩種不同放大率下之 SEM 影像。

【0016】 圖 4A 表示使用不同濕式塊化時間製備的醫藥造粒物（4）之粒徑分佈。

【0017】圖 4B 及 4C 表示醫藥造粒物 (4) 在兩種不同放大率下之 SEM 影像。

【0018】圖 5A 表示使用不同濕式塊化時間製備的醫藥造粒物 (5) 之粒徑分佈。

【0019】圖 5B 及 5C 表示醫藥造粒物 (5) 在兩種不同放大率下之 SEM 影像。

【0020】圖 6A 表示使用不同濕式塊化時間製備的醫藥造粒物 (6) 之粒徑分佈。

【0021】圖 6B 及 6C 表示醫藥造粒物 (6) 在兩種不同放大率下之 SEM 影像。

【0022】圖 7A 表示使用不同濕式塊化時間製備的醫藥造粒物 (7) 之粒徑分佈。

【0023】圖 7B 及 7C 表示醫藥造粒物 (7) 在兩種不同放大率下之 SEM 影像。

【0024】圖 8A 表示使用不同濕式塊化時間製備的醫藥造粒物 (8) 之粒徑分佈。

【0025】圖 8B 及 8C 表示醫藥造粒物 (8) 在兩種不同放大率下之 SEM 影像。

【0026】圖 9A 表示使用不同濕式塊化時間製備的醫藥造粒物 (9) 之粒徑分佈。

【0027】圖 9A-9E 表示醫藥造粒物 (9) 在兩種不同放大率下之 SEM 影像。

【0028】圖 9F 表示用於形成醫藥造粒物 (9) 的粒子之粒徑分佈。

【0029】圖 10A 及 10B 表示在噴射研磨之前及之後的活性醫藥成分粒徑分

佈。

【0030】圖 11 係概述實施例 1~9 之造粒物及濕式塊化加工條件之圖表。

【0031】圖 12 係概述實施例 1~9 之造粒物之特性之圖表。

【0032】圖 13 表示實施例 13 之結晶態活性醫藥成分在 700X 放大率下之 SEM 影像。

【0033】圖 14 表示實施例 13 之結晶態活性醫藥成分在噴射研磨後在 700X 放大率下之 SEM 影像。

【0034】圖 15 表示實施例 13 中所描述之結晶態活性醫藥成分之粒徑分佈。

【0035】圖 16 表示實施例 13 中所描述之活性醫藥成分在噴射研磨後之粒徑分佈。

【0036】圖 17 表示如實施例 13 中所描述而製備的顆粒在 100X 放大率下之 SEM 影像。

【0037】圖 18 表示如實施例 13 中所描述而製備的顆粒在 240X 放大率下之 SEM 影像。

【實施方式】

【0038】本申請案根據 35 U.S.C. § 119 (e) 主張 2020 年 6 月 18 日申請之美國臨時申請案第 63/040,780 號之優先權，其以全文引用之方式併入本文中。

【0039】出於以下詳細描述之目的，應理解的是，除非明確相反地指定，否則由本發明提供之實施例可採用各種替代性變化形式及步驟順序。此外，除在任何操作實例中或以其他方式指示以外，說明書及申請專利範圍中用於表示例如成分之數量的所有數值應理解為在所有情況下由專有名詞「約」修飾。因此，除非相反地指示，否則以下說明及申請專利範圍中所闡述之數值參數為近似值，其可視由本發明獲得之所需特性而變化。申請專利範圍之範疇的均等論原則之

應用並不限於此，各數值參數應至少根據所記載有效數位之位數且藉由應用普通四捨五入來解釋。

【0040】 儘管闡述本發明之廣泛範疇之數值範圍及參數為近似值，但特定實例中所闡述之數值係儘可能精確地記載。然而，任何數值均固有地含有某些必然由其各別測試量測法中所存在之標準差造成的誤差。

【0041】 此外，應理解本文中所述之任何數值範圍包括其中包含之所有子範圍。例如，範圍「1 至 10」包括所述最小值 1 與所述最小值 10 之間所有子範圍且包含所述最小值 1 及所述最大值 10，亦即，具有等於或大於 1 之最小值及等於或小於 10 之最大值。

【0042】 「立即釋放」係指醫藥成分在口服投藥後小於 1 小時內將實質上所有有效醫藥成分釋放至患者之胃腸道中，例如口服投藥後小於 50 分鐘、小於 40 分鐘、小於 30 分鐘、小於 20 分鐘或小於 10 分鐘。例如，立即釋放劑型可在口服投藥後小於 1 小時內，例如小於 50 分鐘、小於 40 分鐘、小於 30 分鐘、小於 20 分鐘或小於 10 分鐘內將醫藥組合物中之大於 90%、大於 95% 或大於 98% 之活性醫藥成分釋放至胃腸道中。立即釋放醫藥組合物可適用於自胃腸道之上部吸收進入體循環之活性醫藥成分。

【0043】 「控制釋放」醫藥組合物包括調節釋放調配物、延遲釋放調配物、延長釋放及持續釋放調配物。此等調配物在患者口服投藥後及/或在胃腸道之某一位置或某些位置以所需速率及/或在所需時間自醫藥組合物釋放活性醫藥成分。美國藥典 (United States Pharmacopeia) 定義一種調節釋放系統，亦即，其中選擇醫藥釋放之時程或位置或其兩者，以實現立即釋放劑型無法實現之治療有效性或便利性之目標。更特定言之，調節釋放 (MR) 固態口服劑型包括延長釋放 (ER) 及延遲釋放 (DR) 產品。延遲釋放產品係指在投藥後不會立即釋放

全部藥物之產品。調節釋放調配物可包括使用腸溶包衣之延遲釋放調配物、定點或定時釋放調配物（例如用於結腸遞送，延長釋放），包括例如能夠提供零階、一階或雙相釋放曲線及程控釋放（例如脈動式及延遲延長釋放）之調配物。

【0044】「烷氧基」係指基團-OR，其中 R 為烷基。烷氧基之實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。烷氧基可為例如 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基、乙氧基或甲氧基。

【0045】「烷基」係指藉由自母烷烴之單個碳原子移除一個氫原子而獲得到之飽和、分支或直鏈一價烴基。例如，烷基可為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₃ 烷基。烷基可為甲基、乙基、正丙基、異丙基或三級丁基。

【0046】「環烷基」係指飽和環狀烷基。環烷基可為例如 C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₅ 環烷基、C₅₋₆ 環烷基、環丙基、環戊基或環己基。例如環烷基可選自環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0047】「烷氧羰基」係指基團-C(=O)-O-R，其中 R 可為 C₁₋₆ 烷基，例如 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₃ 烷基。例如，R 可選自甲基、乙基、正丙基、異丙基及三級丁基。

【0048】「環烷氧羰基」係指基團-C(=O)-O-R，其中 R 可為 C₃₋₈ 環烷基，例如 C₄₋₇ 環烷基或 C₄₋₆ 環烷基。例如 R 可選自環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0049】「患者」係指哺乳動物，例如人類。

【0050】「醫藥學上可接受」係指已由或可由美國聯邦管制機構或州政府批准，或在美國藥典（U.S. Pharmacopeia）或其他公認藥典中列出以用於動物，更特定而言為人類。

【0051】「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之鹽，其具有母化合物之所需藥理學活性。此類鹽包括由無機酸及母化合物中之一個或多個可質子化官能基（例如一級、二級或三級胺）形成之酸加成鹽。適合的無機酸之實例包含氫氯酸、

氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物。鹽可由例如以下之有機酸形成：乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸 (glucoheptonic acid)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸 (muconic acid) 及其類似物。鹽可在母化合物中存在之一個或多個酸性質子由金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子或其組合)置換或與有機鹼(例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及其類似物)配位時形成。醫藥學上可接受之鹽可為鹽酸鹽。醫藥學上可接受之鹽可為鈉鹽。在具有兩個或更多個可離子化基團之化合物中，醫藥學上可接受之鹽可包含一個或多個相對離子，例如雙鹽，例如二鹽酸鹽。

【0052】 專有名詞「醫藥學上可接受之鹽」包括水合物及其他溶劑合物，以及呈結晶或非結晶形式之鹽。當揭示一種特定的醫藥學上可接受之鹽時，應理解，特定鹽(例如鹽酸鹽)係鹽之實例，且可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之技術形成其他鹽。此外，所屬技術領域中具有通常知識者將能夠使用此項技術中通常已知之技術，將醫藥學上可接受之鹽轉化為相應的化合物、游離鹼及/或游離酸。

【0053】 「前藥」係指需要在體內轉型以釋放活性藥物之藥物分子之衍生物。前藥通常在轉化為母藥之前為藥理學上惰性的，但不限於此。前藥可藉由將前部分(本文所定義)通常經由官能基結合至藥物來獲得。

【0054】 容積密度可根據 USP 616 之方法 1 來測定。

【0055】 敲緊容積密度可根據 USP 616 來測定。

【0056】 比表面積可藉由雷射繞射來測定。

【0057】 豪斯納比率 (Hausner Ratio) 可根據 USP 1174 來測定。

【0058】 參數 D90 係指樣品之尺寸分佈中之點，90%的樣品中之材料之總體積最多至該點。例如，對於 400 μm 之 D90，90%之樣品體積具有小於或等於 400 μm 之尺寸。D50 為 50%的樣品中之材料之總體積的最大尺寸。類似地，D10 係指 10%的樣品中之材料之總體積之最大尺寸。樣品之體積分佈可藉由雷射繞射或篩分析來測定。

【0059】 現參考醫藥造粒物、包含醫藥造粒物之組合物及用於製備醫藥造粒物之方法。申請專利範圍不限制於所揭示之醫藥造粒物、包含醫藥造粒物之組合物及用於製備醫藥造粒物之方法。相反地，申請專利範圍涵蓋所有替代物、修改及均等物。

【0060】 由本發明提供之造粒物包含複數個顆粒，其中顆粒包含大於 95 wt%，例如大於 98 wt%或大於 99 wt%之活性醫藥成分，其中 wt%係基於顆粒之總重量；且造粒物之粒徑分佈 (D50，中值直徑) 為例如 150 μm 至 400 μm 、150 μm 至 350 μm 或 150 μm 至 300 μm 。造粒物之 D50 例如小於 450 μm 、小於 400 μm 、小於 350 μm 、小於 300 μm 、小於 250 μm 或小於 200 μm 。

【0061】 顆粒可包含高負載之活性醫藥成分或高負載之活性醫藥成分之組合。例如顆粒可包含大於 95 wt%、大於 96 wt%、大於 97 wt%、大於 98 wt%或大於 99 wt%之活性醫藥成分，其中 wt%係基於顆粒之總重量。顆粒可包含例如 95 wt%至 99.5 wt%之活性醫藥成分、96 wt%至 99.5 wt%之活性醫藥成分、96 wt%至 99 wt%、97 wt%至 99 wt%或 98 wt%至 99 wt%之活性醫藥成分，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0062】 顆粒可包含具有高水溶性之活性醫藥成分。

【0063】 例如活性醫藥成分可具有大於 100 mg/mL、大於 150 mg/mL、大於 200 mg/mL、大於 250 mg/mL、大於 300 mg/mL、大於 350 mg/mL、大於 400 mg/mL、大於 500 mg/mL、大於 600 mg/mL 之水溶性。活性醫藥成分可具有例如 100 mg/mL 至 600 mg/mL、200 mg/mL 至 500 mg/mL 或 250 mg/mL 至 450 mg/mL 之水溶性。

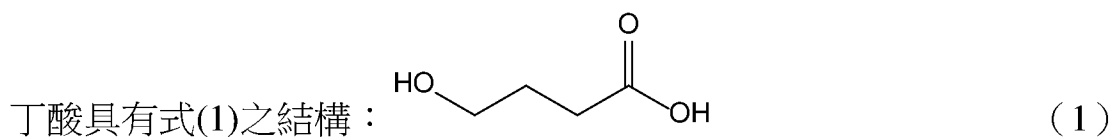
【0064】 水溶性係藉由高效液相層析 (HPLC) 來測定。

【0065】 具有大於 100 mg/mL 之水溶性的活性醫藥成分之實例包括乙異羧肱酸、阿利吉侖 (aliskiren)、阿米福汀 (amifostine)、胺基己酸、胺基乙醯丙酸 (aminolevulinic acid)、胺茶鹼、抗壞血酸、苯乙銨 (benzethonium)、苜非他明 (benzphetamine)、倍他唑 (betazole)、一乙基二甲胺酸 (bretylum)、溴茶鹼 (bromotheophylline)、溴苯那敏 (brompheniramine)、溴硝丙二醇 (bronopol)、鹽酸安非他酮 (bupropion hydrochloride)、亞葉酸 (folinic acid)、卡托普利 (captopril)、胺甲醯膽鹼 (carbamoylcholine)、水合三氯乙醛、西多福韋 (cidofovir)、瓜胺酸、克拉維酸 (clavulanic acid)、克林達黴素 (clindamycin)、磷酸可待因 (codeine phosphate)、環絲胺酸 (cycloserine)、半胱胺 (cysteamine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、d-葡萄糖、地諾前列素緩血酸胺 (dinoprost tromethamine)、d-絲胺酸、二羥丙基茶鹼 (dyphylline)、依地酸 (edetic acid)、安卓西他賓 (emtricitabine)、鹽酸艾斯氯胺酮 (esketamine hydrochloride)、鹽酸氯胺酮 (arketamine hydrochloride)、鹽酸乙胺丁醇 (ethambutol hydrochloride)、甘胺酸亞鐵 (ferrous bisglycinate)、氟基安定 (flurazepam)、甲吡唑 (fomepizole)、新黴素 B (framycetin)、加巴噴丁 (gabapentin)、 γ -胺基丁酸、吉米沙星 (gemifloxacin)、慶大黴素 (gentamicin)、葡萄糖酸、葡萄糖酸內酯、葡萄糖胺、麩胱甘肽、伊班

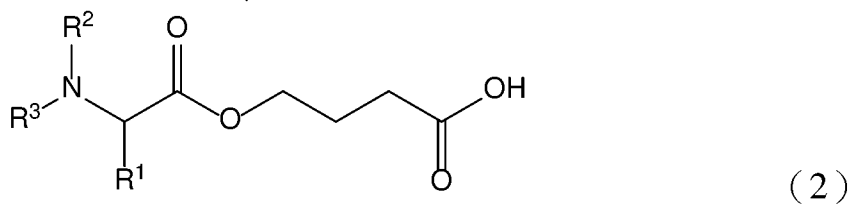
膦酸鹽 (ibandronate)、伊布利特 (ibutilide)、異菸酸酐 (isoniazid)、酮咯酸 (ketorolac)、乳糖醇、乳糖、乳酮糖、鹽酸左旋咪唑 (levamisole hydrochloride)、左乙拉西坦 (levetiracetam)、左旋肉鹼 (levocarnitine)、離胺酸安非他明 (lisdexamfetamine)、甘露醇、鹽酸二甲雙胍 (metformin hydrochloride)、六亞甲四胺 (methenamine)、甲巰基咪唑 (methimazole)、胺基乙醯丙酸甲酯 (methyl aminolevulinate)、鹽酸米加司他 (migalastat hydrochloride)、美格魯特 (miglustat)、鹽酸納美芬 (nalmefene hydrochloride)、鹽酸納曲酮 (naltrexone hydrochloride)、溴化新斯地明 (neostigmine bromide)、奈替黴素 (netilmicin)、菸鹼醯胺、菸鹼、呋喃西林 (nitrofurazone)、諾氟沙星 (norfloxacin)、烏胺酸、羥考酮 (oxycodone)、青黴胺 (penicillamine)、噴托維林 (pentoxifylline)、苯乙雙胍 (phenformin)、苯腎上腺素 (phenylephrine)、苯丙醇胺、氧脯胺酸 (pidolic acid)、哌吡、吡拉西坦 (piracetam)、普瑞巴林 (pregabalin)、鹽酸甲基苄肼 (procarbazine hydrochloride)、鹽酸異丙嗪 (promethazine hydrochloride)、吡哆醇、丙酮酸、鹽酸雷尼替定 (ranitidine hydrochloride)、羅利環素 (rolitetracycline)、羅匹尼洛 (ropinirole)、莨菪鹼 (scopolamine)、硒甲硫胺酸 (selenomethionine)、抗壞血酸鈉、羥丁酸鈉 (sodium oxybate)、特布他林 (terbutaline)、鹽酸噻胺、托普黴素 (tobramycin)、胺甲環酸 (tranexamic acid)、緩血酸胺鹽、伐昔洛韋 (valacyclovir) 及鹽酸文拉法辛 (venlafaxine hydrochloride) 或前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0066】 具有大於 100 mg/mL 之水溶性的活性醫藥成分包括具有大於 100 mg/mL 之水溶性的鹽形式、水合物及/或溶劑合物，其中母活性醫藥成分之水溶性小於 100 mg/mL。

【0067】 活性醫藥成分可包含 γ -羥基丁酸或 γ -羥基丁酸之衍生物。 γ -羥基



【0068】 γ -羥基丁酸之前藥衍生物可具有式(2)之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中，

R^1 可選自氫及 C_{1-6} 烷基；及

R^2 及 R^3 中任一者可獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基及 C_{3-8} 環烷氧羰基。

【0069】在式(2)化合物中， R^1 可選自氫及 C_{1-3} 烷基。

【0070】在式(2)化合物中， R^1 可選自氫、甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0071】在式(2)化合物中， R^1 可為異丙基。

【0072】在式(2)化合物中， R^2 及 R^3 中之至少一者可選自氫及 C_{1-3} 烷基。

【0073】在式(2)化合物中， R^2 及 R^3 中任一者可獨立地選自氫及 C_{1-3} 烷基。

【0074】在式(2)化合物中， R^2 及 R^3 中任一者可為氫。

【0075】在式(2)化合物中， R^1 可選自氫及 C_{1-3} 烷基；且 R^2 可選自 C_{1-6} 烷氧羰基及 C_{5-6} 環烷氧羰基。

【0076】在式(2)化合物中， R^2 及 R^3 中任一者可為氫；且 R^1 可選自氫及 C_{1-3} 烷基。

【0077】在式(2)化合物中， R^2 及 R^3 中任一者可為氫；且 R^1 可選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

【0078】在式(2)化合物中， R^2 及 R^3 中任一者可為氫；且 R^1 可為異丙基。

【0079】在式(2)化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為 (*R*)-組態。

【0080】 在式(2)化合物中，與 R^1 鍵結之碳原子可為 (*S*)-組態。

【0081】 式(2)化合物可選自：

4-(((三級丁氧基羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(甘胺醯氧基)丁酸；

4-((*D*-纈胺醯基)氧基)丁酸；

4-((*L*-丙胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((乙氧羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((異丙氧基羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((環己氧基)羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

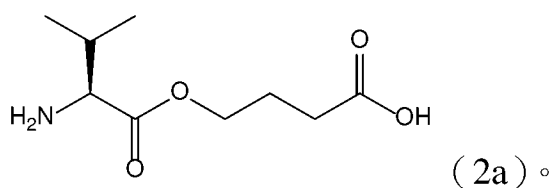
4-(((乙氧羰基)-*D*-纈胺醯基)氧基)丁酸；

4-((*L*-纈胺醯基)氧基)丁酸；

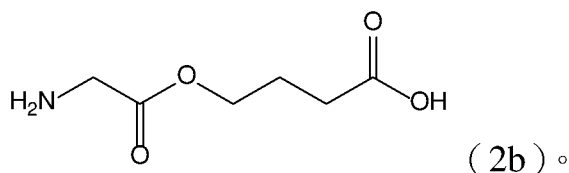
前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽；及

前述中之任一者之組合。

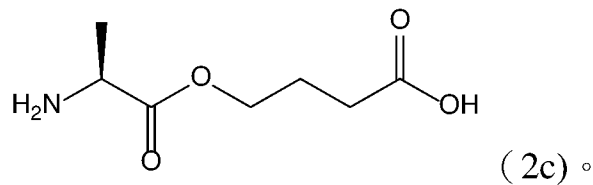
【0082】 式(2)化合物可為 4-((*L*-纈胺醯基)氧基)丁酸(2a)或其醫藥學上可接受之鹽：



【0083】 式(2)化合物可為 4-(甘胺醯氧基)丁酸(2b)或其醫藥學上可接受之鹽：



【0084】 式(2)化合物可為 4-((*L*-丙胺醯基)氧基)丁酸(2c)或其醫藥學上可接受之鹽：



【0085】 式(2)-(2c)之化合物為 γ -羥基丁酸之前藥，其在口服投藥時在患者血液中提供 γ -羥基丁酸。式(2)-(2c)之化合物在患者中呈現大於 10% F、大於 20% F、大於 30% F、大於 40% F、大於 50% F 或大於 60% F 之 γ -羥基丁酸之相對口服生物可用性。

【0086】 在併入顆粒之前，活性醫藥成分可具有高容積密度。

【0087】 活性醫藥成分可具有例如小於 0.20 g/mL、小於 0.30 g/mL、小於 0.40 g/mL 或小於 0.50 g/mL 之容積密度。

【0088】 活性醫藥成分可具有例如 0.15 g/mL 至 0.33 g/mL、0.16 g/mL 至 0.32 g/mL、0.17 g/mL 至 0.31 g/mL、0.18 g/mL 至 0.30 g/mL、0.19 g/mL 至 0.29 g/mL 或 0.20 g/mL 至 0.28 g/mL 之容積密度。

【0089】 活性醫藥成分可具有例如 0.15 g/mL 至 0.50 g/mL、0.20 g/mL 至 0.45 g/mL、0.25 g/mL 至 0.40 g/mL 或 0.30 g/mL 至 0.40 g/mL 之敲緊容積密度。

【0090】 活性醫藥成分可具有例如 D10 為 1 μm 至 3 μm 、D50 為 6.5 μm 至 8.5 μm 及 D90 為 15 μm 至 17 μm 之粒徑分佈。

【0091】 活性醫藥成分可具有例如實質上如圖 9F 中所示之粒徑分佈。

【0092】 活性醫藥成分可經噴射研磨以減小粒徑。

【0093】 活性醫藥成分可具有例如 0.10 g/mL 至 0.30 g/mL、0.12 g/mL 至 0.28 g/mL、0.14 g/mL 至 0.26 g/mL、0.16 g/mL 至 0.24 g/mL 或 0.18 g/mL 至 0.22 g/mL 之容積密度。

【0094】 活性醫藥成分可具有例如 0.15 g/mL 至 1 g/mL、0.15 g/mL 至 0.8 g/mL、0.15 g/mL 至 6 g/mL、0.25 g/mL 至 0.50 g/mL、0.27 g/mL 至 0.48 g/mL、

0.29 g/mL 至 0.46 g/mL、0.31 g/mL 至 0.44 g/mL 或 0.33 g/mL 至 0.42 g/mL 之敲緊容積密度。

【0095】 活性醫藥成分可具有例如 200 m²/kg 至 1200 m²/kg、例如 400 m²/kg 至 1000 m²/kg 或 400 m²/kg 至 800 m²/kg 之比表面積，其中比表面積係使用雷射繞射來測定。活性醫藥成分可具有例如大於 200 m²/kg、大於 400 m²/kg、大於 600 m²/kg、大於 800 m²/kg 或大於 1,000 m²/kg 之比表面積。

【0096】 活性醫藥成分可具有例如 D10 為 10 μm 至 14 μm、D50 為 32 μm 至 36 μm 及 D90 為 65 μm 至 80 μm 之粒徑分佈。

【0097】 例如，活性醫藥成分可具有例如實質上如圖 16 中所示之粒徑分佈。

【0098】 經噴射研磨之活性醫藥成分可具有例如小於 0.20 g/mL、小於 0.30 g/mL、小於 0.40 g/mL 或小於 0.50 g/mL 之敲緊容積密度。

【0099】 經噴射研磨之活性醫藥成分可具有例如 0.10 g/mL 至 0.30 g/mL、0.12 g/mL 至 0.28 g/mL、0.14 g/mL 至 0.26 g/mL、0.16 g/mL 至 0.24 g/mL 或 0.18 g/mL 至 0.22 g/mL 之敲緊容積密度。

【0100】 經噴射研磨之活性醫藥成分可具有例如 D10 為 6 μm 至 10 μm、D50 為 14 μm 至 18 μm 及 D90 為 24 μm 至 32 μm 之粒徑分佈。

【0101】 經噴射研磨之活性醫藥成分可具有例如實質上如圖 16 中所示之粒徑分佈。

【0102】 由本發明提供之醫藥組合物可包含活性醫藥成分、黏合劑及抗靜電劑。

【0103】 顆粒可包含黏合劑或黏合劑之組合。顆粒可包含例如小於 1 wt% 之黏合劑、小於 0.8 wt%、小於 0.6 wt%、小於 0.4 wt% 或小於 0.2 wt% 之黏合劑，

其中 wt%係基於顆粒之總重量。顆粒可包含例如 0.1 wt%至 1.0 wt%之黏合劑、0.2 wt%至 0.9 wt%、0.2 wt%至 0.8 wt%、0.25 wt%至 0.75 wt%或 0.3 wt%至 0.7 wt%之黏合劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0104】 顆粒可包含例如小於 1.5 wt%之黏合劑、小於 1.2 wt%、小於 1.0 wt%、小於 0.8 wt%或小於 0.6 wt%之黏合劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0105】 顆粒可包含合適的黏合劑。合適的黏合劑之實例包括天然黏合劑，例如澱粉、預糊化澱粉、海藻酸鈉及明膠；合成黏合劑，例如聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚甲基丙烯酸酯、羧甲基纖維素鈉及聚乙二醇；及醣，例如經改質之纖維素、羥丙基纖維素、山梨醇、木糖醇及甘露醇。

【0106】 其他合適的黏合劑之實例包括阿拉伯膠 (acacia)、共聚維酮 (copovidone)、卡波姆 (carbomer)、玉米澱粉、預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈣、羥乙酸纖維素鈣、羧甲基纖維素鈣(carmellosum calcium)、羧基甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈉(carmellose sodium)、長角豆屬、聚葡萄糖胺糖鹽酸鹽、葡萄糖結合劑(dextrates)、糊精、乙基纖維素、液體葡萄糖、膠豆半乳甘露聚糖(guar galatomannan)、瓜爾膠 (guar gum)、羥乙基纖維素、微晶纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、經低取代之羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、羥丙甲纖維素 (hypromellose)/羥丙基甲基纖維素、Methocel®、菊糖、矽酸鎂鋁、麥芽糊精、甲基纖維素、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚維酮、海藻酸鈉、澱粉、預糊化澱粉、蔗糖、可壓縮糖、玉米蛋白、明膠、聚甲基丙烯酸酯、山梨醇、葡萄糖及海藻酸鈉。

【0107】 顆粒可包含抗靜電劑或抗靜電劑之組合。

【0108】 顆粒可包含例如小於 2 wt%之抗靜電劑、小於 1.25 wt%、小於 1 wt%、小於 0.75 wt%、小於 0.5 wt%或小於 0.25 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。顆粒可包含例如 0.1 wt%至 2.0 wt%之抗靜電劑、0.2 wt%至 1.8

wt%、0.5 wt%至 1.50 wt%或 0.75 wt%至 1.25 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0109】 顆粒可包含合適的抗靜電劑。

【0110】 合適的抗靜電劑之實例包括二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉及前述中之任一者之組合。

【0111】 抗靜電劑可包含二氧化矽，例如親水性二氧化矽，例如親水性煙霧狀二氧化矽。

【0112】 抗靜電劑可包含例如親水性煙霧狀二氧化矽，例如來自 Evonik Industries 之 Aerosil®煙霧狀二氧化矽、來自 Cabot Corporation 之 Cab-o-sil®煙霧狀二氧化矽或來自 Brenntag Solutions Group 之 HDK®煙霧狀二氧化矽。

【0113】 抗靜電劑可包含可自 Evonik Industries 購得之 Aerosil®200。

【0114】 親水性煙霧狀二氧化矽之比表面積 (BET) 可為 100 m²/g 至 300 m²/g，例如 175 m²/g 至 225 m²/g，在 4%水性分散液中之 pH 值為 3.7 至 4.5，在 105°C 下在 2 小時內之乾燥失重小於或等於 1.5%，敲緊密度為約 40 g/L 至 60 g/L 且基於灼燒材料之 SiO₂ 含量大於 99.8%。

【0115】 在某些造粒物中，抗靜電劑包含滑石。醫藥級滑石可自例如 Imerys Talc 及 Elementis PLC 獲得。在某些造粒物中，抗靜電劑不包含滑石。

【0116】 造粒物或顆粒可包含例如 95.0 wt%至 99.5 wt%之活性醫藥成分、0.1 wt%至 1.0 wt%之黏合劑及 0.1 wt%至 2.0 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於造粒物或顆粒之總重量。

【0117】 造粒物或顆粒可包含例如 98 wt%至 99 wt%之活性醫藥成分、0.25 wt%至 0.75wt%之黏合劑及 0.5 wt%至 1.5 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於造粒物或顆粒之總重量。

【0118】 造粒物或顆粒可包含例如 98.25 wt%至 98.75 wt%之活性醫藥成分、0.33 wt%至 0.65 wt%之黏合劑及 0.74 wt%至 1.25 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於造粒物或顆粒之總重量。

【0119】 除活性醫藥成分、黏合劑及抗靜電劑以外，顆粒可包含一種或多種賦形劑，例如流動控制劑、潤滑劑、崩解劑、填充劑、壓縮助劑、界面活性劑、稀釋劑、著色劑、緩衝劑、助流劑及前述中之任一者之組合。

【0120】 顆粒可包含例如小於 3 wt%之一種或多種賦形劑、小於 2 wt%、小於 1 wt%或小於 0.5 wt%之一種或多種賦形劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。顆粒可包含例如 0 wt%至 3%之一種或多種賦形劑、0.1 wt%至 3 wt%、0.5 wt%至 2 wt%或 1 wt%至 2 wt%之一種或多種賦形劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0121】 合適的流動控制劑或助流劑之實例包括硬脂酸鎂、煙霧狀二氧化矽(膠態二氧化矽)、澱粉、滑石及前述中之任一者之組合。

【0122】 合適的潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣、氫化蓖麻油、氫化植物油、輕質礦物油、硬脂酸鎂、礦物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸鋅及前述中之任一者之組合。

【0123】 合適的崩解劑之實例包括檸檬酸交聯羧甲基纖維素鈉、膠態二氧化矽、交聯聚維酮 (crospovidone)、羥基乙酸澱粉鈉、微晶纖維素、預糊化澱粉及前述中之任一者之組合。

【0124】 界面活性劑可包含離子界面活性劑或非離子界面活性劑。合適的離子界面活性劑之實例包括多庫酯鈉 (docusate sodium) (磺基丁二酸二辛酯鈉鹽)、月桂基硫酸鈉及前述中之任一者之組合。合適的非離子界面活性劑之實例包括聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙姆(poloxamers)、聚山梨醇酯、脫水山梨糖醇酯、單油酸甘油酯及前述中之任一者之組合。

【0125】 合適的填充劑及壓縮助劑之實例包括乳糖、碳酸鈣、硫酸鈣、可壓縮糖、葡萄糖結合劑 (dextrates)、糊精、右旋糖、高嶺土、碳酸鎂、氧化鎂、麥芽糊精、甘露醇、微晶纖維素、粉狀纖維素、蔗糖及前述中之任一者之組合。

【0126】 造粒物或顆粒可由活性醫藥成分、黏合劑及抗靜電劑組成。除活性醫藥成分以外，造粒物可由由羥丙基纖維素組成之黏合劑及/或由親水性煙霧狀二氧化矽組成之抗靜電劑組成。造粒物或顆粒可由選自式(2)化合物之活性醫藥成分、黏合劑(其中黏合劑係由羥丙基纖維素組成)及抗靜電劑組成，其中抗靜電劑由親水性煙霧狀二氧化矽組成。造粒物可具有微量之水。在某些造粒物中，活性醫藥成分不包括 4-((L-纈胺醯基)氧基)丁酸 (2a) 或其醫藥學上可接受之鹽，黏合劑不包括羥丙基甲基纖維素，及/或抗靜電劑不包括滑石。

【0127】 本發明提供之顆粒之球形度為例如 0.90 至 1，例如 0.91 至 0.99 或 0.92 至 0.98，其中球形度係使用潮濕分散液粒子形狀法或藉由動態影像分析來測定。由本發明提供之造粒物之平均球形度例如大於 0.90、大於 0.91、大於 0.92、大於 0.93、大於 0.94 或大於 0.95。由本發明提供之造粒物可包含複數個顆粒，其平均球形度例如大於 0.94、大於 0.95、大於 0.96、大於 0.97、大於 0.98 或大於 0.99。

【0128】 由本發明提供之顆粒為固體且整個顆粒之實質上均勻組成。

【0129】 對於高劑量之活性醫藥成分，尤其在投藥前在懸浮液中復原時，為改良適口性，具有小平均直徑之顆粒為有用的。

【0130】 由本發明提供之造粒物例如粒徑分佈 D50 例如為 150 μm 至 500 μm 、150 μm 至 450 μm 、150 μm 至 400 μm 、225 μm 至 400 μm 、150 μm 至 350 μm ，例如 175 μm 至 325 μm 、200 μm 至 300 μm 或 225 μm 至 275 μm 。造粒物之粒徑分佈 D50 例如小於 500 μm 、小於 450 μm 、小於 400 μm 、小於 350 μm 、

小於 300 μm 、小於 250 μm 或小於 200 μm 。

【0131】 造粒物之例如粒徑分佈 D10 為 50 μm 至 150 μm 、60 μm 至 140 μm 、70 μm 至 120 μm 或 80 μm 至 110 μm 。造粒物之例如粒徑分佈 D10 小於 200 μm 、小於 180 μm 、小於 160 μm 或小於 140 μm 。

【0132】 造粒物之例如粒徑分佈 D90 為 450 μm 至 750 μm 、475 μm 至 725 μm 、500 μm 至 700 μm 、525 μm 至 675 μm 或 550 μm 至 650 μm 。造粒物之例如粒徑分佈小於 800 μm 、小於 700 μm 、小於 600 μm 或小於 500 μm 。

【0133】 造粒物之例如粒徑分佈 D10 為 50 μm 至 150 μm 、粒徑分佈 D50 為 220 μm 至 320 μm 及粒徑分佈 D90 為 480 μm 至 560 μm 。

【0134】 造粒物之例如粒徑分佈 D10 為 60 μm 至 140 μm 、粒徑分佈 D50 為 230 μm 至 310 μm 及粒徑分佈 D90 為 490 μm 至 550 μm 。

【0135】 造粒物之例如粒徑分佈 D10 為 70 μm 至 130 μm 、粒徑分佈 D50 為 240 μm 至 300 μm 及粒徑分佈 D90 為 500 μm 至 540 μm 。

【0136】 造粒物之例如粒徑分佈 D10 為 70 μm 至 230 μm 及粒徑分佈 D90 為 400 μm 至 750 μm 。

【0137】 造粒物之例如粒徑分佈 D10 為 80 μm 至 120 μm 及粒徑分佈 D90 為 510 μm 至 650 μm 。

【0138】 由本發明提供之造粒物之粒徑分佈之實例表示於圖 9A 中。

【0139】 粒徑分佈可藉由雷射繞射或篩分析來測定。

【0140】 造粒物可具有例如大於 0.40 g/mL、大於 0.50 g/mL、大於 0.60 g/mL、大於 0.90 g/mL、大於 1.10 g/mL、大於 1.30 g/mL 或大於 1.50 g/mL 之容積密度。

【0141】 造粒物可具有例如 0.40 g/mL 至 1.60 g/mL、0.40 g/mL 至 1.20 g/mL、

0.40 g/mL 至 0.80 g/mL、0.50 g/mL 至 1.60 g/mL、0.50 g/mL 至 1.40 g/mL、0.50 g/mL 至 1.20 g/mL、0.60 g/mL 至 1.60 g/mL、0.70 g/mL 至 1.50 g/mL、0.80 g/mL 至 1.40 g/mL 或 1.00 g/mL 至 1.20 g/mL 之容積密度。造粒物可具有例如 0.5 g/mL 至 0.8 g/mL、0.55 g/mL 至 0.75 g/mL 或 0.6 g/mL 至 0.7 g/mL 之容積密度。

【0142】容積密度可使用容積密度量筒來測定。

【0143】由本發明提供之顆粒之實例之掃描電子顯微照片 (SEM) 表示於圖 9B~9C 中，其中放大率分別為 110X、220X、1,000X 及 2,000X。圖 9B~9E 中所示之顆粒實質上平滑表面。

【0144】平滑顆粒表面可促進包覆顆粒的能力，可形成厚度薄且連續功能性包衣，該包衣具有實質上均勻之厚度。包衣之品質對於控制釋放調配物而言可為重要的。例如，粗糙及/或多孔表面傾向於需要顯著更高之包衣量以實現與平滑表面類似的釋放曲線。此外，粗糙及/或多孔表面之包衣可引起不同溶解或釋放曲線。

【0145】由本發明提供之造粒物在乾燥時乾燥失重(LOD)為例如 0.05 wt% 至 1.5 wt%、0.1 wt% 至 1.4 wt%、0.2 wt% 至 1.2 wt%、0.2 wt% 至 1.3 wt%、0.3 wt% 至 1.2 wt%、0.7 wt% 至 1.1 wt%、0.92 wt% 至 0.98 wt%、0.93 wt% 至 0.97 wt% 或 0.94 wt% 至 0.96 wt%，其中 wt% 係基於造粒物之總重量。由本發明提供之造粒物在乾燥時例如乾燥失重(LOD)小於 1.5 wt%、小於 1.3 wt%、小於 1.1 wt%、小於 0.9 wt%、小於 0.7 wt%、小於 0.5 wt% 或小於 0.1 wt%，其中 wt% 係基於造粒物之總重量。LOD 表示在造粒物之製備期間及乾燥後去除併入顆粒之水。

【0146】LOD 係藉由熱解重量分析來測定。

【0147】由本發明提供之造粒物脆度值為例如 0 wt% 至 2 wt%，例如小於 2 wt%、小於 1.5 wt%、小於 1 wt% 或小於 0.5 wt%，其中 wt% 係基於造粒物之總重

量。由本發明提供之造粒物之脆度值為例如 0.1 wt%至 2 wt%、0.2 wt%至 1.8 wt%、0.2 wt%至 1.6 wt%、0.4 wt%至 1.2 wt%或 0.6 wt%至 1.2 wt%，其中 wt%係基於造粒物之總重量。具有低脆度之顆粒比具有高脆度之顆粒更易於包衣。脆度定義為藉由將造粒物置於在振幅為 8（對應於每分鐘 3,600 個音波能量脈衝）之情況下操作的超音波篩分機中至少 2 分鐘而產生的直徑小於 75 μm 的顆粒之量 (wt%)。

【0148】 由本發明提供之造粒物可具有例如小於 1.02%之脆度，其中脆度係使用超音波篩分機來測定。

【0149】 由本發明提供之造粒物可藉由將活性醫藥成分及一種或多種賦形劑組合以形成乾燥混合物，將乾燥混合物濕式造粒以提供濕潤造粒物，及將濕潤造粒物濕式塊化以得到造粒物來製備。濕式造粒及濕式塊化之步驟可重複一次或多次，例如 1 至 6 次，例如 1、2、3、4、5、6 次或更多次。

【0150】 乾燥混合物可包含例如活性醫藥成分、黏合劑及抗靜電劑。

【0151】 乾燥混合物可包含活性醫藥成分或活性醫藥成分之組合。乾燥混合物可包含大於 95 wt%之活性醫藥成分、大於 96 wt%、大於 97 wt%、大於 98 wt%或大於 99 wt%之活性醫藥成分，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。乾燥混合物可包含例如 95 wt%至 99.5 wt%之活性醫藥成分、96 wt%至 99 wt%、97 wt%至 99 wt%或 98 wt%至 99 wt%之活性醫藥成分，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。

【0152】 乾燥混合物可包含黏合劑或黏合劑之組合。乾燥混合物可包含例如小於 3 wt%、小於 2.5 wt%、小於 2 wt%、小於 1.5 wt%、小於 1 wt%之黏合劑、小於 0.8 wt%、小於 0.6 wt%、小於 0.4 wt%或小於 0.2 wt%之黏合劑，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。乾燥混合物可包含例如 0.1 wt%至 3.0 wt%之黏合

劑、0.1 wt%至 2.0 wt%、0.1 wt%至 1.5 wt%、0.2 wt%至 0.9 wt%、0.2 wt%至 0.8 wt%、0.25 wt%至 0.75 wt%或 0.3 wt%至 0.7 wt%之黏合劑，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。

【0153】 乾燥混合物可包含例如小於 3 wt%之抗靜電劑、小於 2 wt%、小於 1.25 wt%、小於 1 wt%、小於 0.75 wt%、小於 0.5 wt%或小於 0.25 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。乾燥混合物可包含例如 0.1 wt%至 2.0 wt%之抗靜電劑、0.2 wt%至 1.75 wt%、0.5 wt%至 1.50 wt%或 0.75 wt%至 1.25 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。

【0154】 乾燥混合物可包含例如 95.0 wt%至 99.5 wt%之活性醫藥成分、0.1 wt%至 1.0 wt%之黏合劑及 0.1 wt%至 2.0 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。

【0155】 乾燥混合物可包含例如 98 wt%至 99 wt%之活性醫藥成分、0.25 wt%至 0.75 wt%之黏合劑及 0.5 wt%至 1.5 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。

【0156】 乾燥混合物可包含例如 98.25 wt%至 98.75 wt%之活性醫藥成分、0.33 wt%至 0.65 wt%之黏合劑及 0.74 wt%至 1.25 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量。

【0157】 活性醫藥成分可在添加至乾燥混合物中之前經過篩選、去結塊、共同研磨、菲茨研磨 (Fitz-milled)、針磨或噴射研磨。

【0158】 活性醫藥成分可具有 D90 例如小於 30 μm 、小於 25 μm 、小於 20 μm 或小於 15 μm 之粒徑分佈。活性醫藥成分可具有 D90 為例如 10 μm 至 30 μm 、11 μm 至 25 μm 或 10 μm 至 20 μm 之粒徑分佈。可將結晶態活性醫藥成分噴射研磨以得到合適的粒徑分佈。

【0159】 乾燥混合物可在碗中混合例如 0.5 分鐘至 5 分鐘以獲得均勻的乾燥混合物。

【0160】 造粒可包含以下步驟：(a)將乾燥混合物造粒以得到乾燥造粒物；及(b)於乾燥造粒物中添加水且造粒以得到濕潤造粒物。

【0161】 將乾燥混合物造粒可包含例如在 700 rpm 至 1000 rpm，例如 800 rpm 至 900 rpm 之混合器速度下且在例如 3,000 rpm 至 4200 rpm，例如 3,200 rpm 至 4,000 rpm 或 3,400 rpm 至 3,800 rpm 之切碎機速度下造粒 5 分鐘至 20 分鐘，例如 5 分鐘至 15 分鐘或 5 分鐘至 10 分鐘。

【0162】 步驟(a)中所得之乾燥造粒物可經濕式造粒。

【0163】 在濕式造粒期間，可將水以例如 0.0025 wt%/min 至 0.0075 wt%/min 之速率添加至乾燥造粒物中，其中 wt%係基於乾燥造粒物之總重量。可將濕潤造粒物造粒例如 5 分鐘至 20 分鐘，例如 5 分鐘至 15 分鐘或 5 分鐘至 10 分鐘。在濕式造粒期間，混合器速度可為例如 700 rpm 至 1000 rpm，例如 800 rpm 至 900 rpm；且切碎機速度可為例如 3,000 rpm 至 4200 rpm，例如 3,200 rpm 至 4,000 rpm 或 3,400 rpm 至 3,800 rpm。

【0164】 在過程結束時，濕潤造粒物可含有例如 3 wt%至 7 wt%之水，例如 3.5 wt%至 6.5 wt%或 4 wt%至 6 wt%之水，其中 wt%係基於濕潤造粒物之總重量。

【0165】 所添加之水量係藉由將併入造粒物中/由造粒物消耗之水量稱重來測定。

【0166】 在濕式造粒期間，可保持濕潤造粒物之溫度為例如 20°C 至 25°C。

【0167】 濕潤造粒物隨後可經濕式塊化以形成平滑及高密度顆粒。

【0168】 例如，濕式塊化可在 400 rpm 至 700 rpm，例如 500 rpm 至 600 rpm

之混合器速度下及例如 1300 rpm 至 2300 rpm，例如 1500 rpm 至 2100 rpm 之切碎機速度下進行 20 分鐘至 100 分鐘，例如 30 分鐘至 90 分鐘、30 分鐘至 80 分鐘或 30 分鐘至 60 分鐘。

【0169】 在濕式塊化期間，濕潤造粒物之溫度可保持為例如 20°C 至 25°C，例如 22°C 至 25°C 之溫度。可藉由將含有造粒物之混合碗浸入溫度受控之浴液中來保持濕潤造粒物之溫度。

【0170】 濕式塊化可例如使用造粒碗，在 525 rpm 至 575 rpm 之混合器速度及 1700 rpm 至 1900 rpm 之切碎機速度下，在 22°C 至 24°C 之溫度下進行 20 分鐘至 80 分鐘，例如 25 分鐘至 70 分鐘、30 分鐘至 60 分鐘或 35 分鐘至 55 分鐘。

【0171】 在濕式塊化期間，濕潤造粒物可包含例如 0.01 wt% 至 0.1 wt% 之水、0.02 wt% 至 0.085 wt%、0.025 wt% 至 0.075 wt% 或 0.035 wt% 至 0.065 wt% 之水，其中 wt% 係基於濕潤造粒物之總重量。

【0172】 在濕式塊化之後，可將造粒物乾燥。

【0173】 可將造粒物在烘箱或流化床乾燥器中乾燥直至乾燥失重小於 1.0 w/wt%。

【0174】 藉由本發明所提供之方法製備的造粒物在 100 μm 至 425 μm 之粒徑範圍內之產率為 55 wt% 至 70 wt%；在 100 μm 至 425 μm 之粒徑範圍內之產率為 63 wt%；在 200 μm 至 350 μm 之粒徑範圍內之產率為 30 wt% 至 40 wt%；及在 200 μm 至 350 μm 之粒徑範圍內之產率為 36 wt%，其中粒徑範圍係藉由篩分析來測定且 wt% 係基於造粒物之總重量。

【0175】 在由本發明提供之用於製備造粒物之某些方法中，活性醫藥成分可具有例如小於 30 μm 、小於 25 μm 或小於 20 μm 之粒徑分佈 D50。活性醫藥成分可具有例如 200 m^2/kg 至 1200 m^2/kg 之比重。

【0176】 在一個或多個造粒步驟期間，造粒物之溫度可保持為例如 20°C 至 25°C 之溫度。可能需要以儘可能低之速率，例如以小於 2 g/min 之速率將水添加至造粒物中。緩慢地添加水可將結塊降至最低程度。在一個或多個造粒步驟期間，可總共添加約 5 wt% 至 25 wt%，例如 10 wt% 至 20 wt% 之水，其中 wt% 係基於活性醫藥成分之總重量。在一個或多個造粒步驟中之任一者期間，宜保持混合器速度儘可能較高，例如大於 600 rpm、大於 700 rpm、大於 800 rpm 或大於 1000 rpm。

【0177】 在一個或多個濕式塊化步驟期間，可將造粒物之溫度保持為例如 15°C 至 25°C 之溫度。在一個或多個濕式塊化步驟中之任一者期間，宜保持混合器速度儘可能較高，例如大於 600 rpm、大於 700 rpm、大於 800 rpm 或大於 1000 rpm。

【0178】 進行造粒及濕式塊化步驟直至造粒物呈現所需容積密度及/或直至造粒物之容積密度不顯著增加。例如，當在最後一個濕式塊化步驟之後造粒物之容積密度增加小於 10% 或小於 5% 時，可認為造粒完成。可重複造粒及濕式塊化步驟，直至在最後一個濕式塊化步驟之後床高度不顯著降低。

【0179】 由本發明提供之顆粒可包含一個或多個包衣。

【0180】 包衣可具有例如小於 300 μm 、小於 200 μm 、小於 150 μm 、小於 100 μm 、小於 50 μm 或小於 25 μm 之平均厚度。

【0181】 包衣顆粒可包含例如小於 50 wt% 之包衣、小於 40 wt%、小於 30 wt%、小於 20 wt% 或小於 10 wt% 之包衣，其中 wt% 係基於包衣顆粒之總重量。含有高水溶性活性醫藥成分之劑型需要厚包衣以降低活性醫藥成分之釋放速率。

【0182】 包衣可包含醫藥學上可接受之聚合物、塑化劑、抗黏劑、著色劑

或顏料、助流劑及黏度調節劑。

【0183】 例如，包衣可包含立即釋放包衣或控制釋放包衣。控制釋放包衣可包含例如延遲釋放包衣、pH 釋放包衣、持續釋放包衣或改良釋放包衣。延遲釋放藥物遞送系統經設計以在投藥後的指定時間或一段時間內遞送藥物。

【0184】 包衣可包含水溶性包衣且可包括聚合物，例如聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素、羥丙基乙基纖維素、聚乙二醇、羥乙基纖維素及前述中之任一者之組合。

【0185】 包衣可包含水不溶性包衣或抗水性包衣，以保護劑型避免在儲存期間吸收水。合適的水不溶性或抗水性包衣之實例可包括聚合物，例如乙基纖維素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯及前述中之任一者之組合。

【0186】 包衣可提供例如時間依存性釋放、pH 依存性釋放或持續釋放。

【0187】 可藉由任何合適的方法將包衣塗覆至由本發明提供之顆粒，例如藉由在流體化床設備中將包衣之溶液、懸浮液或分散液噴塗至顆粒上。

【0188】 由本發明提供之醫藥組合物可包含由本發明提供之造粒物。

【0189】 醫藥組合物可包含任何適用於口服投藥之劑型。

【0190】 合適的口服劑型之實例包括錠劑、膠囊、囊片、藥囊、瓶子、棒狀包裝及懸浮液。

【0191】 口服劑型可包含例如 0.1 公克至 10 公克之活性醫藥成分、0.2 公克至 8 公克、0.5 公克至 5 公克、1 公克至 4.5 公克或 1.5 公克至 4 公克活性醫藥成分。口服劑型可包含例如大於 0.5 公克、大於 1 公克、大於 2 公克、大於 3 公克、大於 4 公克、大於 6 公克或大於 8 公克之活性醫藥成分。

【0192】 由本發明提供之口服調配物可包含口服錠劑調配物。

【0193】 由本發明提供之口服調配物可包含口服懸浮液。

本發明之態樣

【0194】 藉由以下態樣進一步定義本發明。

【0195】 態樣 1.一種包含複數個顆粒之造粒物，其中顆粒包含大於 95 wt% 之活性醫藥成分 (API)，其中，造粒物之粒徑分佈 (PSD) (D50) 為 150 μm 至 300 μm ；且 wt% 係基於造粒物之總重量。

【0196】 態樣 2.如態樣 1 之造粒物，其中造粒物包含 98 wt% 至 99 wt% 之活性醫藥成分，其中 wt% 係基於造粒物之總重量。

【0197】 態樣 3.如態樣 1 至 2 中任一項之造粒物，其中造粒物之 PSD(D50) 為 225 μm 至 275 μm 。

【0198】 態樣 4.如態樣 1 至 3 中任一項之造粒物，其中造粒物之脆度小於 2 wt%，其中 wt% 係基於造粒物之總重量。

【0199】 態樣 5.如態樣 1 至 4 中任一項之造粒物，其中造粒物之 PSD(D10) 為 50 μm 至 150 μm ；及 PSD (D90) 為 450 μm 至 750 μm ，其中 PSD 係藉由篩分析來測定。

【0200】 態樣 6.如態樣 1 至 4 中任一項之造粒物，其中造粒物之 PSD(D10) 為 80 μm 至 120 μm ；及 PSD (D90) 為 510 μm 至 650 μm ，其中 PSD 係藉由篩分析來測定。

【0201】 態樣 7.如態樣 1 至 4 中任一項之造粒物，其中造粒物之 PSD(D10) 為 106 μm 、PSD (D50) 為 267 μm 及 PSD (D90) 為 533 μm ，其中 PSD 係藉由篩分析來測定。

【0202】 態樣 8.如態樣 1 至 7 中任一項之造粒物，其中造粒物具有 0.150 g/mL 至 0.320 g/mL 之活性醫藥成分容積密度，其中容積密度係使用 USP 616 之方法 I 來測定。

【0203】 態樣 9.如態樣 1 至 2 中任一項之造粒物，其中造粒物具有 0.250 g/mL 至 0.280 g/mL 之活性醫藥成分容積密度，其中容積密度係使用 USP 616 之方法 I 來測定。

【0204】 態樣 10.如態樣 1 至 7 中任一項之造粒物，其中造粒物具有 0.70 g/mL 至 1.70 g/mL 之容積密度，其中容積密度係使用 USP 616 之方法 I 來測定。

【0205】 態樣 11.如態樣 1 至 10 中任一項之造粒物，其中造粒物之乾燥失重 (LOD) 為 0 wt% 至 1.5 wt%，其中 wt% 係基於乾燥後造粒物之重量。

【0206】 態樣 12.如態樣 1 至 10 中任一項之造粒物，其中造粒物之之乾燥失重 (LOD) 為 0.2 wt% 至 1.2 wt%，其中 wt% 係基於乾燥後造粒物之重量。

【0207】 態樣 13.如態樣 1 至 12 中任一項之造粒物，其中造粒物之脆度為 0.95% 至 1.10%，其中脆度係如實施例中所描述使用搖篩機來測定。

【0208】 態樣 14.如態樣 1 至 12 中任一項之造粒物，其中造粒物之脆度為 1.02%，其中脆度係如實施例中所描述使用搖篩機來測定。

【0209】 態樣 15.如態樣 1 至 14 中任一項之造粒物，其中顆粒之球形度為 0.90 至 1.00，其中球形度係藉由動態影像分析來測定。

【0210】 態樣 16.如態樣 1 至 14 中任一項之造粒物，其中顆粒具有如圖 9B~9E 中實質上表示之表面粗糙度。

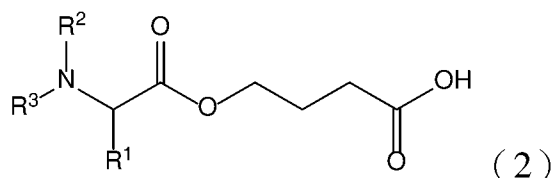
【0211】 態樣 17.如態樣 1 至 15 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分具有大於 100 mg/mL 之水溶性。

【0212】 態樣 18.如態樣 1 至 15 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分具有 100 mg/mL 至 1,000 mg/mL 之水溶性。

【0213】 態樣 19.如態樣 1 至 18 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分包含 γ -羥基丁酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0214】 態樣 20.如態樣 1 至 18 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分包含 γ -羥基丁酸、 γ -羥基丁酸之衍生物或前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0215】 態樣 21.如態樣 1 至 18 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分包含式 (2) 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中，

R^1 選自氫及 C_{1-6} 烷基；及

R^2 及 R^3 中任一者係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基及 C_{3-6} 環烷氧基羰基。

【0216】 態樣 22.如態樣 21 之造粒物，其中活性醫藥成分係選自：

4-(((三級丁氧基羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(甘胺醯氧基)丁酸；

4-((*D*-纈胺醯基)氧基)丁酸；

4-((*L*-丙胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((乙氧羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((異丙氧基羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((環己氧基)羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((乙氧羰基)-*D*-纈胺醯基)氧基)丁酸；

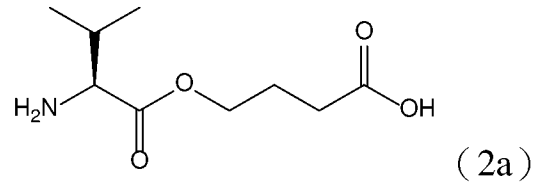
4-((*L*-纈胺醯基)氧基)丁酸；

前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽；及

前述中之任一者之組合。

【0217】 態樣 23.如態樣 21 之造粒物，其中活性醫藥成分為 4-((*L*-纈胺醯

基)氧基)丁酸 (2a) 或其醫藥學上可接受之鹽:



【0218】 態樣 24.如態樣 1 至 23 中任一項之造粒物，其中造粒物進一步包含：黏合劑及抗靜電劑。

【0219】 態樣 25.如態樣 24 之造粒物，其中造粒物包含：98 wt%至 99 wt%之活性醫藥成分、0.25 wt%至 0.75 wt%之黏合劑及 0.5 wt%至 1.5 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於造粒物之總重量。

【0220】 態樣 26.如態樣 24 之造粒物，其中造物粒包含：98.5 wt%之活性醫藥成分、0.5 wt%之黏合劑及 1.0 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於造粒物之總重量。

【0221】 態樣 27.如態樣 24 至 26 中任一項之造粒物，其中黏合劑包含羥丙基纖維素。

【0222】 態樣 28.如態樣 24 至 27 中任一項之造粒物，其中抗靜電劑包含親水性煙霧狀二氧化矽。

【0223】 態樣 29.如態樣 1 至 28 中任一項之造粒物，其中顆粒包含包衣。

【0224】 態樣 30.如態樣 29 之造粒物，其中造粒物包含小於 2 wt%之包衣，其中 wt%係基於造粒物之總重量。

【0225】 態樣 31.如態樣 29 至 30 中任一項之造粒物，其中包衣顆粒包含大於 95 wt%之活性醫藥成分，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0226】 態樣 32.如態樣 29 至 31 中任一項之造粒物，其中包衣包含控制釋放包衣。

【0227】 態樣 33.一種醫藥組合物，其包含如態樣 1 至 32 中任一項之造粒

物。

【0228】 態樣 34.如態樣 33 之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含口服調配物。

【0229】 態樣 35.如態樣 33 至 34 中任一項之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含立即釋放調配物。

【0230】 態樣 36.如態樣 33 至 34 中任一項之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含控制釋放調配物。

【0231】 態樣 37.一種用於製備如態樣 1 至 32 中任一項之造粒物之方法，其包含：將活性醫藥成分、黏合劑及抗靜電劑混合以形成乾燥混合物；將乾燥混合物濕式造粒 5 分鐘至 10 分鐘以得到濕潤造粒物；將濕潤造粒物濕式塊化 30 分鐘至 60 分鐘以得到濕潤造粒物；及將濕潤造粒物乾燥以得到造粒物。

【0232】 態樣 38.如態樣 37 之方法，其中濕式造粒包含：將乾燥混合物在 800 rpm 至 900 rpm 之混合器速度及 3200 rpm 至 4000 rpm 之切碎機速度下造粒 5 分鐘至 15 分鐘；以 0.0025 wt%/min 至 0.0075 wt%/min 之速率加水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量；及在濕式造粒期間將濕潤造粒物之溫度保持為 20 °C 至 25°C 之溫度。

【0233】 態樣 39.如態樣 37 之方法，其中濕式造粒包含：在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 5 分鐘至 60 分鐘；以 0.005 wt%/min 之速率添加水，其中 wt% 係基於混合物之總重量；及將濕潤造粒物之溫度保持為 22°C 至 24°C。

【0234】 態樣 40.如態樣 37 至 39 中任一項之方法，其中濕式塊化包含：在 550 rpm 之混合器速度及 1,500 rpm 至 2,100 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 30 分鐘至 60 分鐘；及將濕潤造粒物之溫度保持為 20°C 至 25°C 之溫度。

【0235】 態樣 41.如態樣 37 至 39 中任一項之方法，其中濕式塊化包含：在 500 rpm 至 600 rpm 之混合器速度及 1800 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 30 分鐘至 60 分鐘；及將濕潤造粒物之溫度保持為 22°C 至 24°C。

【0236】 態樣 42.如態樣 37 至 41 中任一項之方法，其中混合物包含：98 wt%至 99 wt%之活性醫藥成分、0.25 wt%至 0.75 wt%之黏合劑及 0.5 wt%至 1.5 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於混合物之總重量。

【0237】 態樣 43.如態樣 37 至 41 中任一項之方法，其中混合物包含：98.5 wt%之活性醫藥成分、0.5 wt%之黏合劑及 1.0 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於混合物之總重量。

【0238】 態樣 44.如態樣 37 至 43 中任一項之方法，其中造粒物在 100 μm 至 425 μm 之粒徑範圍內之產率為 55 wt%至 70 wt%，其中粒徑範圍係藉由雷射繞射來測定且 wt%係基於造粒物之總重量。

【0239】 態樣 45.如態樣 37 至 44 中任一項之方法，其中造粒物在 100 μm 至 425 μm 之粒徑範圍內之產率為 63 wt%，其中粒徑範圍係藉由雷射繞射來測定且 wt%係基於造粒物之總重量。

【0240】 態樣 46.如態樣 37 至 45 中任一項之方法，其中造粒物在 200 μm 至 350 μm 之粒徑範圍內之產率為 30 wt%至 40 wt%，其中粒徑範圍係藉由雷射繞射來測定且 wt%係基於造粒物之總重量。

【0241】 態樣 47.如態樣 37 至 46 中任一項之方法，其中造粒物在 200 μm 至 350 μm 之粒徑範圍內之產率為 36 wt%，其中粒徑範圍係藉由雷射繞射來測定且 wt%係基於造粒物之總重量。

【0242】 態樣 48.如態樣 37 至 47 中任一項之方法，其中濕潤造粒物包含 0.025 wt%至 0.075 wt%之水，其中 wt%係基於濕潤造粒物之總重量。

【0243】 態樣 49.如態樣 37 至 47 中任一項之方法，其中濕潤造粒物包含 0.05 wt%之水，其中 wt%係基於濕潤造粒物之總重量。

【0244】 態樣 1A.一種造粒物，其包含複數個顆粒，其中顆粒包含大於 95 wt%之活性醫藥成分(API)，其中 wt%係基於造粒物之總重量；且活性醫藥成分之水溶性大於 100 mg/mL。

【0245】 態樣 2A.如態樣 1A 之造粒物，其中活性醫藥成分之粒徑分佈 D90 小於 30 μm 。

【0246】 態樣 3A.如態樣 1A 至 2A 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分之比表面積為 200 m^2/kg 至 1200 m^2/kg ，其中比表面積係使用雷射繞射來測定。

【0247】 態樣 4A.如態樣 1A 至 3A 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分之容積密度為 0.1 g/mL 至 0.4 g/mL，其中容積密度係根據 USP 616 之方法 1 來測定。

【0248】 態樣 5A.如態樣 1A 至 4A 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分具有 0.15 g/mL 至 0.35 g/mL 之容積密度，其中容積密度係使用 USP 616 之方法 I 來測定。

【0249】 態樣 6A.如態樣 1A 至 5A 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分具有 100 mg/mL 至 1,000 mg/mL 之水溶性。

【0250】 態樣 7A.如態樣 1A 至 6A 中任一項之造粒物，其中顆粒包含 96 wt%至 99.5 wt%之活性醫藥成分，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0251】 態樣 8A.如態樣 1A 至 7A 中任一項之造粒物，其中造粒物之粒徑分佈 (PSD) D50 為 150 μm 至 500 μm ，其中粒徑分佈係藉由雷射繞射或篩分析來測定。

【0252】 態樣 9A.如態樣 1A 至 7A 中任一項之造粒物，其中造粒物之粒徑

分佈 D50 為 200 μm 至 400 μm ，其中粒徑分佈係藉由雷射繞射或篩分析來測定。

【0253】 態樣 10A.如態樣 1A 至 7A 中任一項之造粒物，其中造粒物之粒徑分佈 D10 為 50 μm 至 250 μm ；及粒徑分佈 D90 為 400 μm 至 750 μm ，其中粒徑分佈係藉由雷射繞射或篩分析來測定。

【0254】 態樣 11A.如態樣 1A 至 7A 中任一項之造粒物，其中造粒物之粒徑分佈 D10 為 80 μm 至 120 μm ；及粒徑分佈 D90 為 510 μm 至 650 μm ，其中粒徑分佈係藉由雷射繞射或篩分析來測定。

【0255】 態樣 12A.如態樣 1A 至 11A 中任一項之造粒物，其中造粒物具有 0.50 g/mL 至 1.20 g/mL 之容積密度，其中容積密度係使用 USP 616 之方法 I 來測定。

【0256】 態樣 13A.如態樣 1A 至 12A 中任一項之造粒物，其中造粒物具有 0.40 g/mL 至 0.80 g/mL 之容積密度，其中容積密度係使用 USP 616 之方法 I 來測定。

【0257】 態樣 14A.如態樣 1A 至 13A 中任一項之造粒物，其中造粒物之乾燥失重 (LOD) 為 0.05 wt% 至 1.5 wt%，其中 wt% 係基於乾燥後造粒物之重量。

【0258】 態樣 15A.如態樣 1A 至 13A 中任一項之造粒物，其中造粒物之乾燥失重 (LOD) 為 0.2 wt% 至 1.2 wt%，其中 wt% 係基於乾燥後造粒物之重量。

【0259】 態樣 16A.如態樣 1A 至 15A 中任一項之造粒物，其中造粒物之特徵在於脆度小於 2 wt%，其中 wt% 係基於造粒物之總重量，且脆度係根據實施例中所描述之方法使用搖篩機來測定。

【0260】 態樣 17A.如態樣 1A 至 15A 中任一項之造粒物，其中造粒物之脆度小於 1.10 wt%，其中 wt% 係基於造粒物之總重量，且脆度係根據實施例中所描述之方法使用搖篩機來測定。

【0261】 態樣 18A.如態樣 1A 至 15A 中任一項之造粒物，其中造粒物之脆度小於 1.02 wt%，其中 wt%係基於造粒物之總重量，且脆度係根據實施例中所描述之方法使用搖篩機來測定。

【0262】 態樣 19A.如態樣 1A 至 18A 中任一項之造粒物，其中顆粒之球形度為 0.90 至 1.00，其中球形度係藉由動態影像分析來測定。

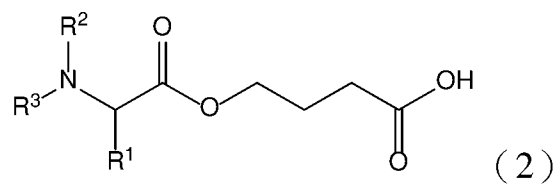
【0263】 態樣 20A.如態樣 1A 至 19A 中任一項之造粒物，其中顆粒具有如圖 9B~9E 中實質上表示之表面粗糙度。

【0264】 態樣 21A.如態樣 1A 至 19A 中任一項之造粒物，其中顆粒具有如圖 19-20 中實質上表示之表面粗糙度。

【0265】 態樣 22A.如態樣 1A 至 21A 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分包含 γ -羥基丁酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0266】 態樣 23A.如態樣 1A 至 21A 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分包含 γ -羥基丁酸之衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0267】 態樣 24A.如態樣 1A 至 21A 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分包含式 (2) 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中，

R^1 選自氫及 C_{1-6} 烷基；及

R^2 及 R^3 中任一者係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基及 C_{3-6} 環烷氧基羰基。

【0268】 態樣 25A.如態樣 1A 至 21A 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分係選自：

4-(((三級丁氧基羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(甘胺醯氧基)丁酸；

4-((*D*-纈胺醯基)氧基)丁酸；

4-((*L*-丙胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((乙氧羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((異丙氧基羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

4-(((環己氧基)羰基)甘胺醯基)氧基)丁酸；

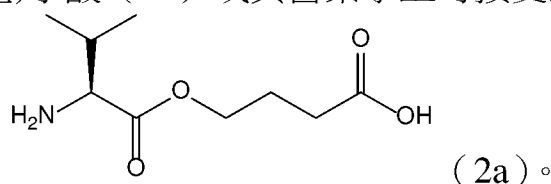
4-(((乙氧羰基)-*D*-纈胺醯基)氧基)丁酸；

4-((*L*-纈胺醯基)氧基)丁酸；

前述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽；及

前述中之任一者之組合。

【0269】 態樣 26A.如態樣 1A 至 21A 中任一項之造粒物，其中活性醫藥成分係 4-((*L*-纈胺醯基)氧基)丁酸 (2a) 或其醫藥學上可接受之鹽：



【0270】 態樣 27A.如態樣 1A 至 26A 中任一項之造粒物，其中顆粒進一步包含：黏合劑及抗靜電劑。

【0271】 態樣 28A.如態樣 27A 之造粒物，其中顆粒包含不超過 2 wt%之黏合劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0272】 態樣 29A.如態樣 27A 至 28A 中任一項之造粒物，其中顆粒包含不超過 1.5 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0273】 態樣 30A.如態樣 27A 至 29A 中任一項之造粒物，其中顆粒包含：98 wt%至 99 wt%之活性醫藥成分、0.25 wt%至 0.75 wt%之黏合劑及 0.5 wt%至

1.5 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0274】 態樣 31A.如態樣 27A 至 29A 中任一項之造粒物，其中顆粒包含：大於 98.5 wt%之活性醫藥成分、小於或等於 0.5 wt%之黏合劑及小於或等於 1.0 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0275】 態樣 32A.如態樣 27A 至 31A 中任一項之造粒物，其中黏合劑包含羥丙基纖維素。

【0276】 態樣 33A.如態樣 32A 之造粒物，其中羥丙基纖維素之粒徑分佈 D10 為 10 μm 至 35 μm ；D50 為 45 μm 至 90 μm ；及 D90 為 100 μm 至 300 μm 。

【0277】 態樣 34A.如態樣 32A 至 33A 中任一項之造粒物，其中羥丙基纖維素包含 50,000 道爾頓至 110,000 道爾頓之重均分子量。

【0278】 態樣 35A.如態樣 32A 至 34A 中任一項之造粒物，其中羥丙基纖維素之黏度為 300 mPaxsec 至 600 mPaxsec，係使用布洛克菲爾德黏度計 (Brookfield viscometer) 在 25°C 下測定。

【0279】 態樣 36A.如態樣 30A 至 35A 中任一項之造粒物，其中抗靜電劑包含親水性煙霧狀二氧化矽。

【0280】 態樣 37A.如態樣 36A 之造粒物，其中親水性煙霧狀二氧化矽具有大於 99.8%之 SiO₂ 含量，該 SiO₂ 含量係基於灼燒材料。

【0281】 態樣 38A.如態樣 36A 至 37A 中任一項之造粒物，其中親水性煙霧狀二氧化矽具有 175 m²/g 至 225 m²/g 之比表面積 (BET)。

【0282】 態樣 39A.如態樣 36A 至 37A 中任一項之造粒物，其中親水性煙霧狀二氧化矽在 4%水性分散液中具有 3.7 至 4.5 之 pH 值。

【0283】 態樣 40A.如態樣 36A 至 37A 中任一項之造粒物，其中親水性煙霧狀二氧化矽具有小於 1.5 wt%之 LOD。

【0284】 態樣 41A.如態樣 36A 至 37A 中任一項之造粒物，其中親水性煙霧狀二氧化矽具有 30 g/L 至 70 g/L 之敲緊密度。

【0285】 態樣 42A.如態樣 1A 至 41A 中任一項之造粒物，其中顆粒包含包衣。

【0286】 態樣 43A.如態樣 42A 之造粒物，其中顆粒包含 1 wt%至 10 wt% 之包衣，其中 wt%係基於顆粒之總重量。

【0287】 態樣 44A.如態樣 42A 至 43A 中任一項之造粒物，其中包衣包含密封包衣、控制釋放包衣或其組合。

【0288】 態樣 45A.一種醫藥組合物，其包含如態樣 1A 至 44A 中任一項之造粒物。

【0289】 態樣 46A.如態樣 45A 之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含口服調配物。

【0290】 態樣 47A.如態樣 45A 至 46A 中任一項之醫藥組合物，其中口服調配物包含口服懸浮液。

【0291】 態樣 48A.如態樣 45A 至 47A 中任一項之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含立即釋放調配物。

【0292】 態樣 49A.如態樣 45A 至 48A 中任一項之醫藥組合物，其中醫藥組合物包含控制釋放調配物。

【0293】 態樣 50A.一種用於製備如態樣 1A 至 44A 中任一項之造粒物之方法，其包含:將活性醫藥成分、黏合劑及抗靜電劑組合以形成乾燥混合物；將乾燥混合物濕式造粒以得到濕潤造粒物；將濕潤造粒物濕式塊化以得到濕潤的塊狀造粒物；及將濕潤的塊狀造粒物乾燥以得到造粒物。

【0294】 態樣 51A.如態樣 50A 之方法，其中將乾燥混合物濕式造粒包含濕

式造粒 5 分鐘至 10 分鐘。

【0295】 態樣 52A.如態樣 50A 至 51A 中任一項之方法，其中濕式造粒包含添加總共 5 wt%至 20 wt%之水，其中 wt%係基於活性醫藥成分之總重量。

【0296】 態樣 53A.如態樣 50A 至 52A 中任一項之方法，其中在濕式造粒期間，濕潤造粒物之溫度為 20°C 至 25°C 之溫度。

【0297】 態樣 54A.如態樣 50A 至 53A 中任一項之方法，其中將濕潤造粒物濕式塊化包含濕式塊化 30 分鐘至 60 分鐘。

【0298】 態樣 55A.如態樣 50A 至 54A 中任一項之方法，其中該方法包含在乾燥步驟之前重複濕式造粒步驟及濕式塊化步驟一次或多次。

【0299】 態樣 56A.如態樣 50A 至 55A 中任一項之方法，其中該方法包含在乾燥步驟之前重複濕式造粒步驟及濕式塊化步驟一次或多次，直至造粒物之比密度不顯著增加。

【0300】 態樣 57A.如態樣 50A 至 56A 中任一項之方法，其中濕式造粒包含：在 800 rpm 至 900 rpm 之混合器速度及 3200 rpm 至 4000 rpm 之切碎機速度下將乾燥混合物造粒 5 分鐘至 15 分鐘；以 0.0025 wt%/min 至 0.0075 wt%/min 之速率添加水，其中 wt%係基於乾燥混合物之總重量；及在濕式造粒期間將濕潤造粒物之溫度保持為 20°C 至 25°C 之溫度。

【0301】 態樣 58A.如態樣 50A 至 57A 中任一項之方法，其中濕式造粒包含：在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 5 分鐘至 60 分鐘；以 0.005 wt%/min 之速率添加水，其中 wt%係基於混合物之總重量；及將濕潤造粒物之溫度保持為 20°C 至 25°C。

【0302】 態樣 59A.如態樣 50A 至 58A 中任一項之方法，其中濕式塊化包含：在 550 rpm 之混合器速度及 1,500 rpm 至 2,100 rpm 之切碎機速度下濕式塊

化 30 分鐘至 60 分鐘；及將濕潤造粒物之溫度保持為 15°C 至 25°C 之溫度。

【0303】 態樣 60A.如態樣 50A 至 58A 中任一項之方法，其中濕式塊化包含：在 500 rpm 至 600 rpm 之混合器速度及 1800 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 30 分鐘至 60 分鐘；及將濕潤造粒物之溫度保持為 20°C 至 25°C。

【0304】 態樣 61A.如態樣 50A 至 58A 中任一項之方法，其中黏合劑包含羥丙基纖維素。

【0305】 態樣 62A.如態樣 50A 至 58A 中任一項之方法，其中抗靜電劑包含親水性煙霧狀二氧化矽。

【0306】 態樣 63A.如態樣 50A 至 58A 中任一項之方法，其中混合物包含：大於 95 wt%之活性醫藥成分、大於 0.25 wt%之黏合劑及大於 0.5 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於混合物之總重量。

【0307】 態樣 64A.如態樣 50A 至 58A 中任一項之方法，其中混合物包含 98 wt%至 99 wt%之活性醫藥成分、0.25 wt%至 0.75 wt%之黏合劑及 0.5 wt%至 1.5 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於混合物之總重量。

【0308】 態樣 65A.如態樣 50A 至 58A 中任一項之方法，其中混合物包含：98.2 wt%至 98.8 wt%之活性醫藥成分、0.3 wt%至 0.7 wt%之黏合劑及 0.8 wt%至 1.2 wt%之抗靜電劑，其中 wt%係基於混合物之總重量。

【0309】 態樣 66A.如態樣 50A 至 65A 中任一項之方法，其中在乾燥之後，濕潤造粒物包含 0.025 wt%至 0.075 wt%之水，其中 wt%係基於濕潤造粒物之總重量。

【0310】 態樣 67A.如態樣 50A 至 66A 中任一項之方法，其中在乾燥之後，濕潤造粒物包含 0.05 wt%之水，其中 wt%係基於濕潤造粒物之總重量。

實施例

【0311】 參考以下實施例進一步說明由本發明提供之實施例，該等實施例描述由本發明提供之造粒物、顆粒、口服劑型調配物及用於製備造粒物之方法。所屬技術領域中具有通常知識者可知在不偏離本發明之範疇的情況下可對材料及方法作出許多修改。

【0312】 在實施例中使用以下材料。活性醫藥成分為式(2a)化合物，即 4-((L-纈胺醯基)氧基)丁酸。黏合劑為 Pharmacoat® 606 HPMC(羥丙基甲基纖維素) (Shin-Etsu Chemical Company, Ltd.) (實施例 1) 或 Klucel® EXF HPC (羥丙基纖維素) (Ashland) (實施例 2~9)。抗靜電劑係 Aerosil® 200 (親水性煙霧狀二氧化矽，BWT SA 200 m²/g) (Evonik Industries)。使用 Comil® (Quadro Engineering) 進行研磨。

【0313】 各實施例之乾燥混合物之成分表示於表 1 中。

表 1. 乾燥混合物成分。

實施例	乾燥混合物 (wt%)		
	API	黏合劑	抗靜電劑
1	96.0	3.0	1.0
2	98.6	0.4	1.0
3	98.5	0.5	1.0
4	98.0	1.0	1.0
5	98.5	0.5	1.0
6	98.5	0.5	1.0
7	98.5	0.5	1.0
8	98.5	0.5	1.0
9	98.5	0.5	1.0

【0314】 實施例 1-9 中任一者之過程條件概述於圖 11 中且造粒物之特性概述於圖 12 中。

實施例 1

醫藥造粒物 (1)

【0315】 乾燥混合物之成分 (以 wt%計) 表示於表 1 中。

【0316】 在濕式造粒期間總共添加 3.76 wt% 之水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。添加水直至床高度降低約兩倍，此表明容積密度之顯著增加。在 800 rpm 之混合器速度及 2,000 rpm 之切碎機速度下將濕潤造粒物造粒 7 分鐘，其中濕潤造粒物之平均溫度為 25.2°C。

【0317】 將濕潤造粒物濕式塊化 30 分鐘。

【0318】 醫藥造粒物 (1) 之某些特性表示於圖 12 中。

【0319】 在濕式塊化期間之顆粒粒徑分佈表示於圖 1A 中且所得顆粒之 SEM 影像分別以 34X 及 100X 之放大率表示於圖 1B 及 1C 中。

實施例 2

醫藥造粒物 (2)

【0320】 乾燥混合物之成分 (以 wt%計) 表示於表 1 中。

【0321】在濕式造粒期間總共添加 3.69 wt% 之水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。將濕潤造粒物在 800 rpm 之混合器速度及 2,000 rpm 之切碎機速度下造粒 6 分鐘，其中濕潤造粒物之平均溫度為 25.4°C。

【0322】將濕潤造粒物在 1,200 rpm 之混合器速度及 2,000 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 45 分鐘，同時將濕潤造粒物之溫度保持為 32.1°C 之溫度。

【0323】醫藥造粒物 (2) 之某些特性表示於圖 12 中。

【0324】在濕式塊化期間之顆粒粒徑分佈表示於圖 2A 中且所得顆粒之 SEM 影像分別以 34X 及 100X 之放大率表示於圖 2B 及 2C 中。

實施例 3

醫藥造粒物 (3)

【0325】乾燥混合物之成分 (以 wt% 計) 表示於表 1 中。

【0326】在濕式造粒期間總共添加 3.75 wt% 之水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 6 分鐘，其中濕潤造粒物之平均溫度為 32°C。

【0327】在初始造粒後，將子批料合併至有蓋的碗中以進行濕式塊化。在濕式塊化 20 分鐘後，造粒物未發生可見的變化。

【0328】在 850 RPM 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下繼續進行濕式造粒額外 24 分鐘。在濕式造粒期間添加額外的 8.0 wt% 之量的水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。

【0329】將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 36 分鐘，同時濕潤造粒物之溫度係在 16°C 與 33°C 之間。在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下繼續進行濕式造粒額外 24 分鐘。在濕式造粒期間添加額外的 8.0 wt% 之量的水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重

量。

【0330】醫藥造粒物（3）之某些特性表示於圖 12 中。

【0331】在濕式塊化期間之顆粒粒徑分佈表示於圖 3A 中且所得顆粒之 SEM 影像分別以 40X 及 220X 之放大率表示於圖 3B 及 3C 中。

實施例 4

醫藥造粒物（4）

【0332】乾燥混合物之成分（以 wt%計）表示於表 1 中。活性醫藥成分在添加至乾燥混合物中之前通過配備有 0.045 吋篩網之 Comil®。活性醫藥成分未經噴射研磨。

【0333】在濕式造粒期間總共添加 5.0 wt% 之水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。使用注射器及雙流體型噴嘴添加水，其中霧化空氣設定為 4 psi。將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 10 分鐘。

【0334】在整個加工期間使用有蓋的 4 L 碗。在濕式塊化期間，使用所連接之冷卻器來防止產物過熱。在初始造粒後，將子批料合併至有蓋的碗中以進行額外造粒，隨後進行濕式塊化。

【0335】繼續濕式造粒額外 14 分鐘。在此第二階段之造粒期間添加額外的 5.1 wt% 之水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。

【0336】將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 50 分鐘，同時將濕潤造粒物之溫度保持在 22.9°C 與 25.4°C 之間。

【0337】醫藥造粒物（4）之某些特性表示於圖 12 中。

【0338】在歷時 20 分鐘之濕式塊化之前及之後的顆粒粒徑分佈表示於圖 4A 中且所得顆粒之 SEM 影像分別以 110X 及 340X 之放大率表示於圖 4B 及 4C

中。

實施例 5

醫藥造粒物 (5)

【0339】 乾燥混合物之成分 (以 wt%計) 表示於表 1 中。活性醫藥成分在添加至乾燥混合物中之前通過配備有 0.045 吋篩網之 Comil®。活性醫藥成分未經噴射研磨。

【0340】 在濕式造粒期間總共添加 5.0 wt% 之水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。使用注射器及雙流體型噴嘴添加水，其中霧化空氣設定為 4 psi。將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 10 分鐘。

【0341】 在初始造粒後，將子批料合併至有蓋的碗中以進行第一濕式塊化。將初始造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 20 分鐘。在濕式塊化期間，使用連接至有蓋的 4 L 碗之水冷卻器將溫度保持在 21 °C 與 22°C 之間。

【0342】 在濕式塊化後，進行第二濕式造粒。在第二濕式造粒期間，在 547 rpm 之混合器速度及 1800 rpm 之切碎機速度下添加額外的 6.5 wt% 之量的水。

【0343】 在第二濕式造粒後，進行第二濕式塊化。將第二濕潤造粒物在 547 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 40 分鐘。將碗溫度保持在 24°C 與 31°C 之間。

【0344】 醫藥造粒物 (5) 之某些特性表示於圖 12 中。

【0345】 在濕式塊化期間之顆粒粒徑分佈表示於圖 5A 中且所得顆粒之 SEM 影像分別以 110X 及 340X 之放大率表示於圖 5B 及 5C 中。

實施例 6

醫藥造粒物 (6)

【0346】 乾燥混合物之成分 (以 wt%計) 表示於表 1 中。活性醫藥成分在添加至乾燥混合物中之前通過配備有 0.045 吋篩網之 Comil®。活性醫藥成分未經噴射研磨。

【0347】 在濕式造粒期間總共添加 5.0 wt% 之水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。使用注射器及雙流體型噴嘴添加水，其中霧化空氣設定為 4 psi。將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 10 分鐘。

【0348】 在初始造粒後，將兩個子批料合併至有蓋的碗中以進行第一濕式塊化。將初始造粒物在 547 rpm 之混合器速度及 1,800 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 20 分鐘。在濕式塊化期間，使用連接至有蓋的 4 L 碗之水冷卻器將溫度保持在 21°C 與 22°C 之間。

【0349】 在濕式塊化後，進行第二濕式造粒。在第二濕式造粒期間，在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下添加額外的 3.0 wt% 之量的水。

【0350】 在第二濕式造粒後，進行第二濕式塊化。將第二濕潤造粒物在 547 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化額外 30 分鐘。在第二濕式塊化期間，將碗溫度保持在 18°C 與 21°C 之間。

【0351】 醫藥造粒物 (6) 之某些特性表示於圖 12 中。

【0352】 在濕式塊化期間之顆粒粒徑分佈表示於圖 6A 中且所得顆粒之 SEM 影像分別以 110X 及 340X 之放大率表示於圖 6B 及 6C 中。

實施例 7

醫藥造粒物 (7)

【0353】 乾燥混合物之成分 (以 wt%計) 表示於表 1 中。使用不同批次之

活性醫藥成分進行此造粒。活性醫藥成分與實施例 1~6 中使用之活性醫藥成分相比聚集較少。活性醫藥成分在添加至乾燥混合物中之前通過配備有 0.045 吋篩網之 Comil®。活性醫藥成分未經研磨。

【0354】在濕式造粒期間總共添加 5.0 wt% 之水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。使用注射器及雙流體型噴嘴添加水，其中霧化空氣設定為 4 psi。將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 9.7 分鐘。

【0355】將濕潤造粒物在 547 rpm 之混合器速度及 1,800 rpm 之切碎機速度下濕式塊化至多 20 分鐘，同時保持溫度為 21°C。

【0356】醫藥造粒物 (7) 之某些特性表示於圖 12 中。

【0357】在濕式塊化期間之顆粒粒徑分佈表示於圖 7A 中且所得顆粒之 SEM 影像分別以 110X 及 340X 之放大率表示於圖 7B 及 7C 中。

實施例 8

醫藥造粒物 (8)

【0358】乾燥混合物之成分 (以 wt% 計) 表示於表 1 中。實施例 8 中使用之活性醫藥成分與實施例 7 及 9 中使用之活性醫藥成分相同。

【0359】在濕式造粒期間總共添加 4.8 wt% 之水，其中 wt% 係基於乾燥混合物之總重量。使用注射器及雙流體型噴嘴添加水，其中霧化空氣設定為 4 psi。將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 11.5 分鐘。

【0360】將濕潤造粒物在 547 rpm 之混合器速度及 1,800 rpm 之切碎機速度下濕式塊化至多 60 分鐘，同時將濕潤造粒物之溫度保持在 21°C 與 23.5°C 之間。

【0361】醫藥造粒物 (8) 之某些特性表示於圖 12 中。

【0362】在濕式塊化期間之顆粒粒徑分佈表示於圖 8A 中且所得顆粒之 SEM 影像分別以 34X 及 110X 之放大率表示於圖 8B 及 8C 中。

實施例 9

醫藥造粒物 (9)

【0363】使容積密度為 0.263 g/mL 之活性醫藥成分通過配備有 0.056 吋篩網之 Comil®。在共研磨之前，將活性醫藥成分儲存於乾燥環境中。

【0364】乾燥混合物之成分（以 wt% 計）表示於表 1 中。

【0365】使用泵及雙流體型噴嘴將蒸餾水 (4.7 wt%) 添加至乾燥混合物中，其中霧化空氣設定為 4 psi。

【0366】在整個加工過程中，造粒物保留在有蓋的 4 公升碗中。

【0367】將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 9.7 分鐘。

【0368】將濕潤造粒物在 547 rpm 之混合器速度及 1,800 rpm 之切碎機速度下濕式塊化至多 60 分鐘，同時濕潤造粒物之溫度係在 23.1°C 與 23.6°C 之間。在濕式塊化期間，將冷卻器連接至碗以保持溫度低於 25°C。

【0369】在濕式塊化期間之條件表示於表 2 中。

表 2. 濕式塊化條件

時間 (分鐘)	功率 (kW)	碗溫度 (°C)	浴液溫度 (°C)	床高度 (cm)	混合器/切碎機 (rpm)
10	0.44	-	21.0	4.0	547/1800
20	0.40	23.1	21.0	4.0	
40	0.43	23.2	21.0	3.5	
60	0.40	23.6	21.0	3.5	

【0370】在濕式塊化期間的 PSD 之變化表示於圖 9A 中。在濕式塊化期間，細粒及大型粒子之數量繼續減少。

【0371】如使用雷射繞射測定之在濕式塊化 60 分鐘後的造粒物之更詳細

之 PSD 表示於圖 9F 中。

【0372】 顆粒之 SEM 影像分別以 110X、220X、1,000X 及 2,000X 之放大率表示於圖 9B 至 9E 中。

實施例 10

活性醫藥成分特徵

【0373】 圖 10A 及 10B 分別表示由未經研磨之活性醫藥成分及經研磨之活性醫藥成分製備之顆粒之粒徑分佈。活性醫藥成分與實施例 7~9 中所使用相同及其純度為 99.3%。

【0374】 實施例 1~6 中所使用之活性醫藥成分具有 0.15 g/mL 之容積密度。

【0375】 實施例 12 及 13 中所使用之活性醫藥成分具有特徵通常在於較大晶體尺寸之不同形態(圖 13-18)。結晶態活性醫藥成分經噴射研磨以將晶體尺寸減小至小於約 20 μm 。

【0376】 圖 13 表示結晶態活性醫藥成分在 700X 放大率下之 SEM 影像。

【0377】 圖 14 表示經噴射研磨之活性醫藥成分在 700X 放大率下之 SEM 影像。

【0378】 圖 15 及 16 分別表示如藉由雷射繞射測定之結晶態活性醫藥成分及經噴射研磨之活性醫藥成分之粒徑分佈。結晶態活性醫藥成分之 PSD 之特徵在於 D10 為 11.8 μm 、D50 為 34.0 μm 及 D90 為 72.3 μm 。經噴射研磨之活性醫藥成分之 PSD 之 D10 為 7.8 μm 、D50 為 16.1 μm 及 D90 為 21.5 μm 。

【0379】 藉由雷射繞射測定結晶態活性醫藥成分及經噴射研磨之活性醫藥成分之比表面積分佈。結晶態活性醫藥成分之比表面積為 291 m^2/kg 且經噴射研磨之活性醫藥成分之比表面積為 478 m^2/kg 。在其他樣品中，經噴射研磨之活性醫藥成分之比表面積為 1174 m^2/kg 。

【0380】 實施例 13 中所使用之活性醫藥成分之某些特性表示於表 3 中。

表 3. 活性醫藥成分特性

特性	單位	結晶態	經噴射研磨
API 容積密度	g/mL	0.20	0.12
API 敲緊密度	g/mL	0.38	0.20
豪斯納比率	-	1.85	1.700
PSD (D10)	μm	12	8
PSD (D50)	μm	34	16
PSD (D90)	μm	71	28
比表面積	(m ² /kg)	291	478

實施例 11

脆度量測

【0381】 使用 45 目及 70 目篩網分離在 200 μm 至 350 μm 之間的顆粒。將經篩分之造粒物置於超音波篩分機中之 200 目篩網上且接著暴露於對應於每分鐘 3,600 個超音波能量脈衝之極高振幅 2 分鐘，該極高振幅為 8。在暴露於超音波振動之前及之後稱重造粒物。約 1.02 wt% 之材料通過 200 目篩網。將此材料視為由顆粒之磨擦產生之細粒且定義為脆度。

實施例 12

醫藥造粒物 (12)

【0382】 藉由將 98.5 wt% 之活性醫藥成分 (394.0 g)、0.5 wt% 之黏合劑 (2.0 g) 及 1.0 wt% 之抗靜電劑 (4.0 g) 組合來製備造粒組合物 (800.0 g)，其中 wt% 係基於混合物之總重量。活性醫藥成分係式 (2a) 化合物，即 4-((L-纈胺醯基)氧基)丁酸，且經噴射研磨。黏合劑係 Klucel® EXF HPC (羥丙基纖維素) (Ashland)。抗靜電劑係 Aerosil® 200 (親水性煙霧狀二氧化矽，BWT SA 200 m²/g) (Evonik Industries)。使用 Comil® (Quadro Engineering) 進行研磨。

【0383】 用具有正方形葉輪和 0.175 吋間隔物的 32R 篩網在 1349.8 rpm 下研磨活性醫藥成分。

【0384】將組合物分成兩個 400 g 批料進行造粒。使用 3.0 psi 之霧化空氣壓力在約 1.8 g/min 之流速下，在添加 12.1 g 水之情況下將各子批料造粒約 6.75 分鐘。床高度為 4.0 cm。混合器速度為 850 rpm 且切碎機速度為 3,600 rpm。

【0385】合併兩個子批料以進行濕式塊化。

【0386】將組合物在 24.7°C 之最終溫度及 8.0 cm 之床高度下且在 547 rpm 之混合器速度及 1800 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 10 分鐘。

【0387】在濕式塊化後，使用 32R 之篩網尺寸、正方形葉輪及 0.175 吋隔離物在 3000 rpm 之速度下濕式研磨組合物。

【0388】接著在以 1.8 g/min 之流速添加 41 g (10.25 wt%) 水且霧化空氣壓力為 3 psi 之情況下，將經濕式研磨之組合物造粒 22 分鐘。床高度為 6.0 cm。混合器速度為 850 rpm 且切碎機速度為 3,600 rpm。

【0389】將粒狀組合物在 24.7°C 至 30.9°C 之溫度及 5.2 cm 之最終床高度下且在 547 rpm 之混合器速度及 1800 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 40 分鐘。

【0390】將顆粒在 40°C 下烘乾 20 小時。

【0391】經乾燥之顆粒之容積密度為 0.41 g/mL、豪斯納比率為 1.38 且表面積為 1174 m²/kg。

實施例 13

醫藥造粒物 (13)

【0392】藉由將 98.5 wt% 之活性醫藥成分 (394.0 g)、0.5 wt% 之黏合劑 (2.0 g) 及 1.0 wt% 之抗靜電劑 (4.0 g) 組合來製備調配物 (400.0 g)，其中 wt% 係基於調配物之總重量。活性醫藥成分係式 (2a) 化合物，即 4-((L-纈胺醯基)氧基)丁酸，且經噴射研磨。黏合劑係 Klucel® EXF HPC (羥丙基纖維素) (Ashland)。抗靜電劑係 Aerosil® 200 (親水性煙霧狀二氧化矽，BWT SA 200 m²/g) (Evonik)

Industries)。使用 Comil® (Quadro Engineering) 進行研磨。

【0393】 調配物係使用 GMX Granumeist®高剪切造粒機 (Freund-Vector Corporation) 以及配備有葉輪及切碎機之 4 L 有蓋的碗來造粒。

【0394】 將乾燥調配物分成兩個 400 g 子批料以進行濕式造粒。

【0395】 在第一濕式造粒步驟中，在濕式造粒期間添加總共 9.0 wt% (18.1 g) 之水，其中 wt%係相對於乾燥調配物子批料之總重量。藉由以約 2.0 g/min 之流速滴至混合碗中來添加水。將濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒約 9.3 分鐘，其中濕潤造粒物之平均溫度為約 25°C。床高度自 7.0 cm 降低至 4.0 cm，降低約 40%)。

【0396】 在第一濕式塊化步驟中，將經濕式造粒之子批料合併且在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 20 分鐘，其中濕潤造粒物之平均溫度為 20.0°C 至 23.4°C。床高度自 7.0 cm 降低至 5.0 cm，降低約 30%。

【0397】 在第二造粒步驟中，將第一濕式塊化步驟之產物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 26.7 分鐘，其中濕潤造粒物之平均溫度為 25.2°C。藉由使用 4.0 psi 之霧化空氣壓力在距造粒床 4.19 cm 之距離處噴霧來添加水(53.6 g)。床高度自 5.0 cm 降低至 4.0 cm。

【0398】 在第二濕式塊化步驟中，將第二濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 40 分鐘，其中濕潤造粒物之溫度為約 30°C 至 40°C。床高度自 4.0 cm 降低至 3.5 cm，降低約 12%。

【0399】 在第三造粒步驟中，將第二濕式塊化步驟之產物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 8.4 分鐘，其中濕潤造粒物之平均溫度為 25.2°C。藉由使用 4.0 psi 之霧化空氣壓力在距造粒床 5.69 cm 之距離處噴霧來添加水(17.3 g)。床高度保持不變，為約 3.5 cm。

【0400】在第三濕式塊化步驟中，將第三濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 20 分鐘，其中濕潤造粒物之溫度為約 30°C 至 40°C。床高度自 3.5 cm 降低至 3.0 cm，降低約 14%。

【0401】在第四造粒步驟中，將第三濕式塊化步驟之產物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下造粒 8.3 分鐘，其中濕潤造粒物之平均溫度為 25.2°C。藉由使用 4.0 psi 之霧化空氣壓力在距造粒床 5.9 cm 之距離處噴霧來添加水(17.3 g)。床高度自 3.0 cm 降低至 2.8 cm。

【0402】在第四濕式塊化步驟中，將第三濕潤造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 20 分鐘，其中濕潤造粒物之溫度為約 19°C 至 20°C。床高度保持不變，為約 3.0 cm。

【0403】接著，使用配備有 032R 篩網之 Comil®在 3005 rpm 之研磨速度下，用正方形葉輪及 0.150 吋隔離物濕式研磨第四濕式塊化步驟之產物。

【0404】在第五濕式塊化步驟中，將經濕式研磨之造粒物在 850 rpm 之混合器速度及 3,600 rpm 之切碎機速度下濕式塊化 20 分鐘，其中濕潤造粒物之溫度為 15°C 至 25°C。床高度自 3.0 cm 降低至 2.4 cm。

【0405】將第五濕式塊化步驟之產物在 40°C 下乾燥 19 小時。

【0406】用於製備醫藥造粒物 (13) 的加工條件之概述表示於表 4 中。

表 4. 加工條件

步驟	造粒條件					濕式塊化條件				
	時間 (min)	水 (g)	流速 (g/min)	霧化空 氣 (psi)	開始床 高度 (cm)	結束床 高度 (cm)	時間 (min)	開始床 高度 (cm)	結束床 高度 (cm)	溫度 (°C)
第一造粒 子批料 1	9.4	18.1	1.9	N/A	7.0	4.0				
第一造粒 子批料 2	9.2	18.2	2.0	N/A	7.0	4.0				
第一濕式 塊化							20.0	7.0	5.0	20-25

第二造粒	26.7	53.6	1.9-2.1	4.0	5.0	4.0				
第二濕式 塊化							40.0	4.0	3.5	30-40
第三造粒	8.4	17.3	2.1	4.0	3.5	3.5				
第三濕式 塊化							20.0	3.5	3.0	35-37
第四造粒	8.3	17.3	2.1	4.0	3.0	2.8				
第四濕式 塊化							20.0	3.0	3.0	19-20
¹ 濕式研 磨										
第五濕式 塊化	-	-	-	-	-	-	20	3.0	2.4	18-24

¹使用 0.32R 篩網在 3005 之研磨速度下且使用正方形葉輪及 0.150 隔離物進行濕式研磨。

【0407】約 35% 之顆粒具有大於 500 μm 之粒徑，53% 之顆粒具有 210 μm 至 500 μm 之粒徑，且 28% 之顆粒具有小於 210 μm 之粒徑，其中粒徑係藉由篩分析來測定。

【0408】醫藥造粒物（13）之某些特性表示於表 5 中。

表 5 醫藥造粒物（13）特性

特性	單位	實施例 13
API 容積密度	g/mL	0.12
容積密度	g/mL	0.638
1 35-70 目容積密度	g/mL	0.600
¹ 35-70 目批料產率	%	53
² >35 目批料產率	%	19
³ <70 目批料產率	%	28

¹ 212 μm 至 500 μm 。

² >212 μm 。

³ <500 μm 。

【0409】圖 19 及 20 分別表示顆粒在 100X 及 240X 放大率下之照片。

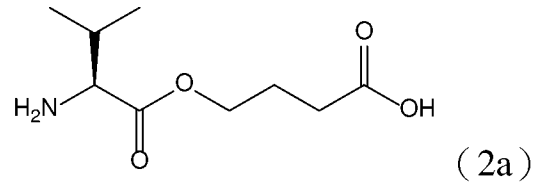
【0410】應注意，存在用於實施本文中所揭示之實施例之替代性方式。因

此，本發明之實施例應視為說明性而非限制性的。此外，申請專利範圍不限於本文中提供之詳細說明且涵蓋其全部範疇及其均等物。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種包含複數個顆粒之造粒物，其中該等顆粒包含：

大於 95 wt% 且小於 100 wt% 之 4-((L-纈胺醯基)氧基)丁酸：



或其醫藥學上可接受之鹽；

0.1 wt% 至 1.0 wt% 之羥丙基纖維素；及

0.1 wt% 至 2.0 wt% 之親水性煙霧狀二氧化矽；

其中 wt% 係基於該等顆粒之總重量；

其中該造粒物之平均粒徑 D50 為 150 μm 至 500 μm ，其中該粒徑係藉由雷射繞射或篩分析來測定。

【請求項2】 如請求項 1 所述之造粒物，其中，該造粒物之粒徑分佈 D10 為 50 μm 至 150 μm 、D50 為 150 μm 至 350 μm 及 D90 為 475 μm 至 725 μm ，其中該粒徑分佈係藉由雷射繞射或篩分析來測定。

【請求項3】 如請求項 1 所述之造粒物，其中，該 4-((L-纈胺醯基)氧基)丁酸具有 200 m^2/kg 至 1200 m^2/kg 之比表面積，其中該比表面積係藉由雷射繞射來測定。

【請求項4】 如請求項 1 所述之造粒物，其中，該式 (2a) 化合物之容積密度為 0.1 g/mL 至 0.4 g/mL，其中該容積密度係根據 USP 616 之方法 1 來測定。

【請求項5】 如請求項 1 所述之造粒物，其中，該等顆粒包含 96 wt% 至 99.5 wt% 之該式 (2a) 化合物，其中 wt% 係基於該等顆粒之總重量。

【請求項6】 如請求項 1 所述之造粒物，其中，該等顆粒具有 0.50 g/mL 至 1.20 g/mL 之容積密度，其中容積密度係根據 USP 616 之方法 I 來測定。

【請求項7】如請求項1所述之造粒物，其中，該等顆粒之乾燥失重(LOD)為0.05 wt%至1.5 wt%，其中wt%係基於乾燥後之該等顆粒之重量。

【請求項8】如請求項1所述之造粒物，其中，該等顆粒之脆度小於1.10 wt%且大於0 wt%，其中wt%係基於該等顆粒之總重量，且該脆度係使用超音波篩分機來測定。

【請求項9】如請求項1所述之造粒物，其中，該等顆粒包含：

98 wt%至99 wt%之該4-((L-纈胺醯基)氧基)丁酸；

0.25 wt%至0.75 wt%之該羥丙基纖維素；及

0.5 wt%至1.5 wt%之該親水性煙霧狀二氧化矽；

其中wt%係基於該等顆粒之總重量。

【請求項10】如請求項1所述之造粒物，其中，該等顆粒由以下組成：

98 wt%至99 wt%之該4-((L-纈胺醯基)氧基)丁酸；

0.25 wt%至0.75 wt%之該羥丙基纖維素；及

0.5 wt%至1.5 wt%之該親水性煙霧狀二氧化矽；

其中wt%係基於該等顆粒之總重量。

【請求項11】如請求項1所述之造粒物，其中，該等顆粒包含96 wt%至99.5 wt%之該4-((L-纈胺醯基)氧基)丁酸，其中wt%係基於該等顆粒之總重量。

【請求項12】如請求項1所述之造粒物，其中，該等顆粒包含包衣。

【請求項13】一種醫藥組合物，其包含如請求項1所述之造粒物。

【請求項14】如請求項13所述之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含口服懸浮液。

【請求項15】如請求項13所述之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含立即釋放調配物。

【請求項16】 如請求項 13 所述之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含控制釋放調配物。

【發明圖式】

保留百分比

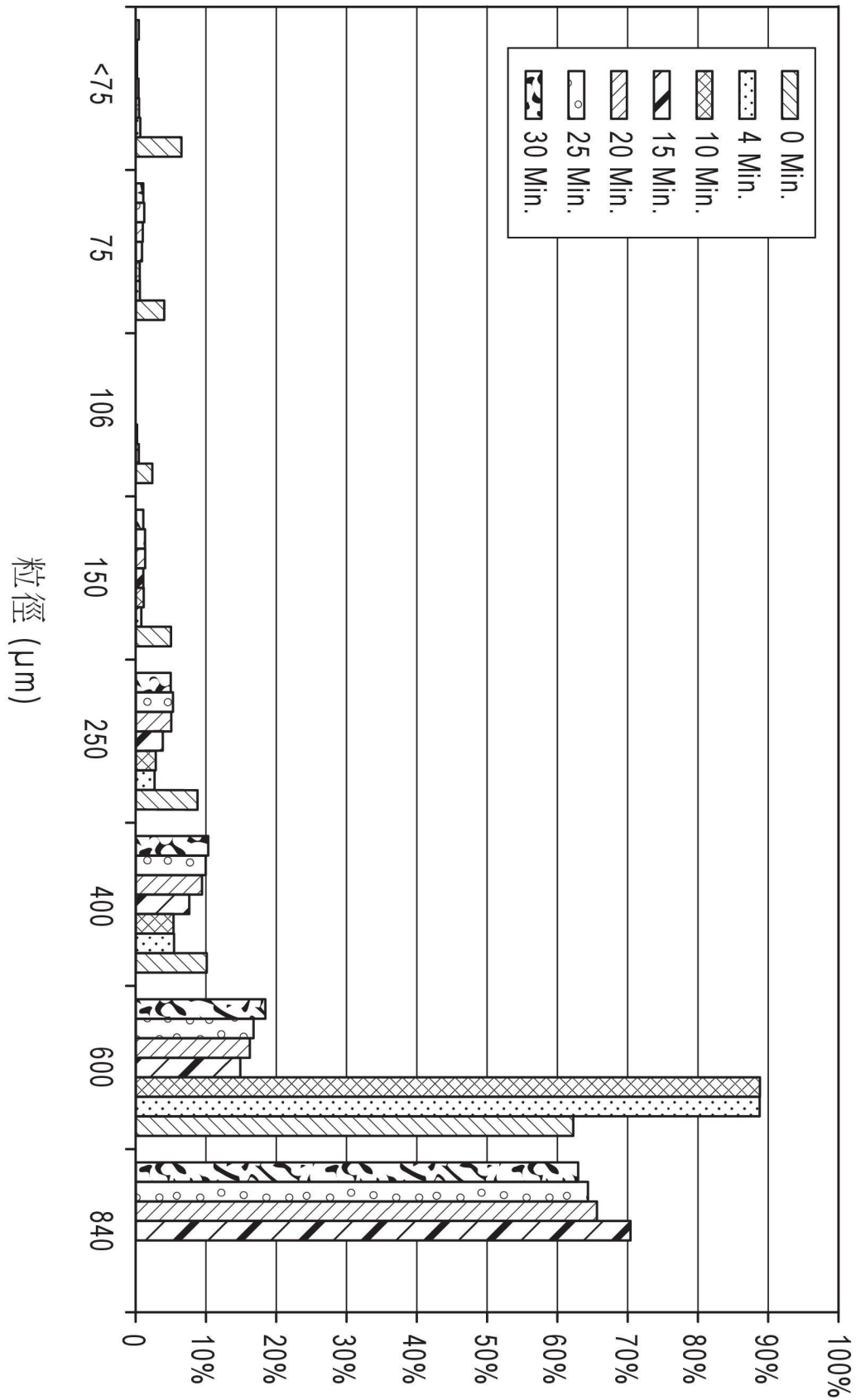


圖 1A

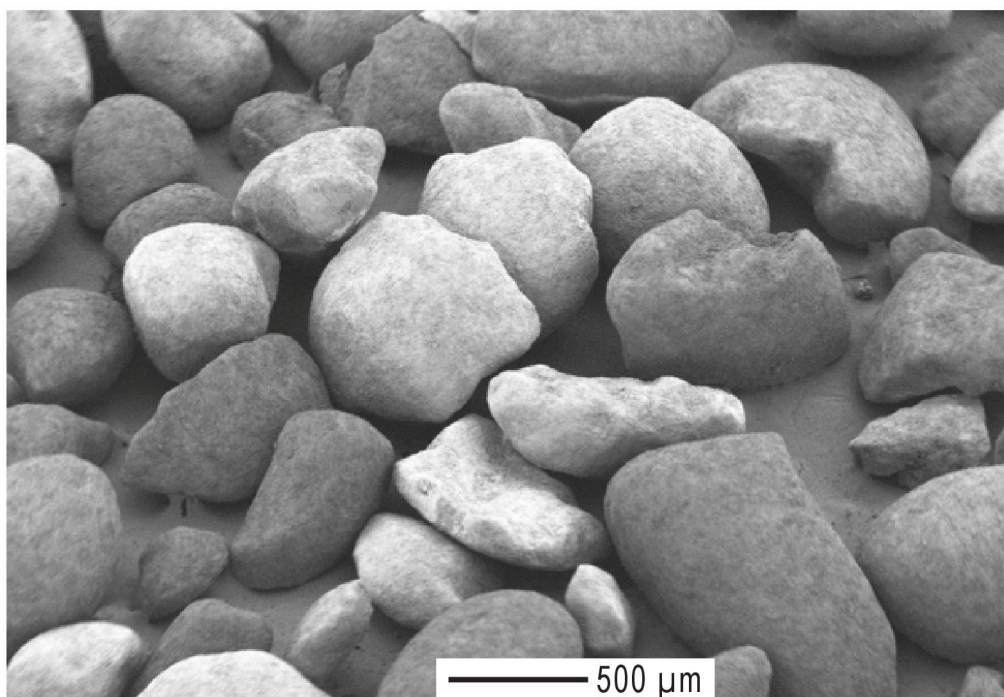


圖 1B

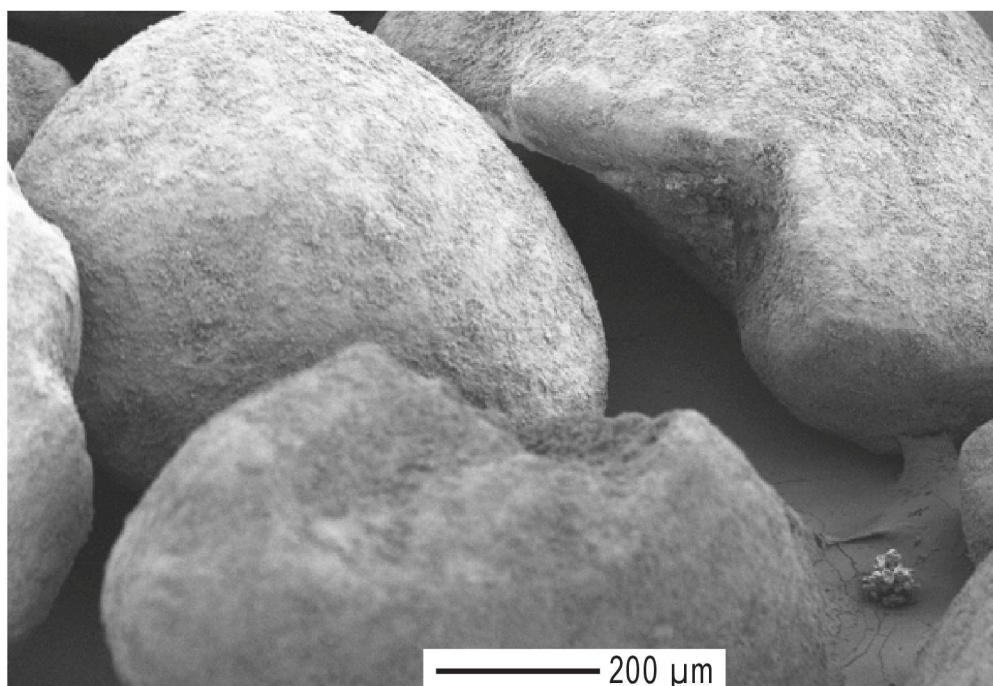


圖 1C

保留百分比

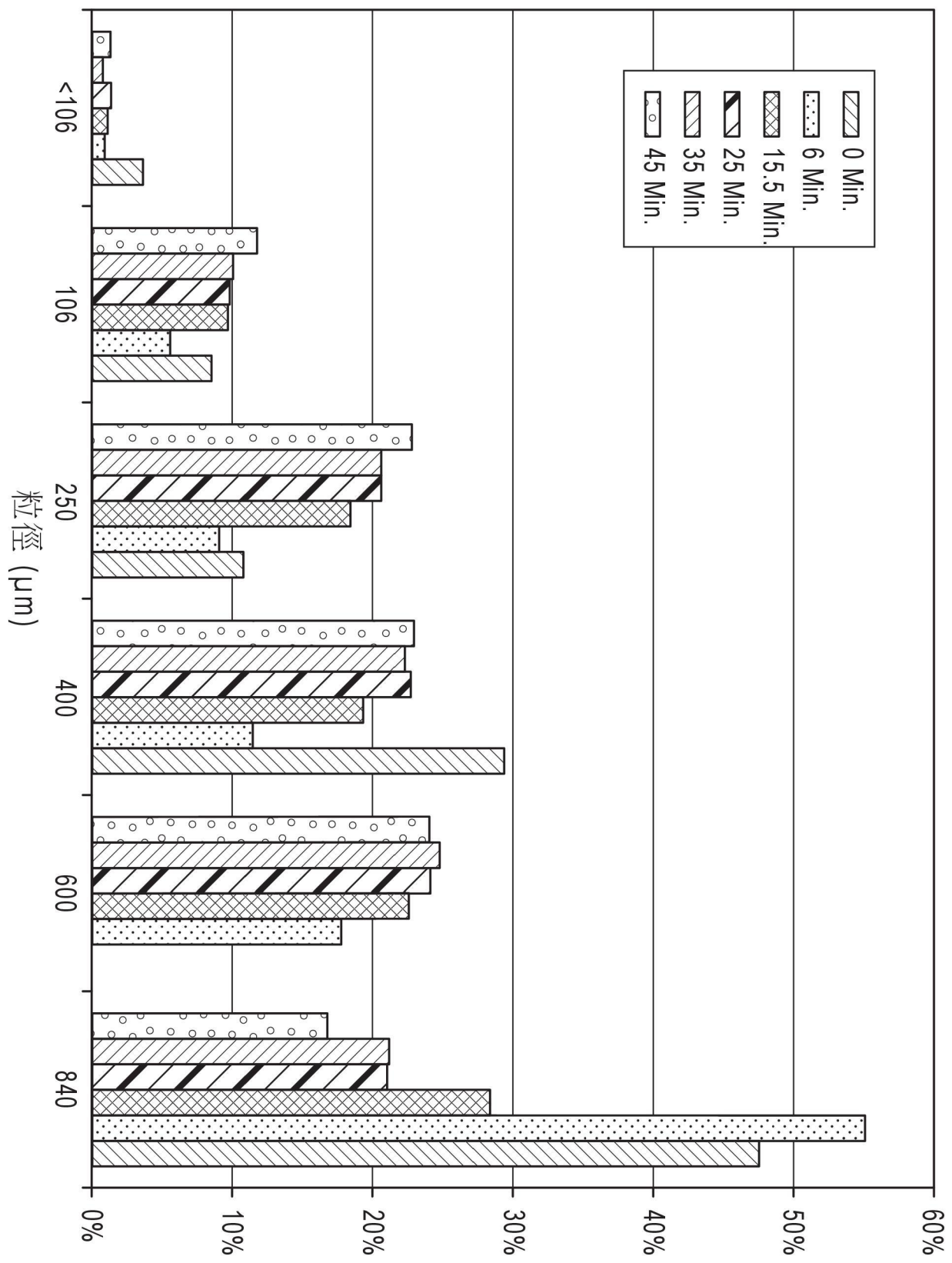


圖 2A

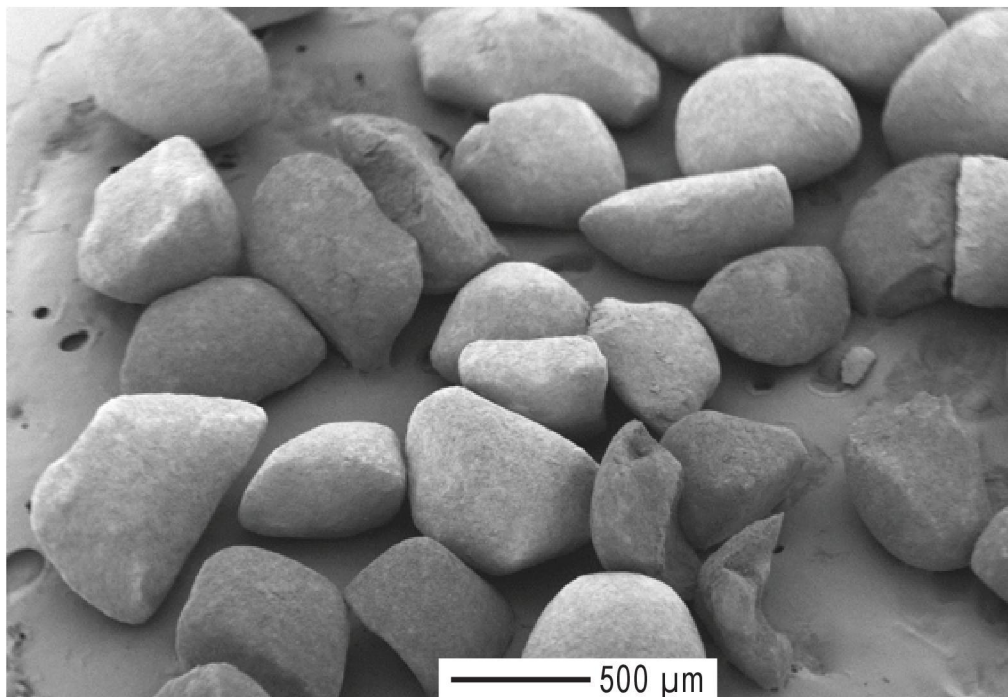


圖 2B

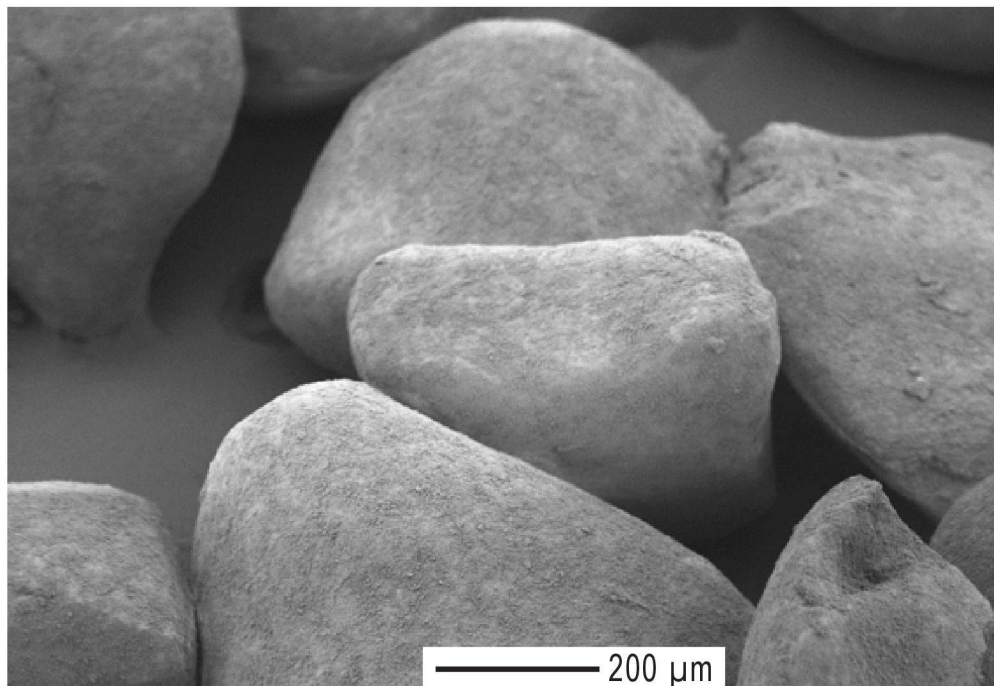


圖 2C

保留百分比

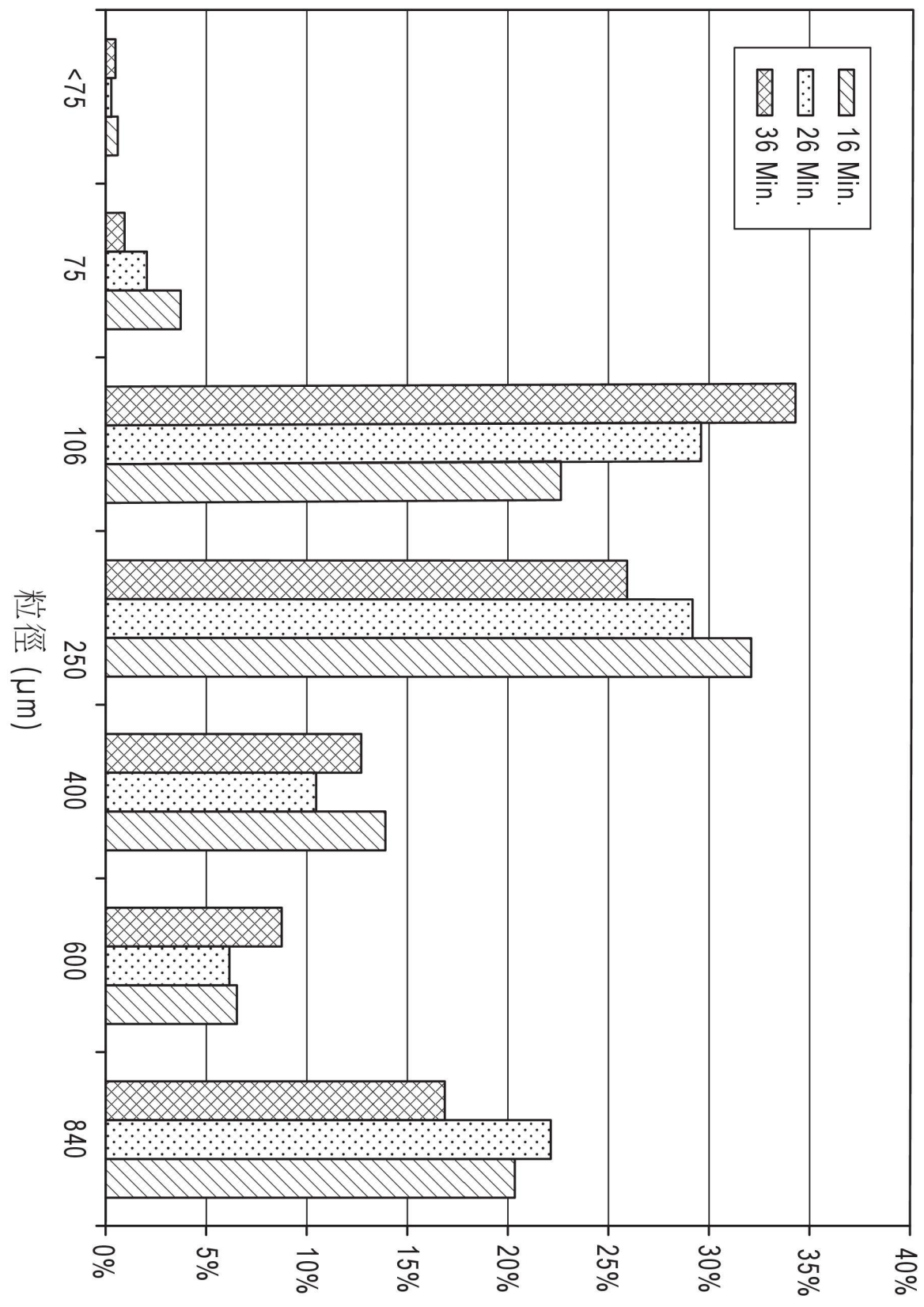


圖 3A

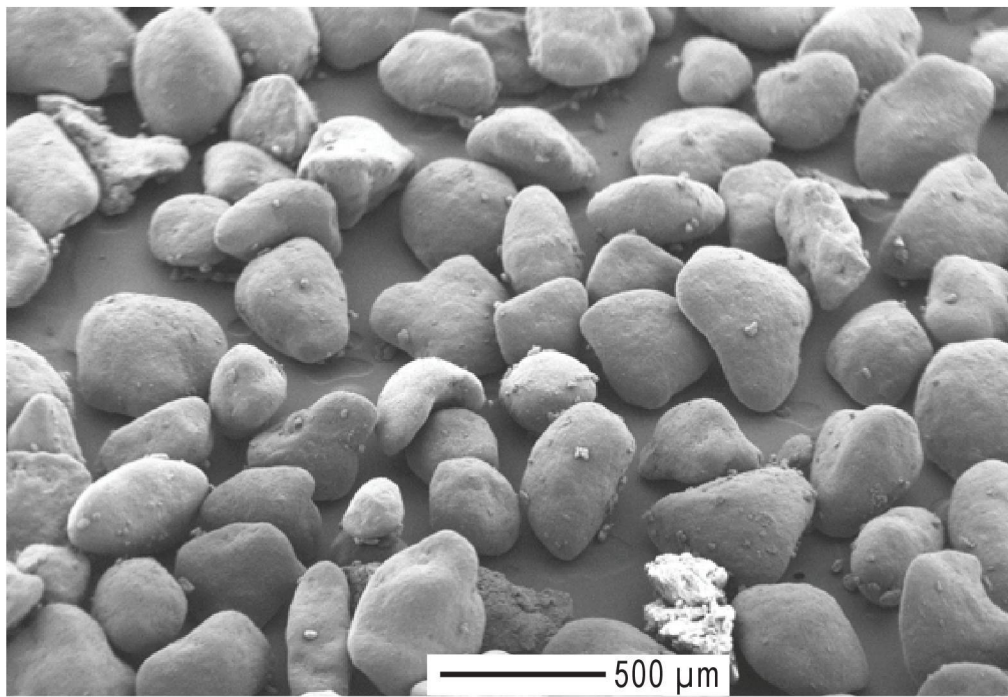


圖 3B

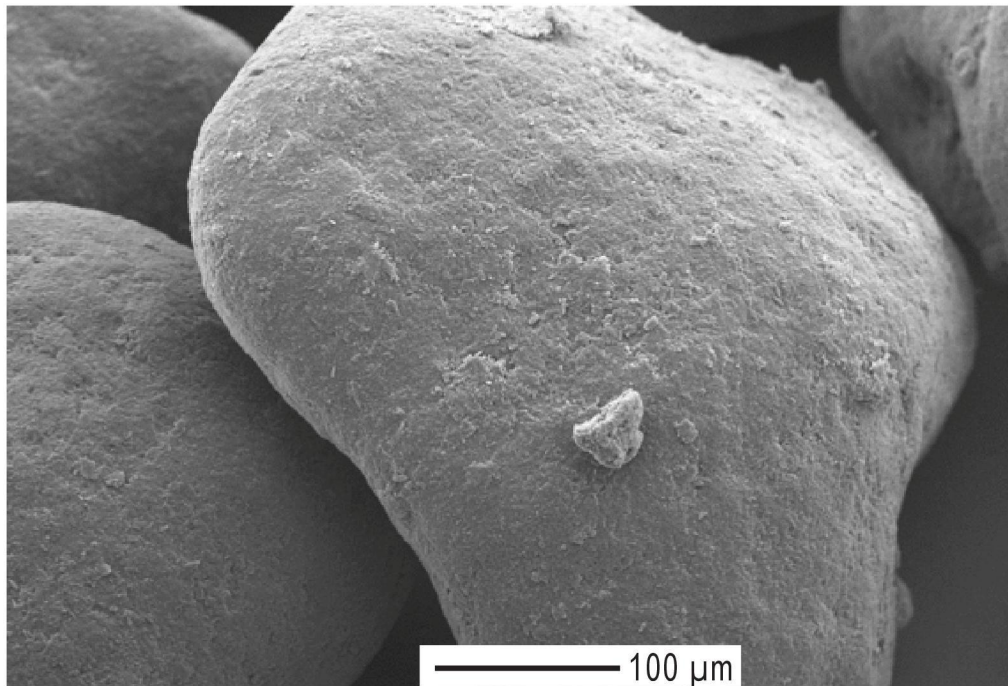


圖 3C

保留百分比

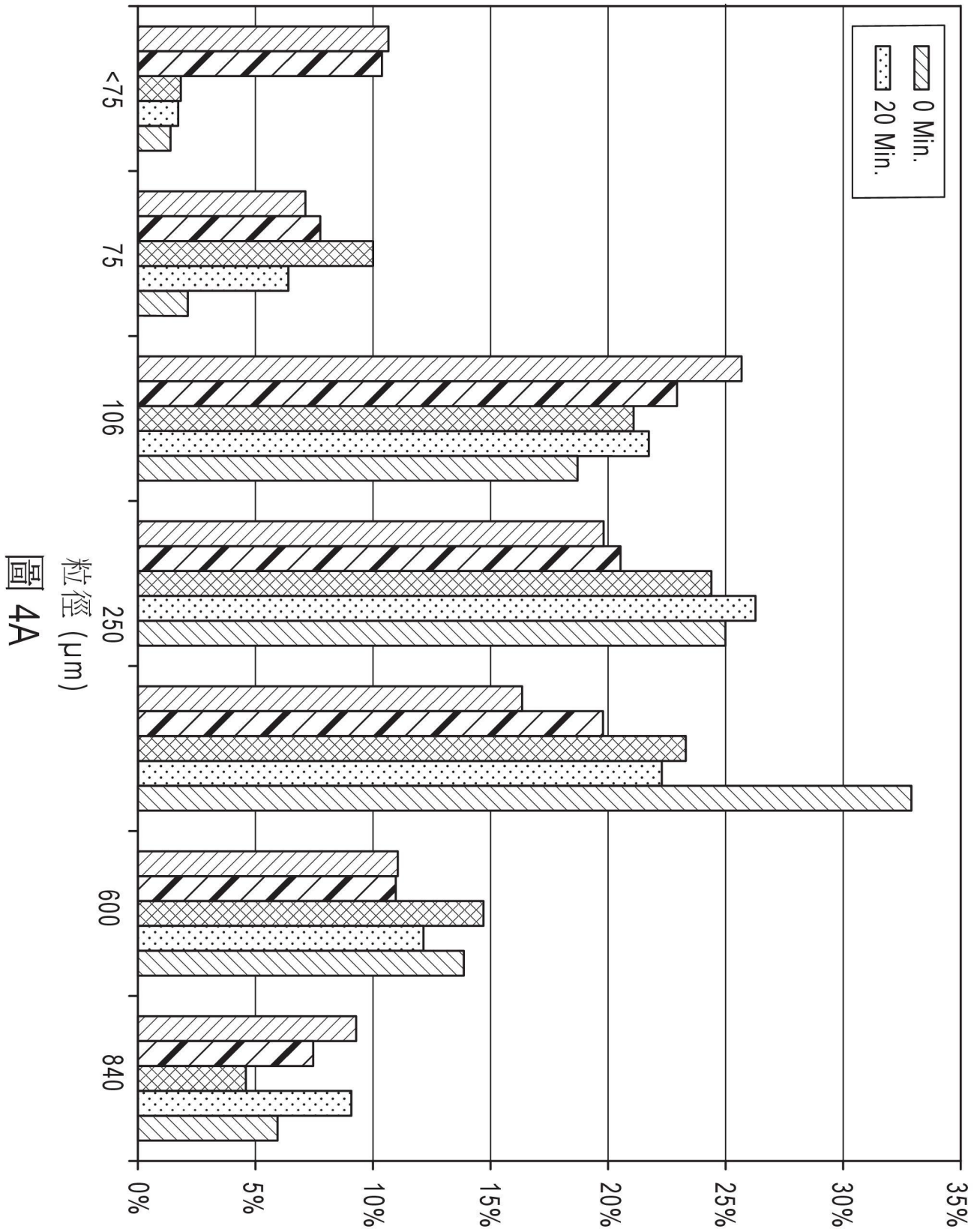


圖 4A
粒徑 (μm)

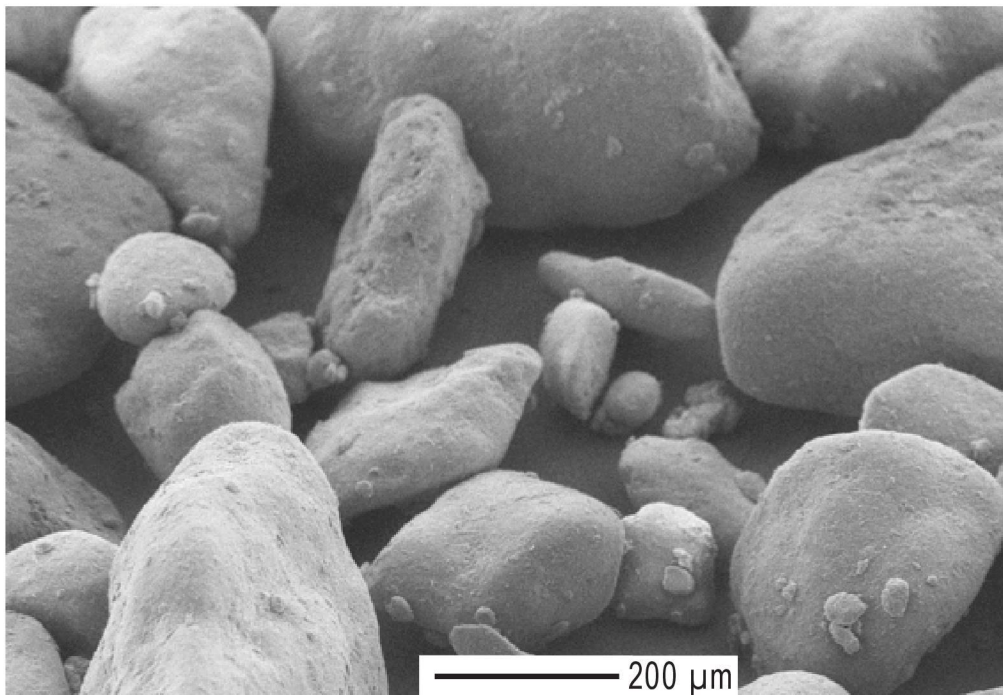


圖 4B

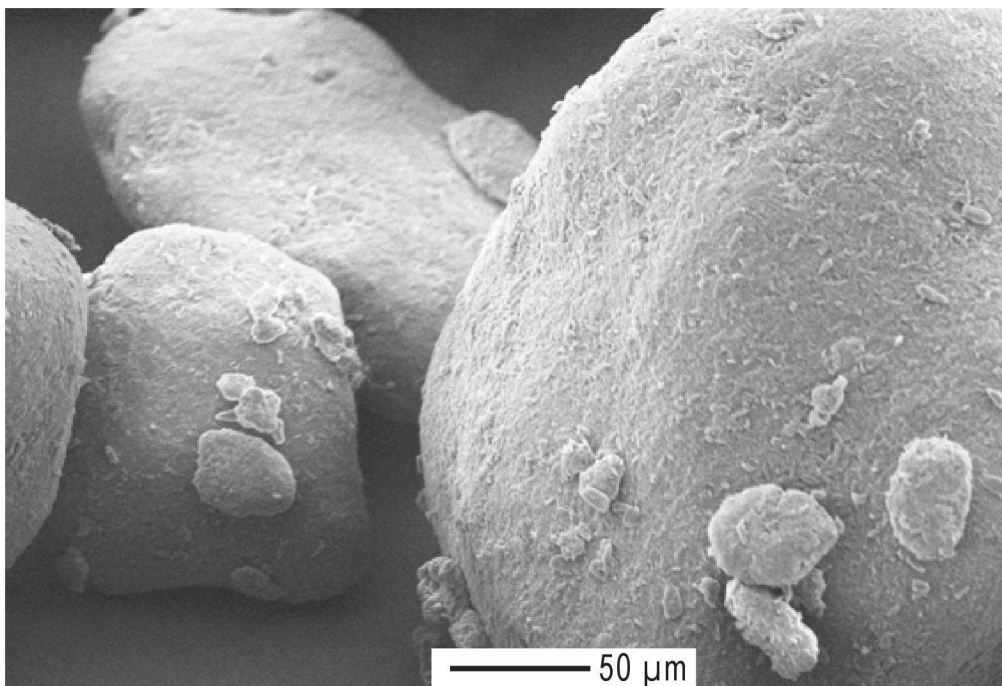


圖 4C

保留百分比

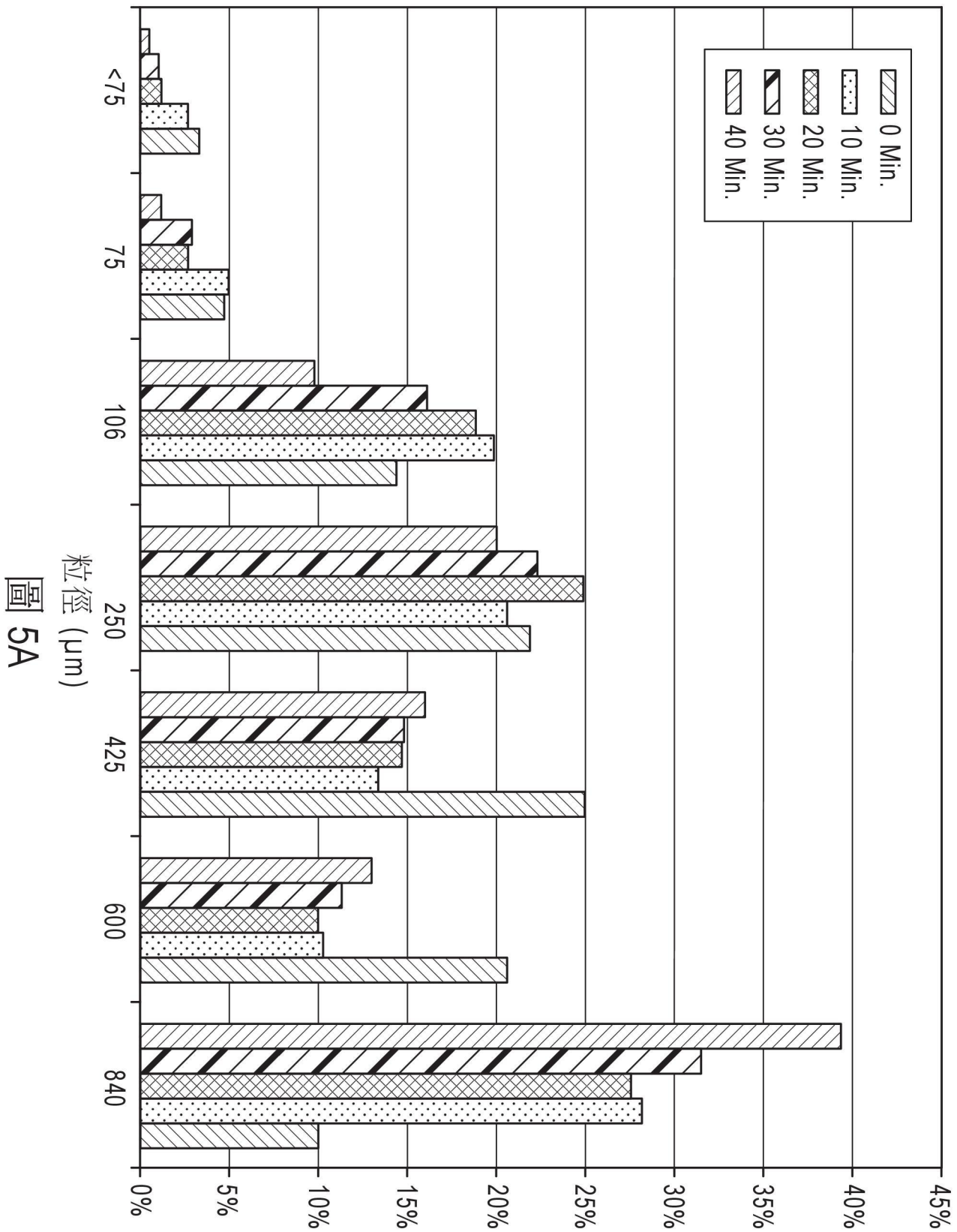


圖 5A

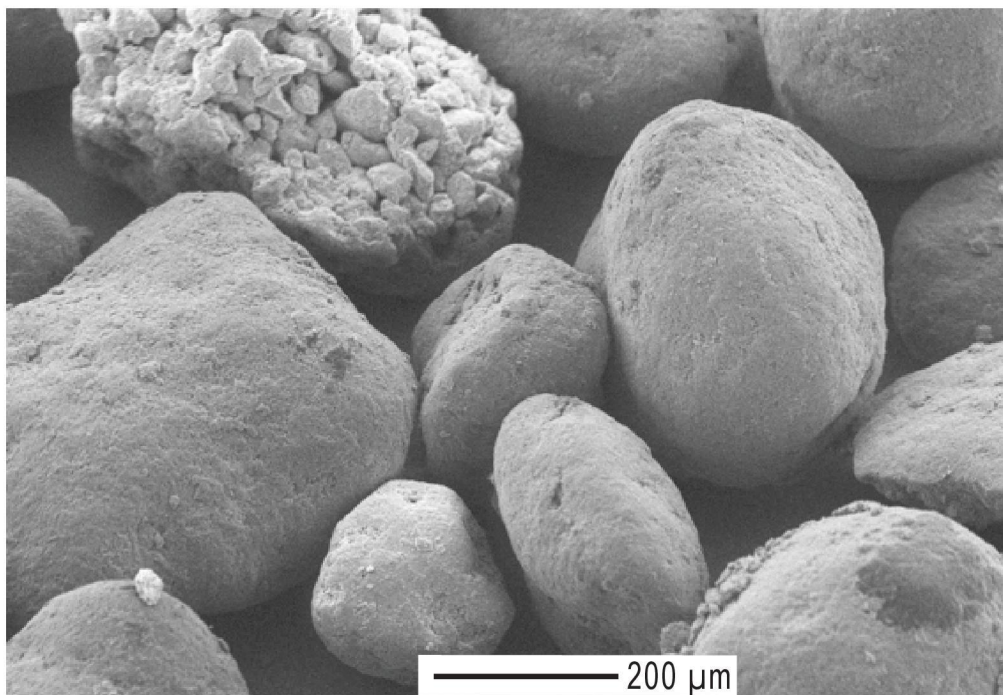


圖 5B

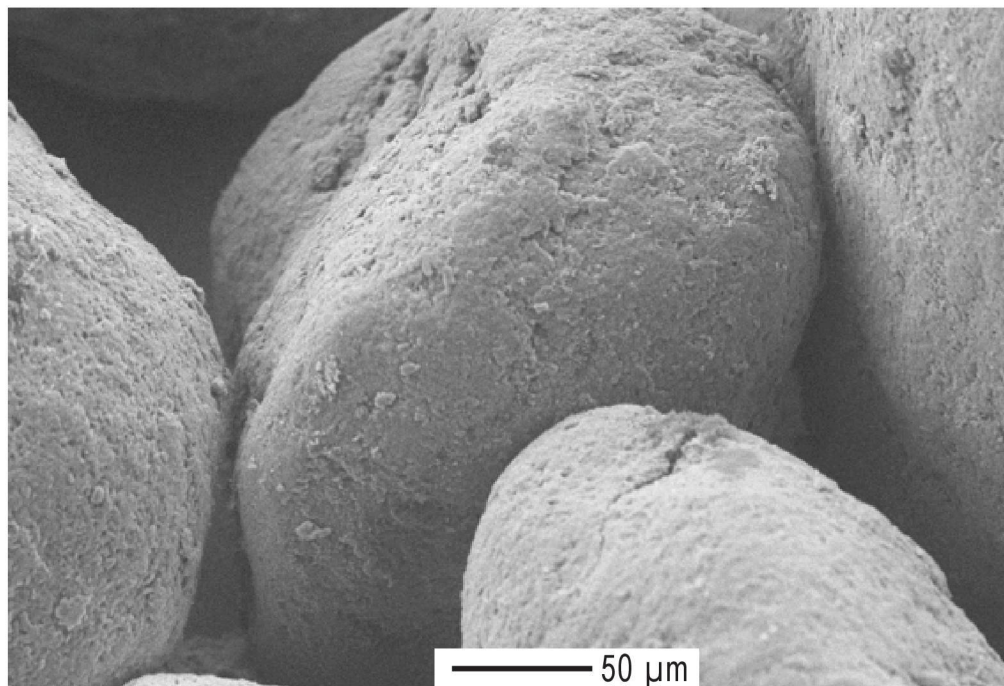


圖 5C

保留百分比

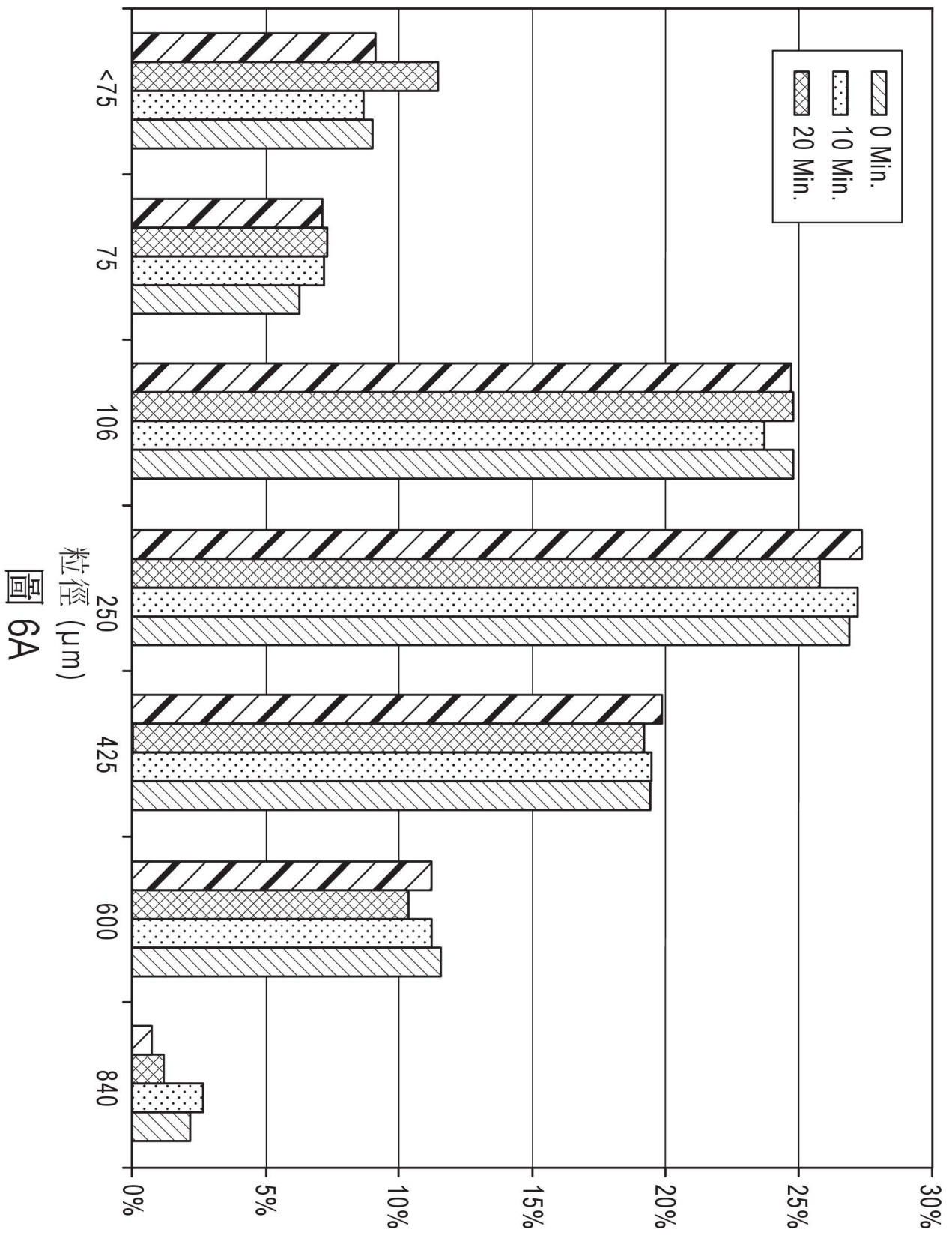


圖 6A

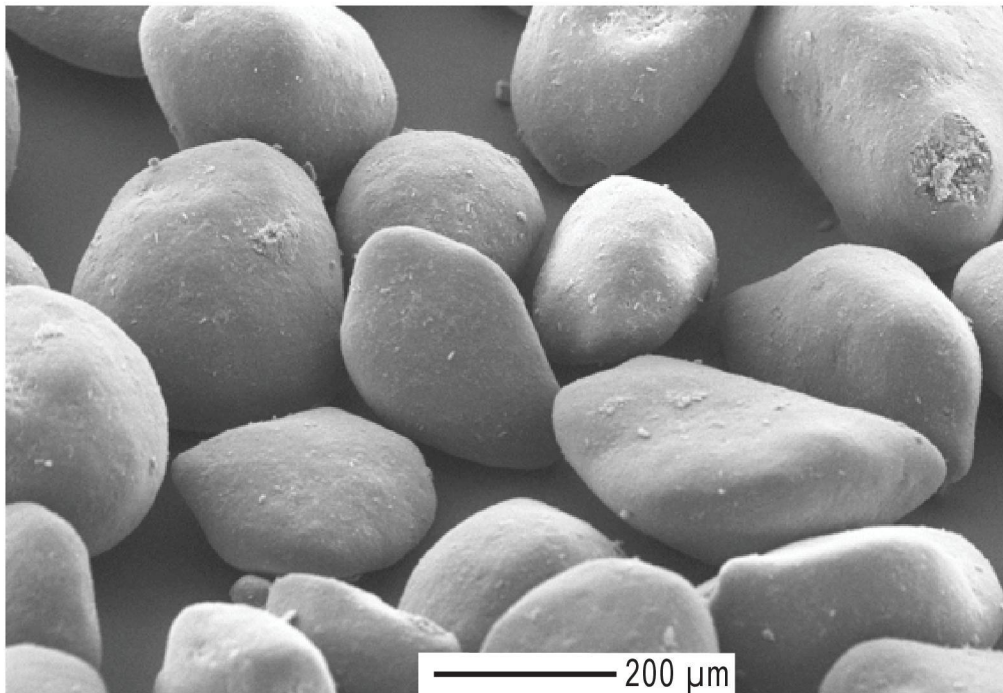


圖 6B

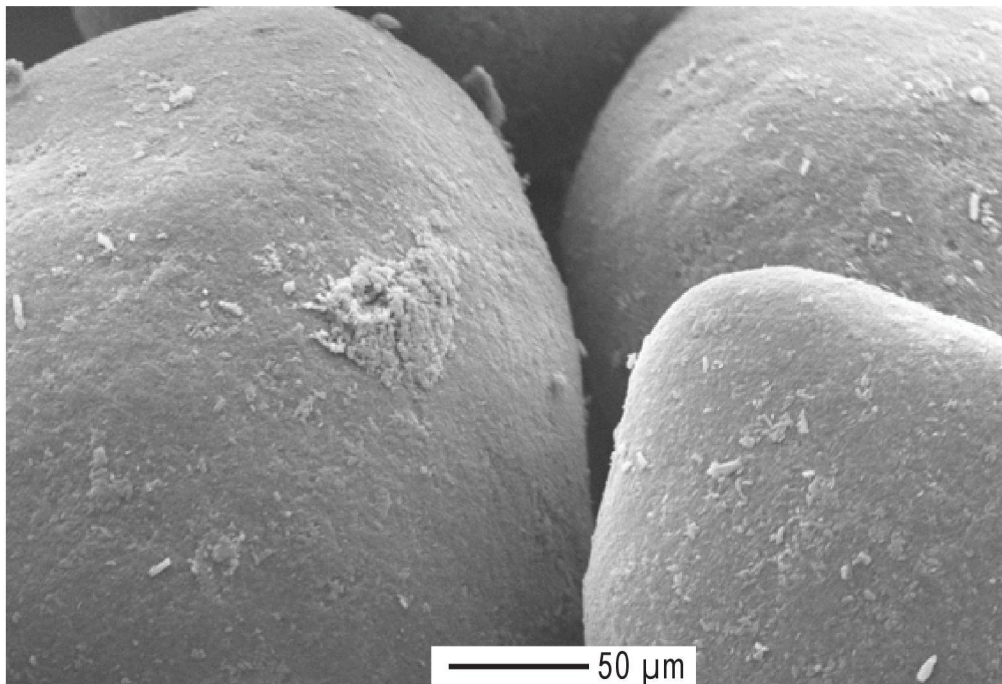


圖 6C

保留百分比

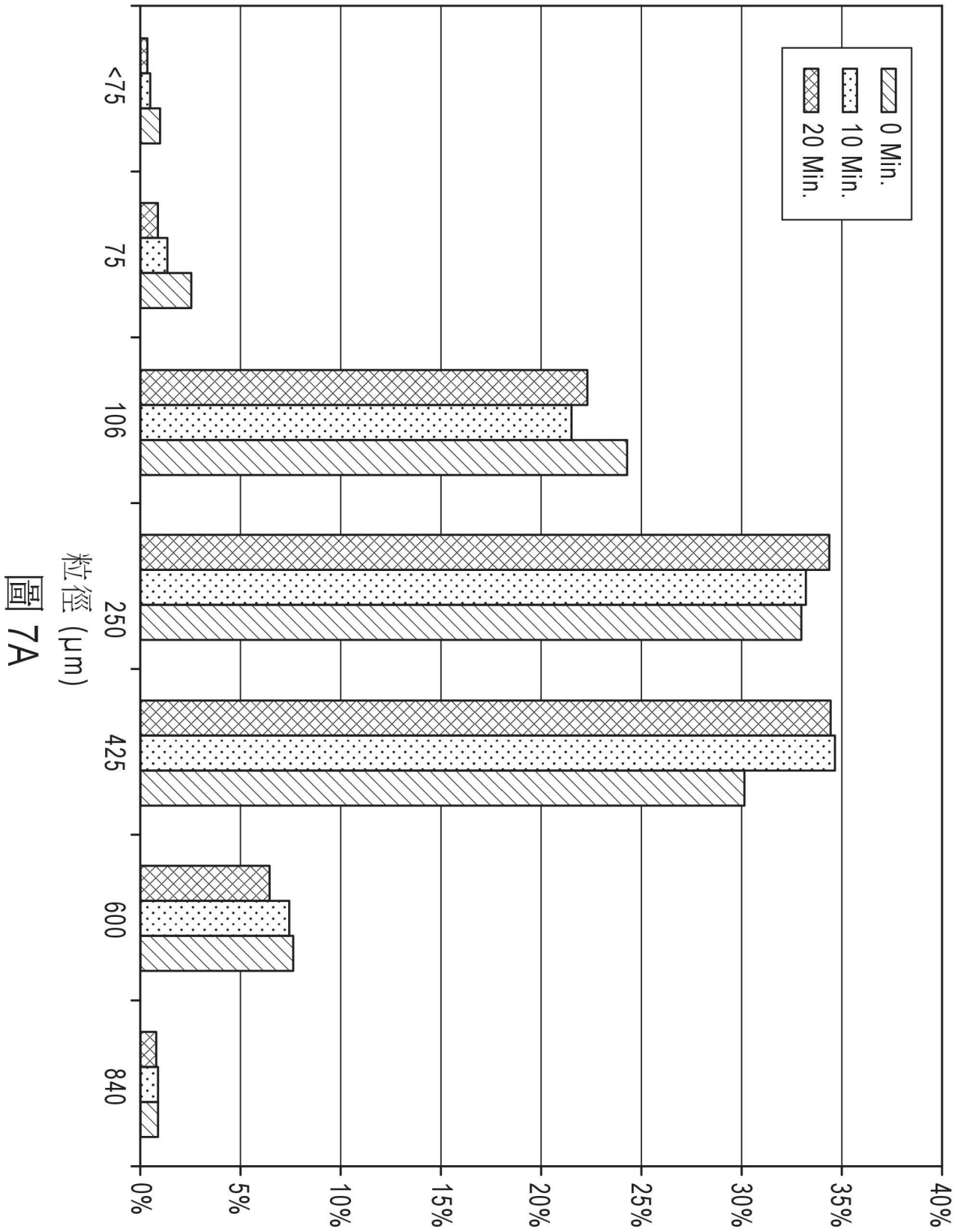


圖 7A

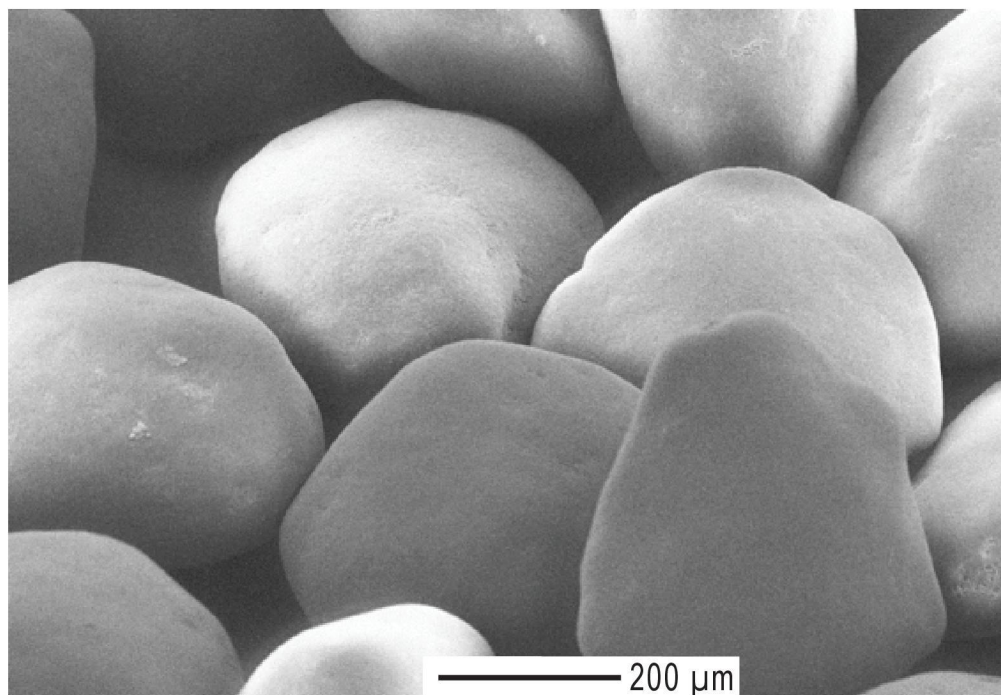


圖 7B

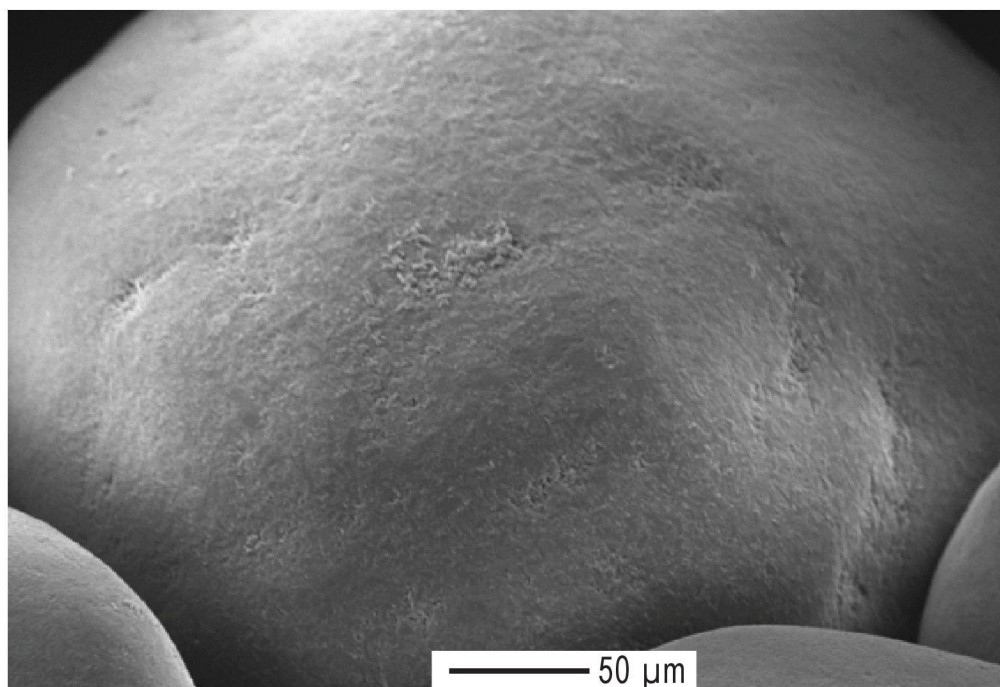


圖 7C

保留百分比

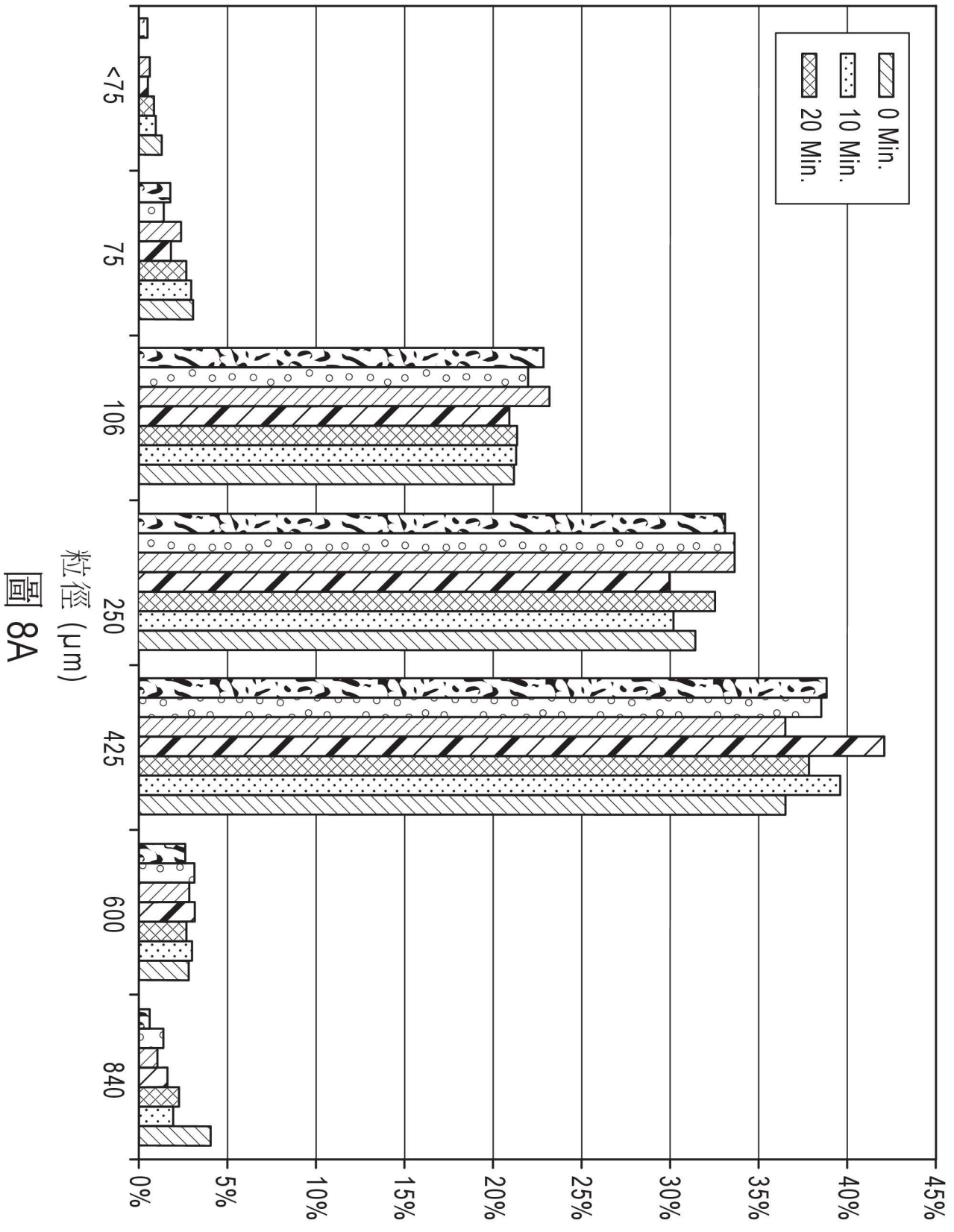


圖 8A

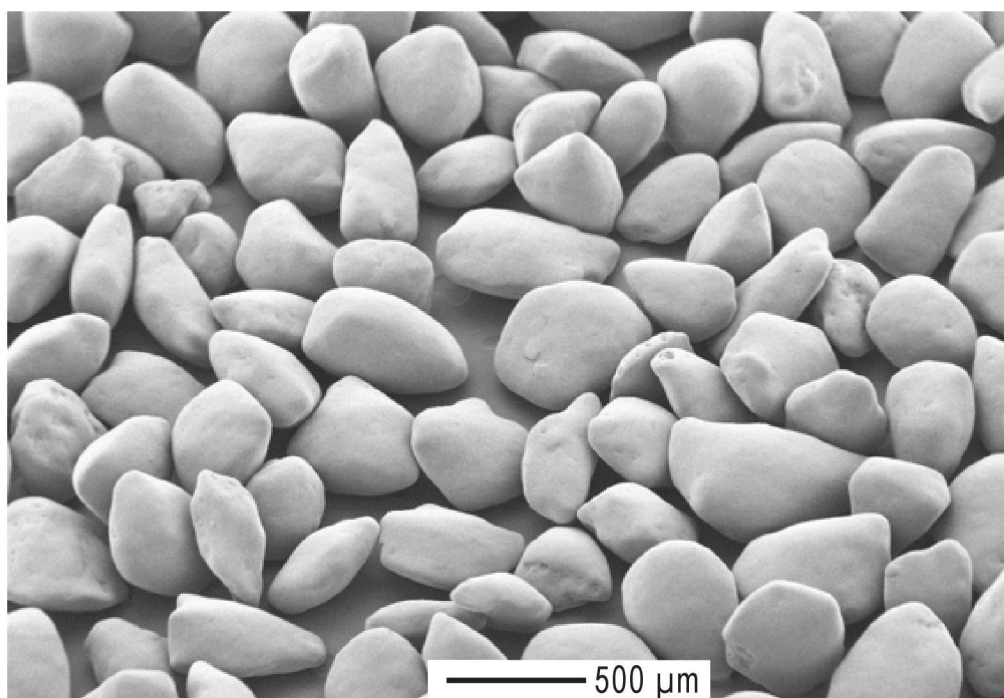


圖 8B

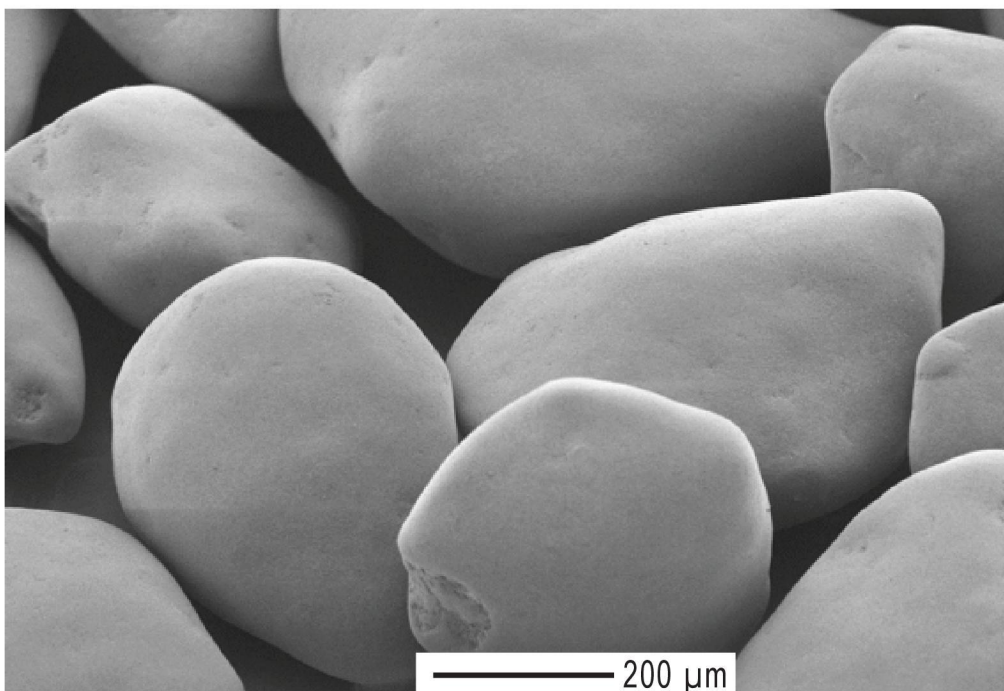


圖 8C

保留百分比

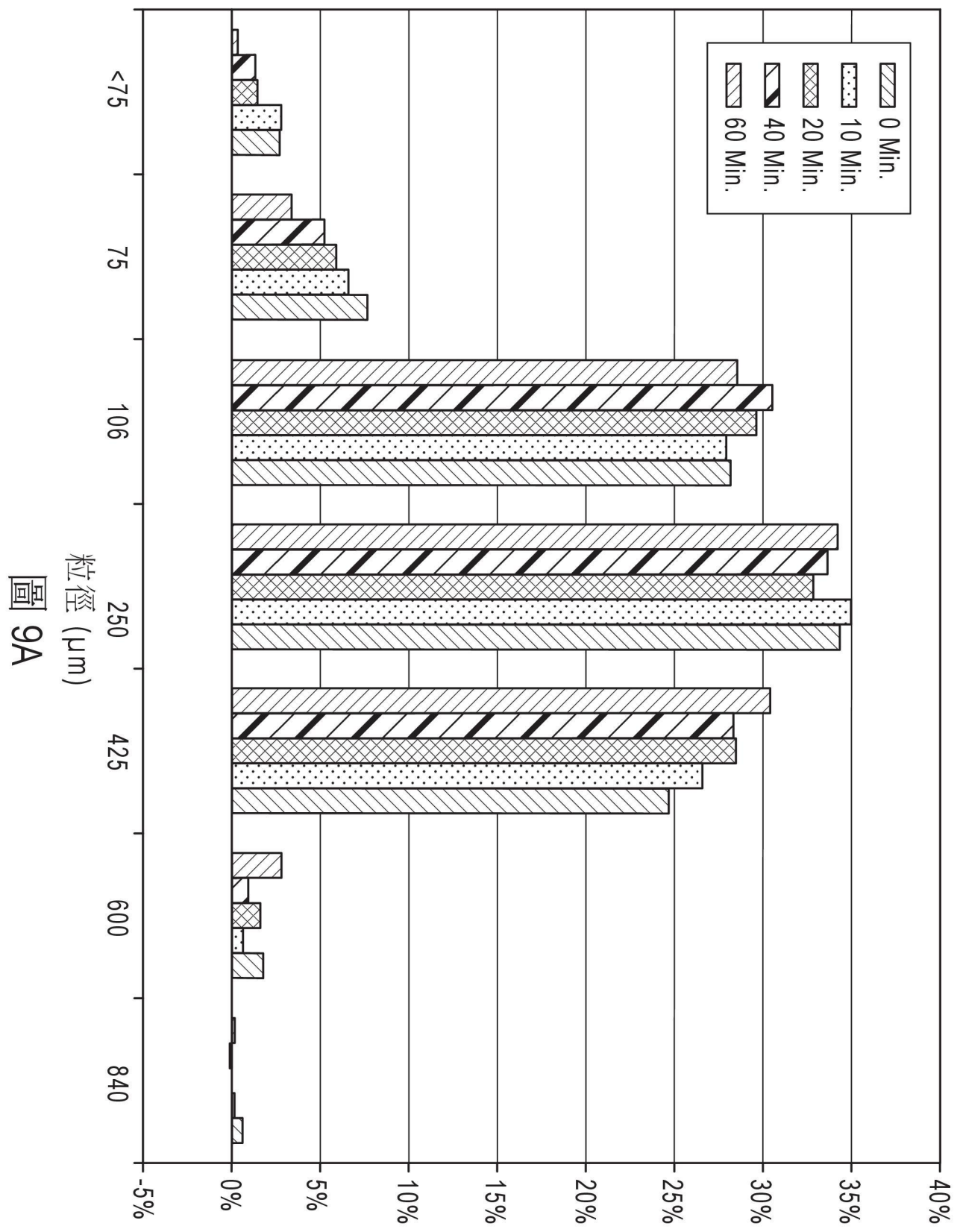


圖 9A

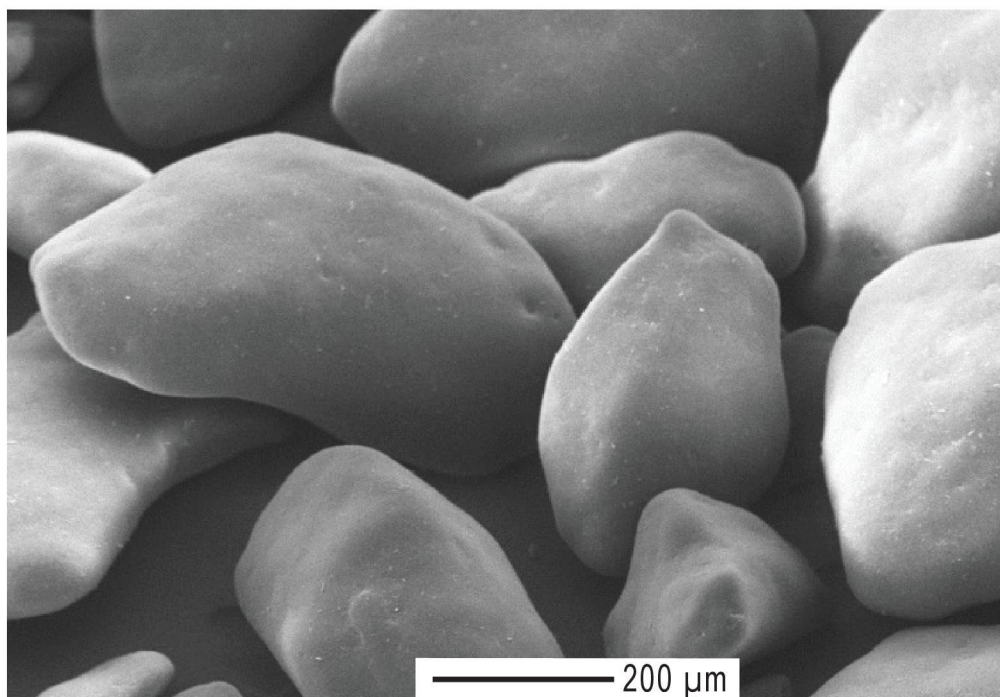


圖 9B

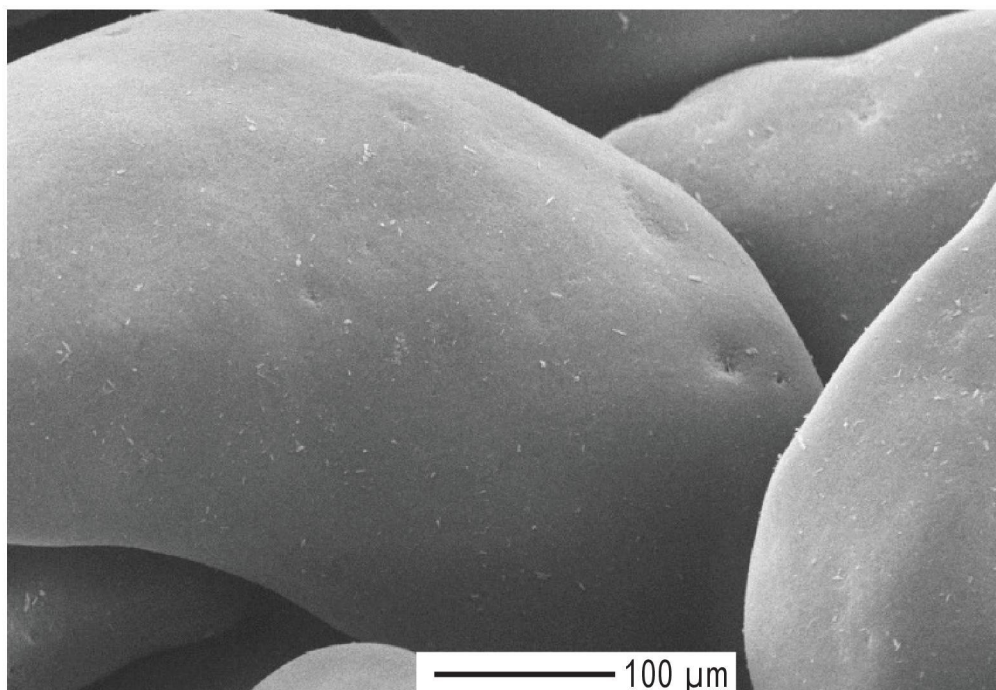


圖 9C

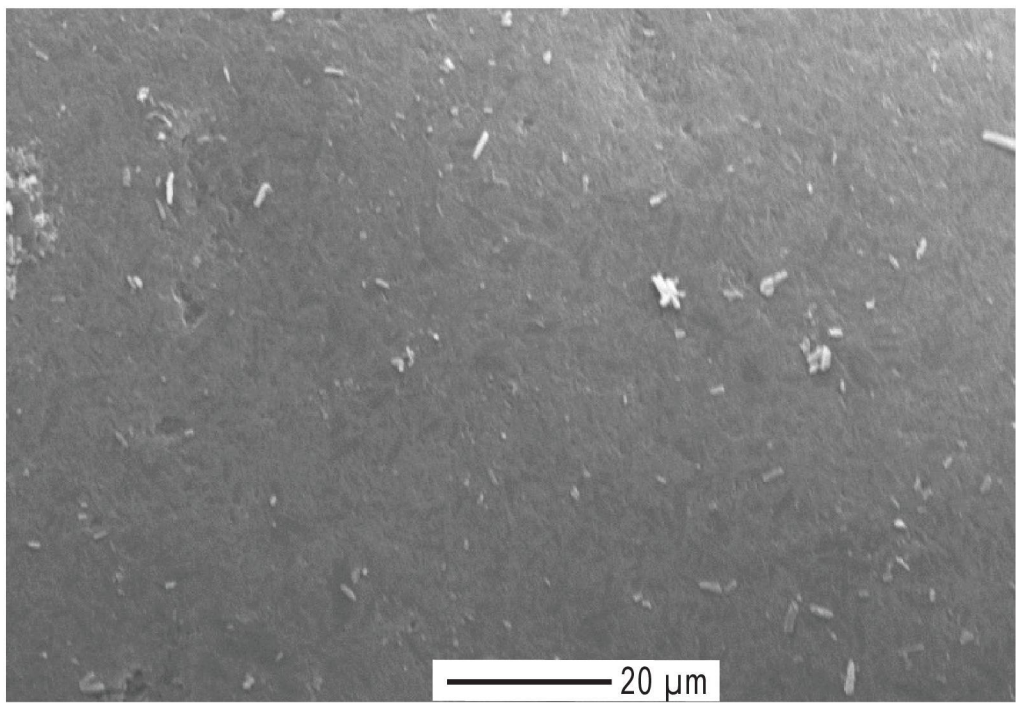


圖 9D

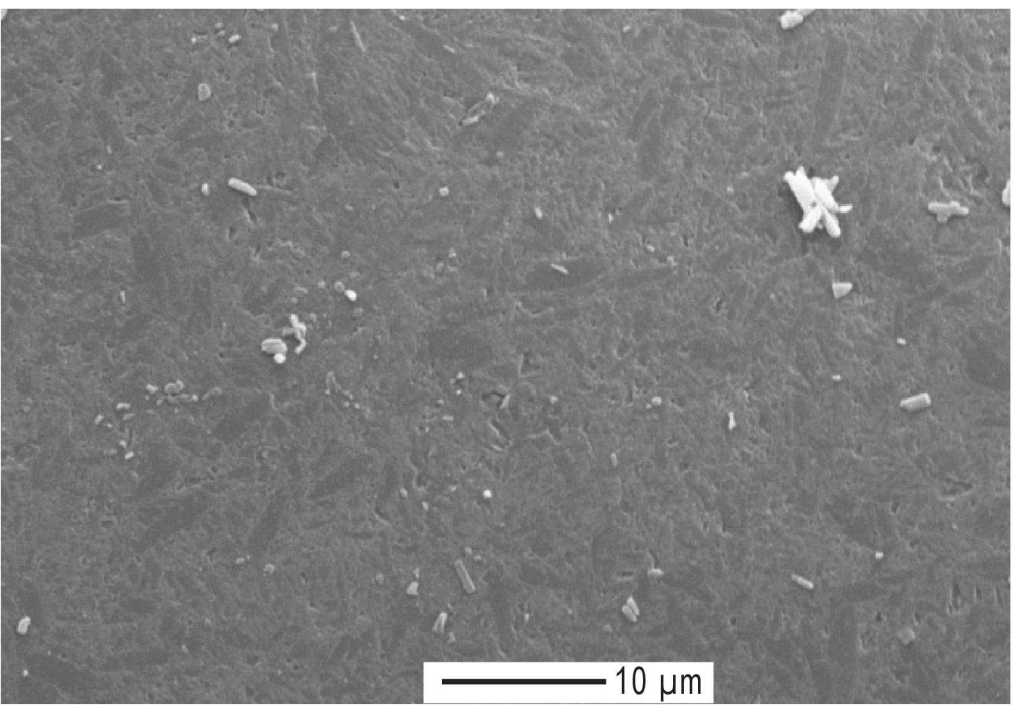


圖 9E

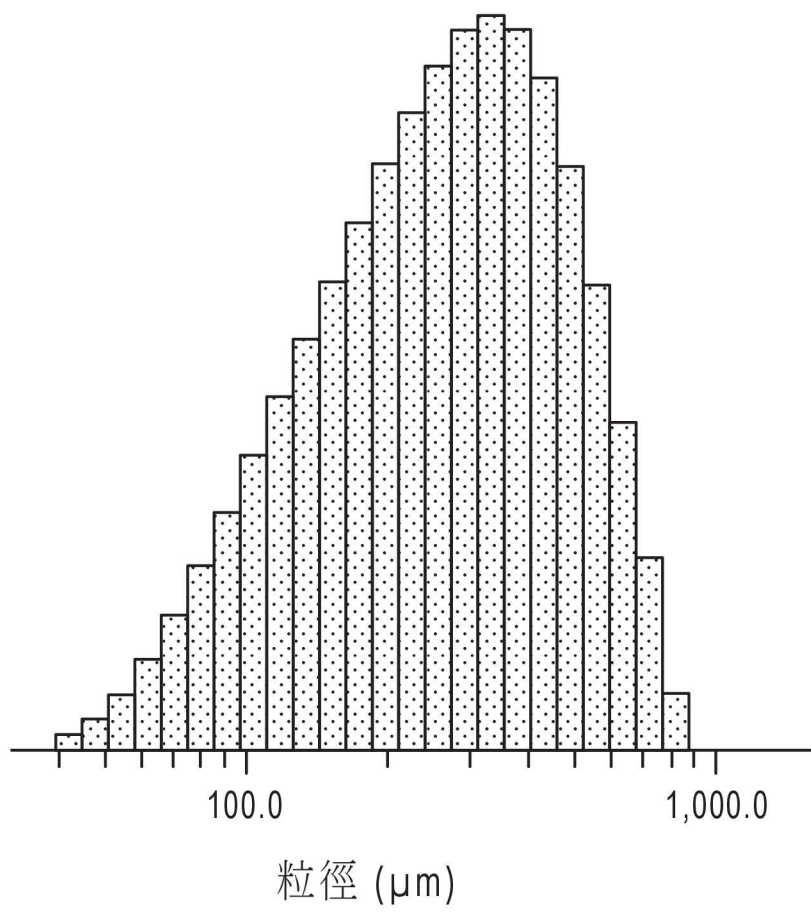


圖 9F

保留百分比

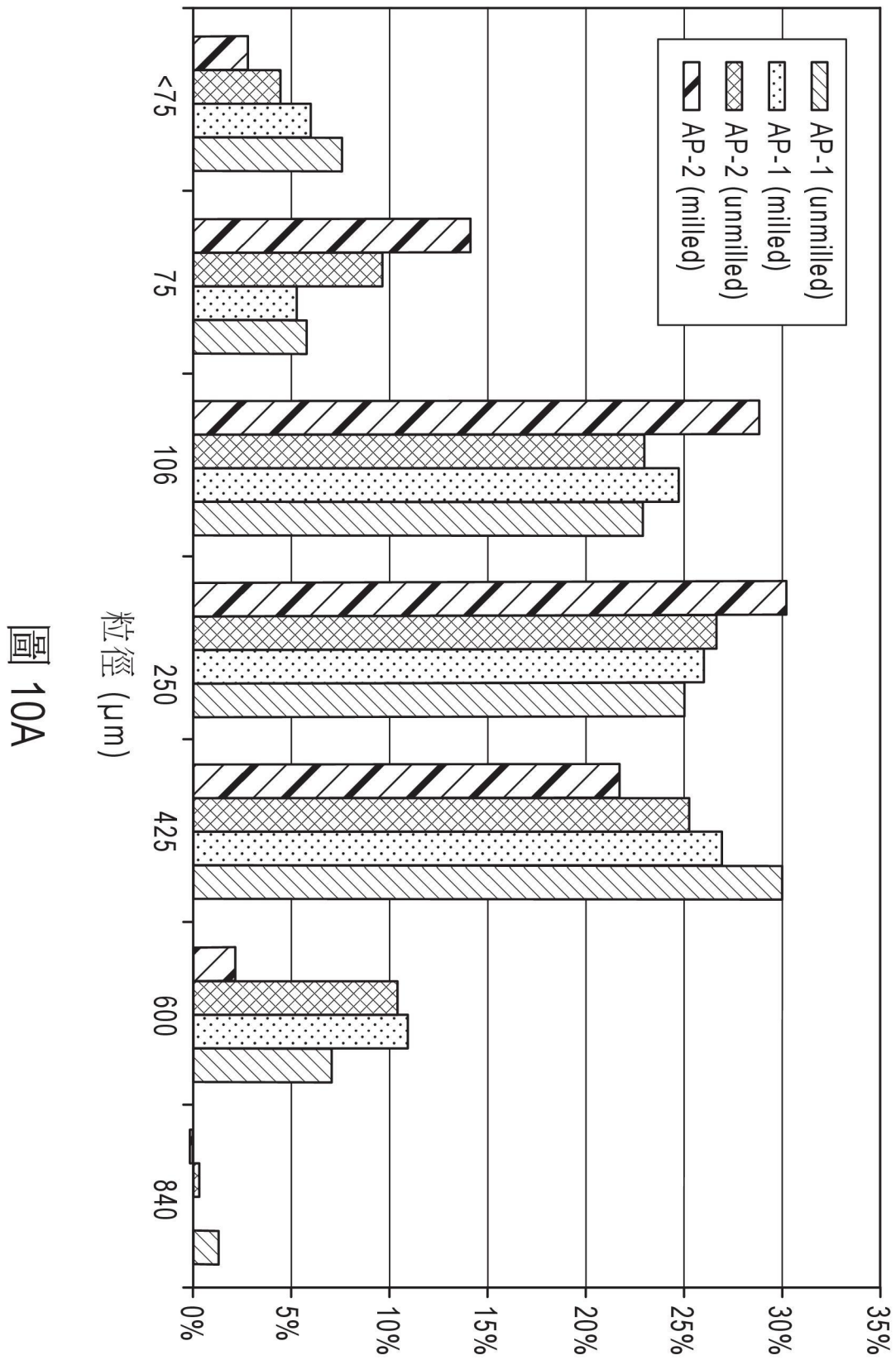


圖 10A

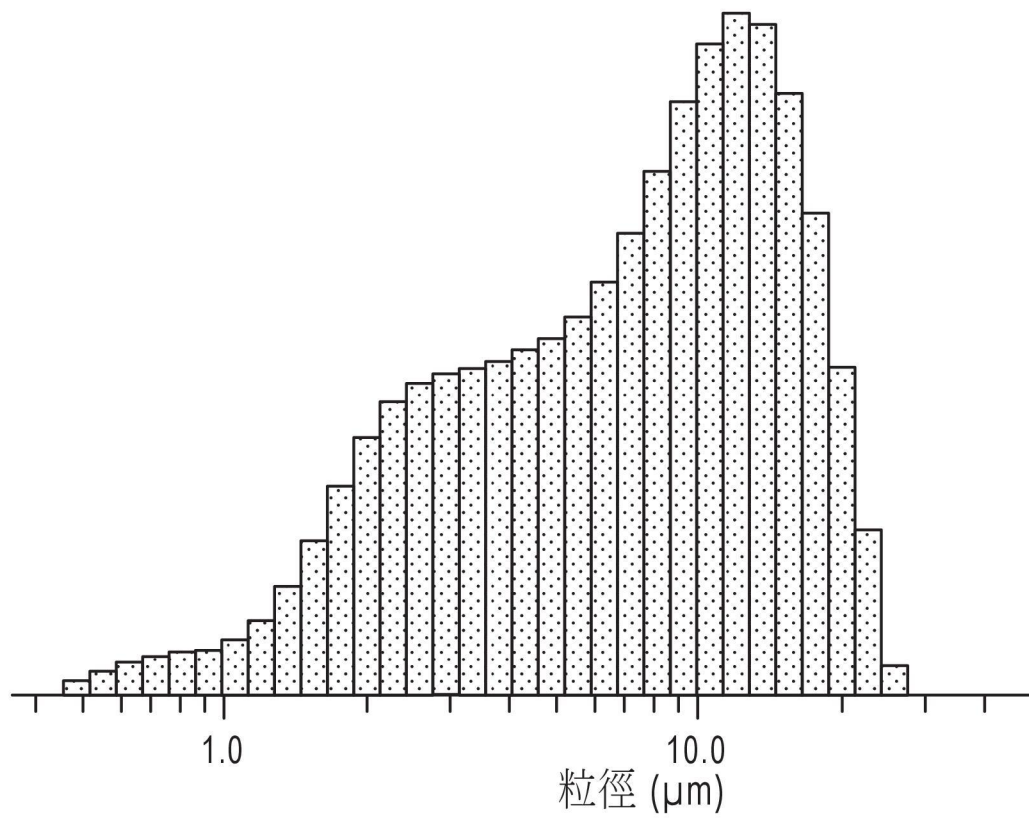


圖 10B

實施例.	第一階段造粒		第一濕式塊化				第二階段造粒		第二濕式塊化			
	水 (wt%)	時間 (min)	時間 (min)	溫度 (°C)	攪拌器 (rpm)	切碎機 (rpm)	水 (wt%)	時間 (min)	Time (min)	溫度 (°C)	攪拌器 (rpm)	切碎機 (rpm)
1	3.76	7	30	3 ⁿ /m	n/m	n/m	-	-	-	-	-	-
2	3.69	6	46	30-36	800-1200	2000	-	-	-	-	-	-
3	8.75	30	36	17-33	850	3600	-	-	-	-	-	-
4	10	24	50	23-25	850	3600	4.5	12	30	25-29	850	3600
5	5.0	10	20	21-22	850	3600	6.6	26	40	25-31	850 547	3600 1800
6	5.0	10	20	21-22	547	1800	3.0	12	30	26-31	547	1800
7	5.0	10	20	23	547	1800	-	-	-	-	-	-
8	4.8	12	60	21-24	547	1800	-	-	-	-	-	-
9	4.7	10	60	23-24	547	1800	-	-	-	-	-	-

圖 11

特性	單位	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8	實施例 9
API		(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ²	(2a) ²	(2a) ³
API 容積密度	g/mL	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.341	0.341	0.263
顆粒 容積密度	g/mL	~5	-	0.640	0.652	0.636	0.600	0.680	0.691	0.714
PSD (D10)	μm	-	-	-	-	-	-	-	-	106
PSD (D50)	μm	-	-	-	-	-	-	-	-	267
PSD (D90)	μm	-	-	-	-	-	-	-	-	533
產量 (100-425 μm)	%w/w	6	35	60	46	30	52	57	56	63
產量 (200-350 μm)	%w/w	-	-	-	31	16	29	31	38	36
LOD	%	-	-	0.6	7.38	6.62 ³ 6.21 ⁴	0.61	0.72	1.46	0.95
球度	0<x<1.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
脆度	% < 75 μm	-	-	-	-	-	-	-	-	1.02

圖 12

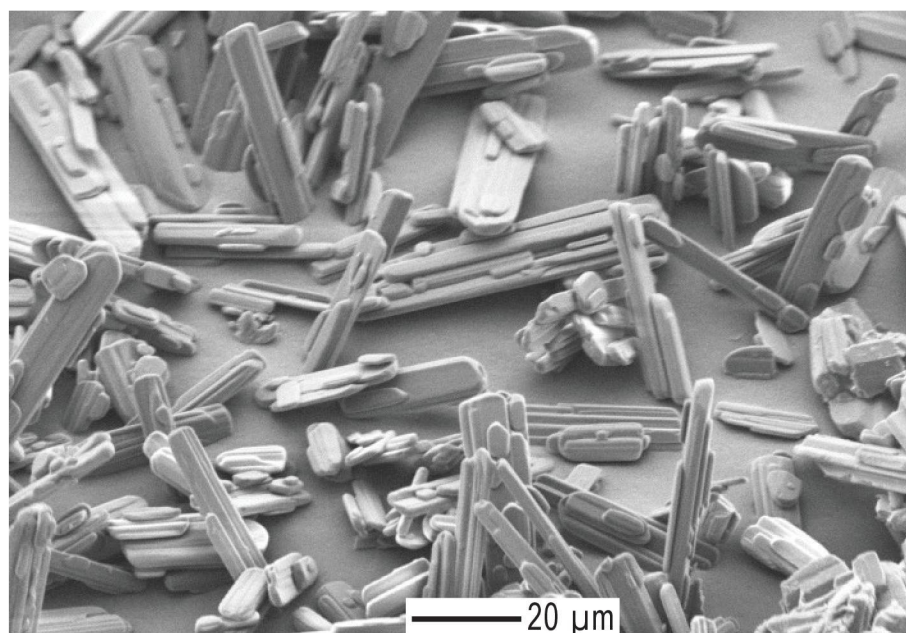


圖 13

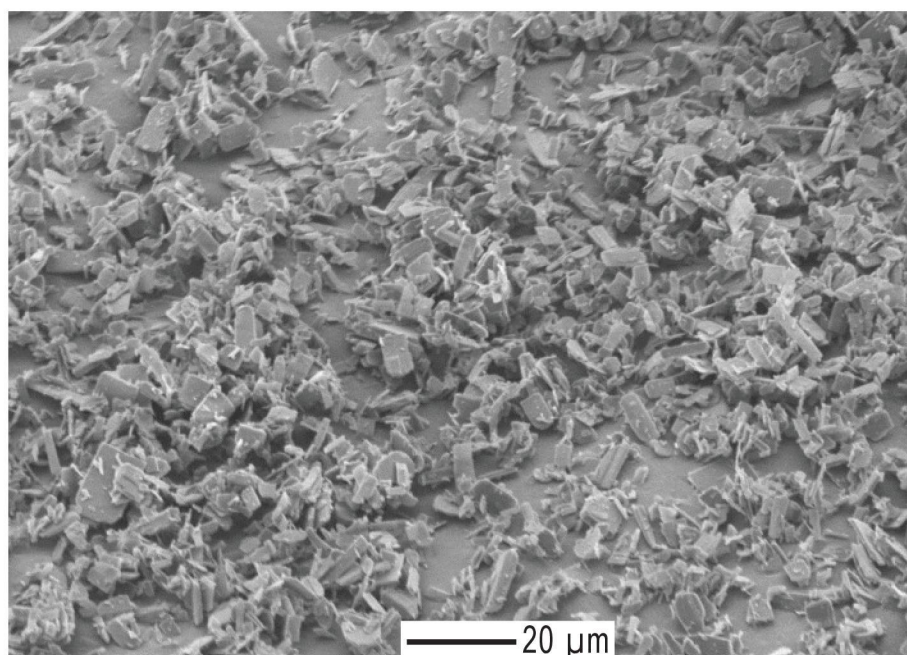


圖 14

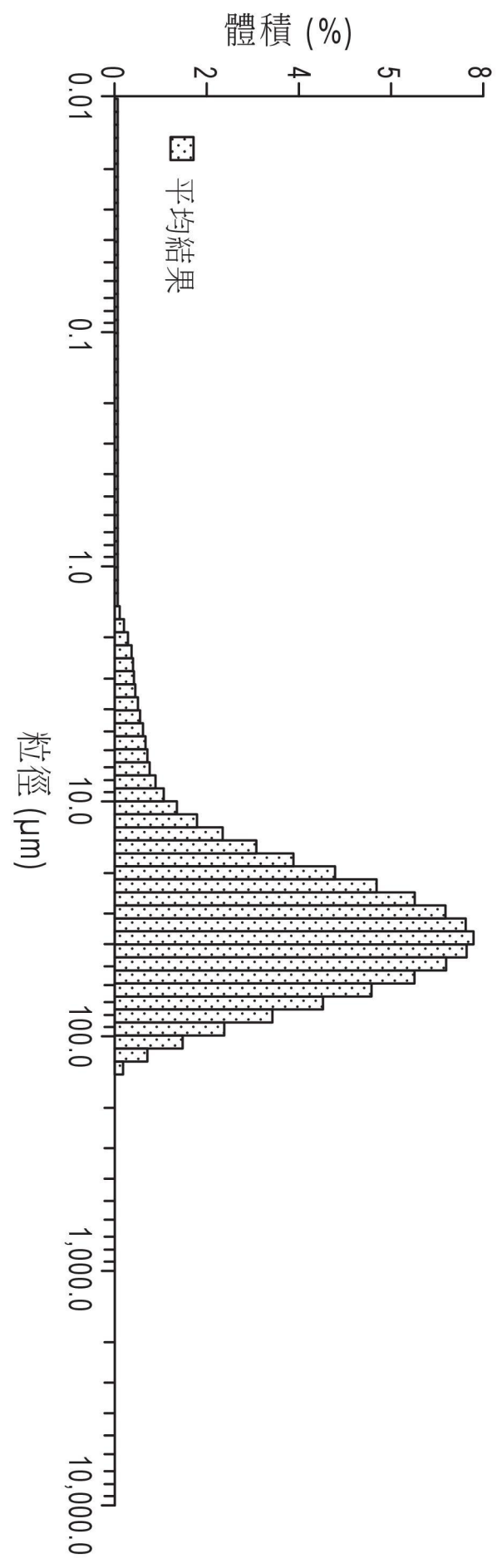


圖 15

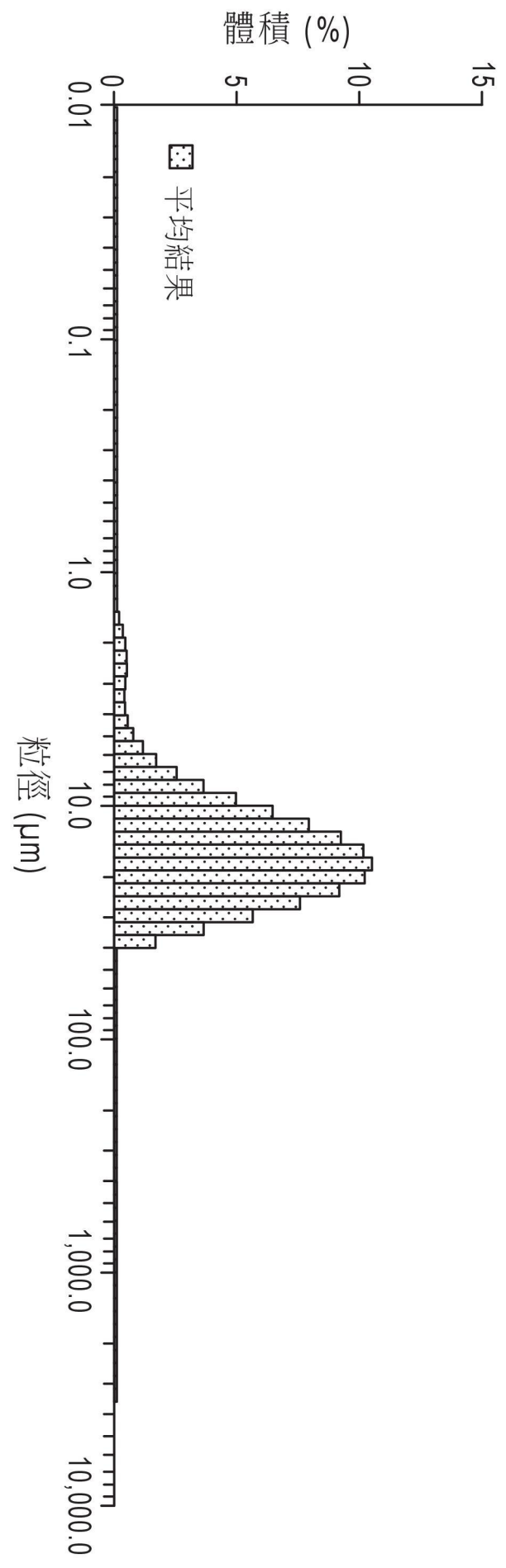
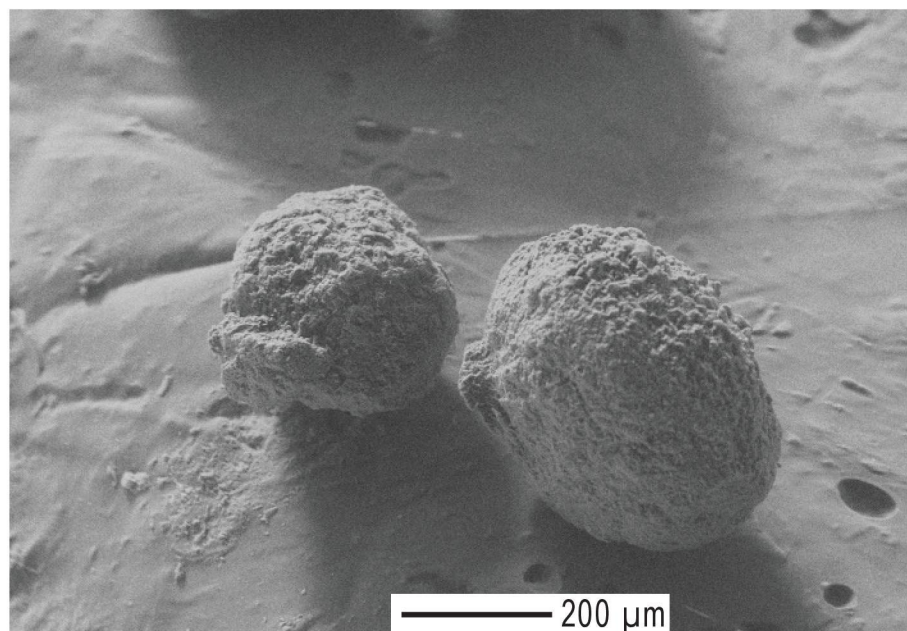
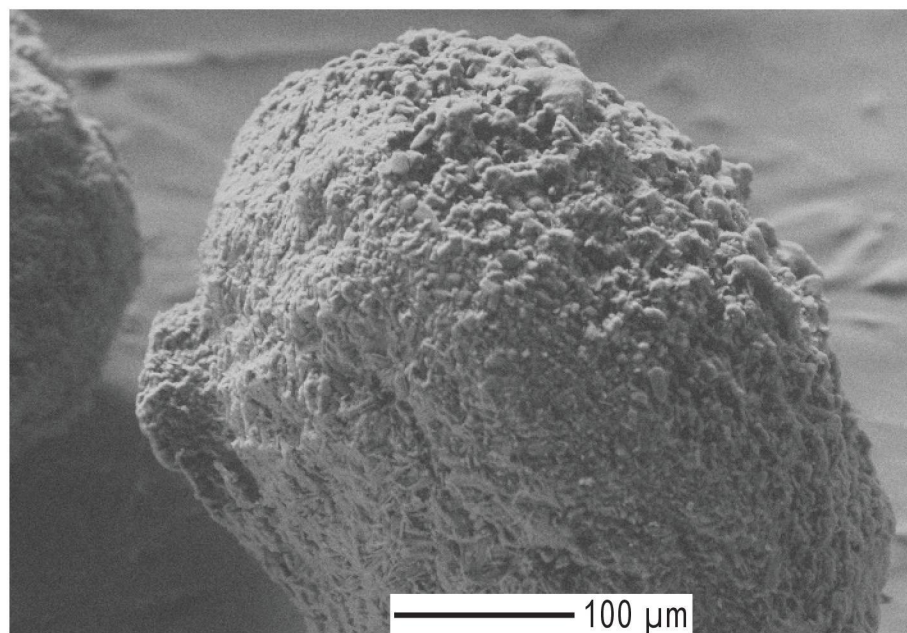


圖 16



X100

圖 17



X240

圖 18