(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104203385 A
(43)申请公布日 2014.12.10

(21)申请号 201380016626.5
(22)申请日 2013.03.28
(30)优先权数据
1205632.1 2012.03.30 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.09.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2013/050847 2013.03.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/144655 EN 2013.10.03
(71)申请人 维克多瑞有限公司
地址 英国威尔特郡
(72)发明人 M. 格林
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 刘蕾
(51)Int.Cl.
B01F 11/02(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书27页 附图7页

(54)发明名称

方法和设备

(57)摘要

本发明公开了一种用于肺部施用的药物组合物的制备方法，所述方法包括如下步骤：将可吸入药物活性材料在共振声混合器中进行声混合。本发明还涉及通过该方法制得的吸入用组合物。

CN 104203385 A

1. 用于肺部施用的药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中可吸入药物活性材料在共振声掺合器中进行声掺合。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述声混合在 5Hz 至约 1,000Hz，优选 15Hz 至约 1,000Hz，更优选 20Hz 至约 800Hz，更优选 30Hz 至 700Hz，更优选 40Hz 至 600Hz，更优选 50Hz 至 500Hz，更优选 55Hz 至 400Hz，更优选 60Hz 至 300Hz，更优选 60Hz 至 200Hz，更优选 60Hz 至 100Hz，更优选 60Hz 至 80Hz，更优选 60Hz 至 75Hz，最优选约 60 至 61Hz 下进行。

3. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述声混合进行至少 1 分钟，至少 2 分钟，至少 3 分钟，至少 4 分钟，至少 5 分钟，至少 6 分钟，至少 7 分钟，至少 8 分钟，至少 9 分钟，至少 10 分钟，至少 11 分钟，至少 12 分钟，至少 13 分钟，至少 14 分钟，至少 15 分钟，至少 16 分钟，至少 17 分钟，至少 18 分钟，至少 19 分钟，至少 20 分钟，至少 21 分钟，至少 22 分钟，至少 23 分钟，至少 24 分钟，至少 25 分钟，至少 26 分钟，至少 27 分钟，至少 28 分钟，至少 29 分钟，或者至多 30 分钟或至多 60 分钟。

4. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述药物组合物用于局部化肺部施用，优选地，其中活性物用于局部化作用，或者其中活性物用于全身作用。

5. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述药物组合物包括赋形剂材料。

6. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述药物组合物还包括添加剂材料。

7. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述药物活性材料为颗粒状的。

8. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述药物活性材料选自长效毒蕈碱样拮抗剂和 / 或长效 β- 肾上腺素激动剂和 / 或吸入的糖皮质激素。

9. 如权利要求 9 所述的方法，其中所述药物活性材料选自布地缩松、富马酸福莫特罗、格隆溴铵、马来酸茚达特罗、芜地溴铵、三氟甲磺酸维兰特罗、噻托溴铵、昔萘酸沙美特罗、丙酸氟替卡松或丙酸氟替卡松。

10. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述药物活性材料是格隆溴铵和马来酸茚达特罗。

11. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述药物活性材料是糠酸氟替卡松和三氟甲磺酸维兰特罗。

12. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述药物活性材料是噻托溴铵。

13. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述药物活性材料是芜地溴铵和三氟甲磺酸维兰特罗。

14. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述药物活性材料是格隆溴铵。

15. 如权利要求 5 至 14 中任一项所述的方法，其中所述赋形剂材料是颗粒状的。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其中所述赋形剂是乳糖。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中所述赋形剂是 α- 乳糖一水合物，优选地，其 $D_0 \leqslant 250\mu m$，$D_{50} \leqslant 500\mu m$ 和 $D_{90} \leqslant 800\mu m$，更优选地，其 $D_0 \leqslant 5\text{-}15\mu m$，$D_{50} \leqslant 60$ 至 $80\mu m$ 和 $D_{90} \leqslant 120\text{-}160\mu m$，最优选 $D_0 \leqslant 15\mu m$，$D_{50} \leqslant 80\mu m$ 和 $D_{90} \leqslant 160\mu m$。

18. 如权利要求 6 所述的方法，其中所述添加剂材料是颗粒状的。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其中所述添加剂材料包括氨基酸。

20. 如权利要求 18 所述的方法，其中所述添加剂材料包括磷脂。

21. 如权利要求 18 所述的方法，其中所述添加剂材料包括金属硬脂酸盐。

22. 如权利要求 21 所述的方法，其中所述金属硬脂酸盐是硬脂酸镁或硬脂酸钙，优选

地，其中所述活性物是硬脂酸镁。

23. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述声混合步骤在液体存在下进行。

24. 如权利要求 23 所述的方法，其中所述液体包括适合用于加压定量吸入器器件中的推进剂。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述组合物在声混合期间调理。

26. 如权利要求 25 所述的方法，其中所述活性物在声混合期间调理。

27. 如权利要求 26 所述的方法，其中所述活性物通过与环境条件相比升高的相对湿度水平来调理。

28. 如权利要求 26 至 27 所述的方法，其中所述活性物通过如下方式调理：将相对湿度随时间调节到约 60 ～ 80％ RH，优选约 75％。

29. 如权利要求 25 所述的方法，其中所述活性物在最低温度下调理。

30. 如权利要求 29 所述的方法，其中所述最低温度为至少 10℃，至少 20℃，至少 30℃，至少至少 40℃，至少 50℃，优选至少 60℃。

31. 如权利要求 26 所述的方法，其中所述药物活性材料选自长效毒蕈碱样拮抗剂、长效 β－肾上腺素激动剂和 / 或吸入的糖皮质激素。

32. 如权利要求 31 所述的方法，其中所述药物活性材料选自布地缩松、富马酸福莫特罗、格隆溴铵、马来酸茚达特罗、芜地溴铵、三氟甲磺酸维兰特罗、噻托溴铵、昔萘酸沙美特罗、丙酸氟替卡松或丙酸氟替卡松。

33. 如权利要求 31 所述的方法，其中所述药物活性材料是格隆溴铵和马来酸茚达特罗。

34. 如权利要求 31 所述的方法，其中所述药物活性材料是糠酸氟替卡松和三氟甲磺酸维兰特罗。

35. 如权利要求 31 所述的方法，其中所述药物活性材料是噻托溴铵。

36. 如权利要求 31 所述的方法，其中所述药物活性材料是芜地溴铵和三氟甲磺酸维兰特罗。

37. 如权利要求 31 所述的方法，其中所述药物活性材料是格隆溴铵。

38. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述活性物在声混合之前进行机械融合。

39. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述活性物在声混合之前进行微粉化。

40. 如权利要求 39 所述的方法，其中所述微粉化通过冲击研磨或喷射研磨进行，优选空气喷射研磨。

41. 如前述权利要求中任一项所述的方法，其中在声混合之后所述活性成分被包装到容器或递送器件中。

42. 药物组合物，包括使用前述权利要求中任一项所述方法得到的添加剂材料。

43. 如权利要求 42 所述的药物组合物，还包括赋形剂材料和任选的添加剂添加剂材料。

44. 如权利要求 43 所述的药物组合物，其中所述赋形剂为乳糖，优选 α－乳糖一水合物。

45. 吸入器器件，包括使用如权利要求 1 ～ 41 中任一项所述的方法得到的药物组合物。

46. 用于药物中的通过权利要求 1 ～ 41 中任一项所述的方法得到的药物组合物。

47. 在用于肺部施用的药物组合物中使用的复合活性颗粒的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中活性材料颗粒在添加剂材料颗粒存在下进行声混合，所述添加剂材料适合促进在吸入器促动时复合活性颗粒的分散。

48. 用于肺部施用的药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中所述药物组合物的颗粒被声混合在一起以产生复合颗粒。

49. 如权利要求 48 所述的方法，其中药物活性材料在添加剂材料颗粒存在下进行声混合以使所述添加剂材料涂层所述活性颗粒，其中所述添加剂材料包括氨基酸、金属硬脂酸盐或磷脂。

50. 药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：将可吸入药物活性材料与赋形剂材料声混合，其中所述声频操作范围为 5Hz 至约 1,000Hz，至少进行至少 2 分钟的时间，优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

51. 共振声混合器用于制备可吸入药物组合物的应用。

52. 如权利要求 51 所述的应用，其中所述组合物为用于治疗呼吸道疾病的可吸入组合物。

53. 添加剂材料在用于肺部施用的药物组合物中的应用，其中与不存在所述添加剂材料的掺合物所显示的掺合温度相比，所述添加剂材料适合使掺合过程中的掺合温度升高最小化。

54. 如权利要求 53 所述的应用，其中所述添加剂材料选自氨基酸、磷脂或金属硬脂酸盐。

55. 如权利要求 54 所述的应用，其中所述添加剂材料为金属硬脂酸盐。

56. 如权利要求 55 所述的应用，其中所述添加剂材料为硬脂酸镁或硬脂酸钙，优选地，其中所述添加剂材料是硬脂酸镁。

57. 如权利要求 53 所述的应用，其中所述添加剂材料以如下量存在：药物组合物的约 0.1 至约 5％ (w/w)，优选约 1 至约 5％ (w/w)，优选约 0.1 至 4％ (w/w)，优选约 0.1 至 3％ (w/w)，优选约 0.1 至 2％ (w/w)，优选约 0.1 至 1％ (w/w)，更优选约 0.1 至 0.5％ (w/w)。

58. 如权利要求 53 ～ 57 中任一项所述的应用，其中所述掺合在选自以下的设备中进行：共振声混合器；高剪切混合器，优选 Diosna，或更优选 TRV 高速混合器；或者低剪切混合器，优选转鼓混合机。

59. 如权利要求 58 所述的应用，其中所述掺合在共振声混合器中进行。

方法和设备

发明领域

[0001] 本发明大体上涉及混合领域，尤其是用于混合粉末的声混合器(acoustic mixer)。该设备特别适合于有效混合要被用于陶瓷、推进剂、化学品、食物及饮料或化妆品工业中的粉末。更具体而言。本发明涉及药物领域，尤其是吸入领域。

背景技术

[0002] 吸入代表一种非常有吸引力的、迅速的和患者友好的递送全身作用性药物以及设计为局部作用于其自身肺部的药物的途径。特别理想和有利的是开发以可预期和可再现方式将药物递送到肺部的技术。

[0003] 使吸入成为可用的药物递送途径的关键特征为：迅速的启动速度；患者对于非侵入性全身途径的改进的接受度和依从度；副作用的减少；产品保存期的延长；改进的递送连贯性；对于新型治疗的采用，包括更大剂量、更高效率和靶向精确性；以及将局部施用的药物直接靶向作用部位，诸如那些用于肺部疾病者。

[0004] 然而，成功的干粉及干粉吸入器(DPI)或者加压定量吸入器(pMDI)产品背后的技术对于希望在该施用途径上获得成功和开发巨大的产品机会的那些人来说仍存在显著的技术障碍。任何合适的配方必须具有以下性质：允许粉末的生产和定量，提供可靠和可预期的再悬浮和流体化，以及避免粉末在分配设备中的过长停留。一种获得再悬浮和流体化的路径涉及要被用在DPI或pMDI中的制剂的混合或掺合。

[0005] 粉末的混合或掺合涉及搅拌以产生或非均质或均质颗粒的分布从而形成最终制剂。混合工艺用于尝试实现颗粒（诸如在载体颗粒上的药物颗粒）的均匀分布。

[0006] 传统上，混合可以多种方式实现。首先，通过被浸泡在流体混合物中的安装在转轴上的叶轮。其次，通过将流体混合物在容器器皿中翻转，或者最后通过振荡流体混合物。混合可为连续或间歇性的。

[0007] 诸如转鼓和管式掺合器的装置在工业中广泛应用，经常在长时间掺合之后实现掺合均匀度。不幸的是，会容易发生这些掺合物的离析，尤其是在后续的掺合物处理或转移期间。离析的副作用可包括：不均匀的粒径或药物分布，降低的可流动性，降低的性能以及掺合物颜色、味道或外观的改变。当颗粒因其尺寸、形状或密度的区别分离时，离析(segreration)是特别普遍的。对传统掺合程序、尤其是叶轮掺合方法的另一项批评是大部分掺合物流失到内表面上。这对于包含贵重药物的掺合物来说是特别大的缺点。传统的叶轮处理器也被认为在掺合物内部产生热量，这可能会对掺合物特性产生负面影响。

[0008] 与叶轮掺合方法相反，常规的振动混合器不包含产生均匀掺合物的移动部件。振动机器多年来已知被用于大量不同应用，包括混凝土混合物和粉末的筛分和压坯，泥土和沥青的填实，模具的理绪(shaking-out)，以及粉末的浇注、粉碎、研磨和混合。这样的机器还在多种领域中找到应用，包括建筑工业、建筑材料生产、原材料加工、采矿、冶金、机械工程、铸造相关应用、陶瓷和粉末的生产、食品工业、药物和化学品。

[0009] 纵观上面提到的所有工艺，幅度和频率都是重要参数。应理解，有些时候应避免在

混合器的自然共振频率下混合掺合物以避免相关的机械磨损。

[0010] 配制者所经历的主要问题是均匀混合物通常需要时间来产生。这使得其通常与诸如混合均匀度差和结构部件的不理想发热的问题相关。由于在处理时配制可改变掺合物分散体特性从而产生不想要的批次间可变性，配制者面临着脆弱的平衡。相反，处理不足(under-processing)可能会导致API“热点(hotspot)”的产生，其可能不会被常规的掺合物均匀度测试检测到。这在吸入领域中进一步复杂化，其中不仅均匀掺合物是合适制剂的前提，而且活性物与载体的分离必须在特定时间发生以便为患者递送治疗剂量。均匀掺合物可使用常规机器实现，但这通常涉及使用高转速的高能掺合和混合方法，所述高转速会为粉末赋予不理想的效果，诸如，例如，热、静电或颗粒的不理想研磨。

[0011] 总之，背景技术没有教导生产适合用于吸入的制剂的合适系统。所需要的是以如下方式均匀混合颗粒的快速方法：其可发生变化同时仍保持药物制剂内易碎药物和赋形剂材料的物理结构。

发明内容

[0012] 考虑到上面概述的问题，本申请教导了共振声混合器(resonant acoustic mixer)用于混合粉末的应用，其具有有利的掺合均匀度和气溶胶性能。

[0013] 本发明的目的是提供一种例如多种流体的精细(intimate)处理的方法。这些流体可包括液体-液体、固体-固体、液体-固体或多于两种流体相。一种应用是固体、特别是小颗粒的混合和分散。其它应用包括制备用于化学和制药应用的乳液；加快物理和化学反应，例如生物反应，诸如酶促过程；以及将细颗粒悬浮在流体中。上文中所称流体可包括或不包括夹带的固体颗粒。一种应用是流体（例如固体，特别是小固体颗粒）的混合和分散。

[0014] 本发明提供了一种材料混合方法，其在多种应用中提供了混合时的精细控制(minute control)。所述应用的范围涵盖了从实验室规模制剂（至多450g)到大规模药物生产（高达420kg)。在一个实施方式中，本发明提供了一种由可电控(electronically controllable)电动机驱动的振动混合器，所述电动机用于允许进行混合工艺的控制。

[0015] 本发明的另一个实施方式是一种通过所选频率、幅度或加速度促进混合的方法。本发明的另一个实施方式是在全部制剂混合物中均匀分散细颗粒。

[0016] 在一个实施方式中，所述组合物包括多个颗粒，且所述混合步骤还包括将该组合物暴露于如下振动环境从而实现混合物的微观混合，所述振动环境为约15Hz和约1,000Hz的频率和约0.01mm至约50mm的幅度。

[0017] 公开了将声能施加到反应器容器的系统和方法，其能实现高水平的混合均匀度。所实现的“微观混合”和本文所公开的频率范围、位移范围和加速度范围的组合的效果产生了如可接受的掺合物均匀度所定义的极高品质的掺合物以及显示改进的物理特性（例如气溶胶性能和/或稳定性）的组成部分。当制备脆弱载体系统时这是尤其值得注意的。

[0018] 本文公开的方法可用本文所公开的系统和用单物质振动器(single mass vibrator)、双物质振动器(dual mass vibrator)以及压电和磁致伸缩换能器实施。

[0019] 尽管一些实施方式显示包含某些特征，申请人特别阐明在本发明的任何实施方式中本文所公开的任何特征可共同使用或与任何其它特征组合使用。还设想任何特征可被具

体排除在本发明的实施方式之外。

[0020] 在一个方面，本发明涉及一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中药物活性材料颗粒在赋形剂材料颗粒存在下进行声混合。

[0021] 药物活性材料也称为活性药物成分 (API)，其是药物组合物中具有生物活性的物质。API 和赋形剂之间的区别可通过药物参考文献来确定。此外，可吸入 API 必须还具有粒径分布，其中 $D_0 \leqslant 6\mu m$，$D_{50} \leqslant 7\mu m$ 和 $D_{90} \leqslant 10\mu m$。

[0022] 不希望受理论限制，根据本申请的声掺合方法提供了通过声混合方法进行的材料的均匀混合。制剂在引起制剂内颗粒共振的幅度和频率下经历振动。当聚焦于制剂时，声能转化为颗粒动能，其在分离时相对不明显。当声能聚焦于颗粒群时，受影响的赋能颗粒袋 (pockets of energized particles) 迅速与周围颗粒混合。这种共振在掺合物中导致宏观和微观的湍流，使得能够均匀混合。因此迅速实现了使用声掺合器的混合，而无需使用叶轮、桨叶、转子、叶片或容器的旋转。药物混合物的均匀混合可通过振动百分系数小于约 5% 来测定。

[0023] 类似地，当悬浮液或两相液体制剂在引起液体制剂共振的幅度和频率下经历振动时，声能影响液体表面使其产生波纹。当能量升高时，波纹变得更大，直到在液体表面产生凸起或凹陷。最终这些凸起大到从液体制剂上整体断裂下来加入其它液相，并因此产生新的液体 - 液体表面，由此重复该过程直到不再存在明显的液体 - 液体表面，而是在宏观水平上“两相”液体制剂现在在外观上已成为均匀的。因此迅速实现混合而无需使用叶轮、桨叶、转子或叶片。

具体实施方式

[0024] 本发明的一个实施方式是促进两种或更多种固体的声混合。本发明的另一个实施方式是促进一种或多种固体与一种或多种气体的声混合。本发明的另一个实施方式是促进一种或多种固体与一种或多种液体颗粒的声混合。本发明的另一个实施方式是促进一种或多种固体与一种或多种液体颗粒与一种或多种气体的声混合。

[0025] 根据所有实施方式，设想了混合以克 (g) 计到以千克 (kg) 计的量的药物组合物的混合物。由于成分会流失到容器壁上，混合毫克 (mg)、纳克 (ng) 和更少量药物组合物是不可实施的，因此是不适用的。类似地，由于惯常与得到均匀掺合物相关的困难，混合数以吨计的药物组合物也是不可实施的。掺合物均匀度在肺部药物递送领域中特别重要。

[0026] 固体通过添加声能来混合，由此实现了微观混合 (micromixing)。在约 15Hz 至约 1,000Hz 的频率和约 0.01mm 至约 50mm 的幅度下工作的振动环境提供了混合固体所需的必要声能。固体的尺寸可为纳米化到更大颗粒，例如微米。提供到颗粒的声能直接作用于制剂以产生混合。其它方法使用诸如推进剂的组分通过旋涡产生流体运动，其随后混合介质。这些旋涡被介质阻抑，由此使得混合位于产生它们的组件附近，所述组件例如桨叶、转子或叶片。供给到介质的声能不经历上面提到的输入的局部化，因为整个混合容器在同一时间经受该能量。

[0027] 操作声掺合器的具体频率范围包括约 5Hz 至约 1,000Hz，优选 15Hz 至约 1,000Hz，更优选 20Hz 至约 800Hz，更优选 30Hz 至 700Hz，更优选 40Hz 至 600Hz，更优选 50Hz 至 500Hz，更优选 55Hz 至 400Hz，更优选 60Hz 至 300Hz，更优选 60Hz 至 200Hz，更优选 60Hz 至 100Hz，

更优选 60Hz 至 80Hz，更优选 60Hz 至 75Hz，最优选约 60 至 61Hz。共振频率的选择是最重要的标准，因为加速度、幅度和强度可据此调节。如下面的实施例 10 中所例示的较低能量参数需要延长声混合的时间，或者选择如下面的实施例 15 中所例示的较高能量参数。

[0028] 操作声掺合器的具体时间范围包括至少 10 秒，至少 30 秒，至少 1 分钟，至少 2 分钟，至少 3 分钟，至少 4 分钟，至少 5 分钟，至少 6 分钟，至少 7 分钟，至少 8 分钟，至少 9 分钟，至少 10 分钟，至少 11 分钟，至少 12 分钟，至少 13 分钟，至少 14 分钟，至少 15 分钟，至少 16 分钟，至少 17 分钟，至少 18 分钟，至少 19 分钟，至少 20 分钟，至少 21 分钟，至少 22 分钟，至少 23 分钟，至少 24 分钟，至少 25 分钟，至少 26 分钟，至少 27 分钟，至少 28 分钟，至少 29 分钟，或者至多 60 分钟或至多 30 分钟。为避免疑问，较不优选少于 30 秒的掺合时间，因为尽管如实施例 4 中所例示的那样在 10 秒时可实现均匀掺合物，但根据大于约 5％的百分变差系数所确定的，这不是惯常能够实现的。本文所公开的具体时间是指对药物组合物赋予共振的时间。对于共振，可在例如确定药物组合物的成分均匀度时将其中断。当成分均匀度评定完成时，可恢复共振掺合。药物组合物或其构成部分的共振掺合的总时间将被理解为本文所公开的具体时间。重要的是一旦实现小于 5％的变差系数，则此时应停止声混合，或者如果需要小于 4％，或小于 3％，或小于 2％，或小于 1％的变差系数，则密切监控。有可能过长时间赋予过多声能并产生这样的制剂：其中通过大于约 5％的百分变差系数确定掺合物不均匀（由于再－离析）。声混合期间掺合物成分均匀度的连续监控将确保这种情况（即，CV>5％）不会发生。

[0029] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：将可吸入药物活性材料与赋形剂材料声混合，其中声频率操作范围为 5Hz 至约 1,000Hz，时间至少为至少 2 分钟。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0030] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料声混合，其中声频率操作范围为 5Hz 至约 1,000Hz，时间至少为至少 2 分钟，直到达到小于 5％的变差系数。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0031] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料和添加剂材料声混合，其中所述声频率操作范围为 5Hz 至约 1,000Hz，时间至少为至少 2 分钟。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0032] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料和添加剂材料声混合，其中所述声频率操作范围为 5Hz 至约 1,000Hz，时间至少为至少 2 分钟直到达到小于 5％的变差系数。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0033] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料和硬脂酸镁声混合，其中所述声频率操作范围为 5Hz 至约 1,000Hz，时间至少为至少 2 分钟。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0034] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料和硬脂酸镁声混合，其中所述声频率操作范围为 5Hz 至约 1,000Hz，时间至少为至少 2 分钟直到达到小于 5％的变差系数。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0035] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料和硬脂酸镁声混合，其中所述声频率操作范围为约 30Hz 至 75Hz，时间至少为至少 2 分钟。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0036] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料和硬脂酸镁声混合，其中所述声频率操作范围为约 30Hz 至 75Hz，时间至少为至少 2 分钟直到达到小于 5％的变差系数。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0037] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料和硬脂酸镁声混合，其中所述声频率操作范围为约 60Hz 至 75Hz，时间至少为至少 2 分钟。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0038] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料和硬脂酸镁声混合，其中所述声频率操作范围为约 60Hz 至 75Hz，时间至少为至少 2 分钟直到达到小于 5％的变差系数。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0039] 在一个实施方式中，将固体加入液体中通过如下方式增强：将固体和液体暴露于振动环境，该振动环境工作以将该组合在约 15Hz 至约 1,000Hz 的频率与 0.01mm 至约 50mm 的幅度下振动。加入可在其接近理论最大值时完成。通过将流体和固体置于振动环境并由此向介质提供声能，作用是将混合物流化。在该方法中，微观混合在整个容器中实现，同时宏观混合产物。通过声能的使用，在先前不可能实现的固体载荷下实现了完全和彻底的混合。

[0040] 本发明的一个实施方式是促进两种或更多种液体的声混合，例如两种或更多种可混溶液体（糖浆剂），或例如两种或更多种不可混溶液体（乳液或乳膏）。本发明的另一个实施方式是促进一种或多种液体与一种或多种气体的声混合。本发明的另一个实施方式是促进一种或多种液体与一种或多种固体颗粒的声混合。本发明的另一个实施方式是促进一种或多种液体与一种或多种固体颗粒与一种或多种气体的声混合。

[0041] 当包含多种液体的组合物暴露于如下振动环境时：其以约 15Hz 至约 1,000Hz 的频率和约 0.01mm 至约 50mm 的幅度振动组合物，增强了液体与液体的混合。当经受该条件时，不能混溶的液体会容易混合。阻止混合的正常边界层被打破，液体在彼此间自由均匀分布。在该振动环境中实现了微观混合，并生成从 1 微米到 100 微米的液滴。液滴尺寸和分布的均匀度通过该振动方法得到增强，从而实现了更好的物质传递，但是当去除振动搅动时混合物容易分离。将该方法调到约 15Hz 至约 1,000Hz 的频率和约 0.01mm 至约 50mm 的幅度优化了声能向流体的传递。随后该能量产生了液滴的均匀分布（高于常规相关方法所产生的），这些液体彼此碰撞从而影响一个液滴到另一个的物质传递。在去除声能之后，液体容易迅速分离，从而实现了高物质传递而不会产生乳液。

[0042] 本发明的一个实施方式是促进两种或更多种糊料或悬浮液的声混合。本发明的另一个实施方式是促进一种或多种糊料和一种或多种气体的声混合。本发明的另一个实施方式是促进一种或多种糊料与一种或多种固体颗粒的声混合。本发明的另一个实施方式是促进一种或多种糊料与一种或多种固体颗粒与一种或多种气体的声混合。包括单一或多种活性药物成分 (API) 的声混合糊料可在研磨前干燥，随后将微米化产品添加到最终最终制剂

中。声混合的明确优点是粘度从 1cP 到高于 1,000,000cP 者均能有效地混合。

[0043] 声掺合器可用于产生乳液，诸如上文中所述的那些，并且该设备可容易德连接到喷雾干燥系统或雾化系统以产生喷雾干燥颗粒。在一个实施方式中，将挥发性材料与包含活性材料的第二材料（例如药物活性材料）进行声混合。在喷雾干燥期间，挥发性材料迁移到包含活性材料的液滴表面。在喷雾干燥工艺过程中挥发性材料挥发之后，留下了如下颗粒：其在表面上具有多个微凹（类似高尔夫球）或连通孔（类似高尔夫练习球）或其组合。声掺合器可非常有效地将挥发性材料的尺寸最小化，这进而控制了最终产物中孔或微凹的尺寸。挥发性材料是本领域技术人员已知的那些，并且重点在于当喷雾干燥时应慎重选择、使用和处理。

[0044] 声掺合器可用于产生悬浮液，诸如上述那些，并且该设备可容易与喷雾干燥系统或雾化系统相连以生产喷雾干燥颗粒。将挥发性材料与包含活性材料的第二材料（例如，药物活性材料）声混合。在喷雾干燥期间，挥发性材料迁移到包含活性材料的液滴表面。在喷雾干燥工艺过程中挥发性材料挥发之后，留下了如下颗粒：其在表面上具有多个微凹（类似高尔夫球）或连通孔（类似高尔夫练习球）或其组合。声掺合器可非常有效地将挥发性材料的尺寸最小化，这进而控制了最终产物中孔或微凹的尺寸。挥发性材料是本领域技术人员已知的那些，并且重点在于当喷雾干燥时应慎重选择、使用和处理。

[0045] 在一个实施方式中，声掺合器可用于产生在 pMDI 中使用的悬浮液，诸如上面所述的那些。

[0046] 在可替代实施方式中，声混合器包含多个固定解聚器，例如，位于解聚室内的多个固定筛。所述筛可具有不同网眼尺寸，例如 63μm，90μm，125μm，150μm，212μm 等。大部分药物粉末可用标准筛迅速筛分；然而，一些药物粉末具有不规则形状的颗粒或是粘性的，其能因阻塞网眼孔的问题颗粒而导致堵孔。当筛分困难粉末（通常是尺寸为 175μm 及以下的那些颗粒）时，堵孔是常见问题。当问题颗粒之一或其结合停止在网眼孔之上或之中并留在该处时，或者简单附着在网眼线上的颗粒闭塞了孔时，会发生筛孔堵塞。当发生筛孔堵塞时，落入下一堆的颗粒尺寸则被减小了。或者，在完全堵塞的情况下，其完全阻止颗粒通过这些开口。当发生筛孔堵塞时，可用的筛分面积被减小了，因此筛分能力降低。当根据本实施方式混合粉末时，筛子表现为阻止某些颗粒的混合或筛子表现为促进结局和掺合过程。

[0047] 在另一个实施方式中，未过筛的乳糖可被添加到声混合器内筛网顶上。药物颗粒和添加剂可留在筛网下，且该方法导致一步筛分和掺合过程。可操控筛网高度以避免任何药物进入被筛网留住的未过筛乳糖。

[0048] 在另一个实施方式中，声混合器包含多个具有沿声混合器内室长度的共用壁的隔室。每个隔室设计为用相关的筛孔尺寸留住其自身的制剂成分。例如，第一隔室可包含具有其特定筛孔尺寸的未过筛载体颗粒，第二隔室可包含具有其特定筛孔尺寸的未过筛赋形剂颗粒，且第三隔室可包含具有其自身的特定筛孔尺寸的未过筛药物颗粒。在另一个实施方式中，声混合器内室的隔室可包含这些材料的组合。

[0049] 在另一个实施方式中，声混合器同时包含多个具有分离的待混合制剂的容器。这提供了避免横向污染的便利性。类似地，在制剂组分需要单独调理 (conditioning) 时，其可得到实现，直到必须组装 (assemble) 最终制剂。

[0050] 传统的掺合方法需要存在多层材料，一层 (n) 位于另一层 (m) 上以形成 n/m/n/m/n 等。在一个实施方式中，所产生的掺合物无需材料的有序分层（夹心 (sandwitch)）以实现通过变差系数确定的均匀掺合物和可接受的气溶胶性能碰撞分析。

[0051] 诸如热传递、物质传递和颗粒悬浮的物理反应通过将反应物暴露于如下振动环境而得到了极大促进：该环境能在优选的约 15Hz 至约 1,000Hz 的频率和约 0.01mm 至约 50mm 的幅度下振动反应物。通过将包含反应物的介质置于这样的环境中，产生这些反应的物理力以更高速率被驱动。类似地，由于增强的接触和微观混合，化学反应速率也提高了。介质接触的速率提高以及边界层的破坏或减少驱使反应以更高速率发生。

[0052] 在一个实施方式中，如果声混合器被适当设置，则本发明方法将产生复合活性颗粒。可吸入复合活性颗粒是活性材料的极细颗粒，其在表面上具有一定量的活性材料。在一个实施方式中，添加剂材料味在活性材料颗粒表面上的涂层形式。涂层可为不连续涂层。添加剂材料可为粘附到活性材料颗粒表面上的颗粒形式。

[0053] 在声混合期间，活性材料颗粒和添加剂材料彼此剧烈碰撞，其能量足以将添加剂颗粒局部加热和软化、破坏、变形、变平和缠绕在核心活性颗粒周围以在活性颗粒上形成添加剂的颗粒涂层。该能量通常足以破坏聚集体但可能发生可忽略的两组分尺寸减小。与掺合或混合过程不同，在一个实施方式中，该方法涉及结合在限定空间中的高能参数，其使颗粒间的高能碰撞数量最大化，从而导致活性颗粒上的添加剂颗粒涂层。

[0054] 与本文所公开的掺合或混合过程不同，在一个实施方式中，公开了一种在用于肺部施用的药物组合物中使用的复合活性颗粒的制备方法，所述方法包括将活性材料颗粒在添加剂材料颗粒存在下进行声研磨。该方法为颗粒提供了足够能量以便充分破坏活性材料和添加剂材料二者的任何聚集体并确保颗粒添加剂材料在活性材料上的均匀分布，由此使得添加剂材料的颗粒融合到活性材料颗粒的表面上，其中所述添加剂材料可适合用于在吸入器促动时促进复合活性颗粒的分散，其中所述声研磨步骤包括添加剂材料的粘附颗粒和将这些材料与活性材料的颗粒掺合。

[0055] 或者可选地，复合活性颗粒可通过将活性材料与中空微球声掺合来制备。中空微球可以为以下文献中所指的那些：Pharmaceutical Research，Vol.25，No.5，2008 年 5 月。将中空微球与小于 2μm，小于 1μm，小于 0.5μm 和小于 0.25μm 的活性颗粒进行声掺合。在一个实施方式中，一种在用于肺部施用的药物组合物中使用的复合颗粒，所述复合颗粒包括包封活性颗粒的中空多孔微球颗粒，所述复合颗粒具有不大于 10μm 的质量平均空气动力学直径。将中空多孔微球颗粒与活性颗粒声掺合的优点是声混合器可有效地用活性物充满微球但足够脆弱以至于不会破坏中空多孔微球的结构并由此保留了这些空气动力学轻质颗粒的益处。与中空微球紧密相邻的活性颗粒的振动能够使细微活性物与位于微球表面上的孔结合并滤入中空微球中。

[0056] 或者可选地，复合活性颗粒可通过将包含活性材料的糊料与中空微球声掺合来产生。所述糊料在声掺合帮助下渗透所述中空微球。在一个实施方式中，一种在用于肺部施用的药物组合物中使用的复合颗粒，所述复合颗粒包括包封糊料或悬浮液的中空多孔微球颗粒，所述复合颗粒具有不大于 10μm 的质量平均空气动力学直径。

[0057] 或者可选地，复合活性颗粒可通过将活性材料与多种添加剂声掺合来制备。在一个实施方式中，复合活性颗粒通过如下方式产生：将添加剂依次添加剂到掺合物中，直到实

现活性颗粒的均匀涂层。在一个实施方式中，一种在用于肺部施用的药物组合物中使用的复合颗粒，所述复合颗粒包括用添加剂颗粒层包封的活性颗粒，所述复合颗粒具有不大于10μm的质量平均空气动力学直径，且其中所述层为在活性颗粒上的1个添加剂层，至少1个添加剂层，2个添加剂层，3个添加剂层，或至少3个添加剂层。

[0058] 本发明的方法产生在用于肺部施用的药物组合物中使用的复合活性颗粒，每个复合活性颗粒包括活性材料颗粒和在该活性材料颗粒表面上的添加剂材料颗粒，其中所述复合活性颗粒具有不大于15μm，不大于10μm，不大于7μm或不大于5μm的质量平均空气动力学直径，其中所述添加剂材料在递送器件促动时促进复合活性颗粒的分散。在一个实施方式中，添加剂颗粒比活性颗粒软。

[0059] 在一个实施方式中，添加剂颗粒与活性颗粒的尺寸相当。或者可选地，添加剂颗粒的尺寸小于活性颗粒，或者可选地，添加剂颗粒的尺寸大于活性颗粒。上面所指的尺寸可为质量平均空气动力学直径。

[0060] 或者可选地，使用本发明的研磨技术制成的复合活性颗粒可被添加到声混合器中以便组装到最终掺合物中。合适的研磨方法是涉及机械融合(Mechano-Fusion)、杂混器(Hybridiser)和旋风混合器(Cyclomix)设备的那些。在一个实施方式中，研磨步骤涉及在具有固定的预定宽度的间隙(或夹具)中对活性颗粒和添加剂颗粒的混合物进行压缩(例如，如WO 2002/43701中所公开的)。

[0061] 或者可选地，使用本发明的研磨技术制成的复合赋形剂颗粒可被添加到声混合器中以组装到最终掺合物中。合适的研磨方法是涉及机械融合(Mechano-Fusion)、杂混器(Hybridiser)和旋风混合器(Cyclomix)设备的那些。在一个实施方式中，研磨步骤涉及在具有固定的预定宽度的间隙(或夹具)中对赋形剂颗粒和添加剂颗粒的混合物进行压缩(例如，如WO 2002/000197中所公开的)。

[0062] 低剪切混合应用对于防止或减少对药物助剂的损害是必须的。这可通过将药物制剂置于如下振动环境中来实现：所述振动环境操作为将所述药物制剂在约5Hz至约1,000Hz的频率和约0.01mm至约50mm的幅度下振动。药物制剂与气体、固体和液体在低剪切和颗粒与颗粒的碰撞最小化的环境中物理混合。防止颗粒聚集为大聚集体。

[0063] 在一个实施方式中，声混合器包含在制剂中的湿润器。这些湿润器设计为改变和吸收进入制剂的能量，从而避免损害制剂中脆弱的颗粒，例如，融合的粒化载体颗粒。这些湿润器可为气球状颗粒、中空球颗粒、轻质聚苯乙烯颗粒或任何类似颗粒。这些湿润器可在需要时通过筛分从制剂回收。

[0064] 被夹带到固体介质中的气体的侵入或浸入通过将固体介质置于如下环境中得到增强：该环境操作为将所述固体介质在约5Hz至约1,000Hz的频率和0.01mm至约50mm的幅度下振动。边界层被破坏，且气体被迫使进入、离开和穿过颗粒结构。

[0065] 本发明的另一个实施方式是使蒸汽渗透通过流化粉末床。在一个实施方式中，声混合器连接到调理设备(conditioning apparatus)以便掺合和调理制剂(或者在组装制剂之前掺合和调理其组分)。在一个方面，活性成分可在低相对湿度条件下调理，同时声混合器处于工作状态。在一个实施方式中，活性物在小于10％相对湿度条件下调理，同时声混合器处于工作状态。在一个实施方式中，活性物在0.5％至10％相对湿度条件下调理，在一个实施方式中，2％至9％，在一个实施方式中，3％至8％，在一个实施方式中，4％至7％，在

一个实施方式中，4％至6％，或在一个实施方式中，小于5％，同时声混合器处于工作状态。

[0066] 在一个方面，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中通过将可吸入药物活性材料暴露于与环境条件相比较低的相对湿度水平来对其进行声掺合，其中所述声频率操作范围为5Hz至约1,000Hz，时间为至少2分钟。可接受的调理可通过如下条件来确定：在多于1周的时间，持续的$D_{90} \leqslant 20\mu m$，优选多于1个月，优选多于3个月或更优选多于9个月。

[0067] 在一个方面，活性成分可在潮湿气氛下进行调理，同时声混合器处于工作状态。在一个实施方式中，活性成分在5至90％相对湿度下调理。当意图在较高湿度条件下处理时，优选如下相对湿度范围：50至90％、55至87％、60至84％、60至80％、65至80％、70至75％或70至80％。在一个方面，活性成分可在较高湿度条件下调理，范围在51至100％、61至100％、71至100％、81至100％或91至100％内的相对湿度是合适的实施方式。当意图在较低湿度条件下处理时，范围是5至50％、7.5至40％、10至30％、12.5至20％，且在一个实施方式中，小于15％相对湿度是合适的。在低温制备的情况中，例如使用液氮时，较低湿度范围将是小于5％。

[0068] 在一个方面，公开了一种药物组合物的方法，所述方法包括以下步骤：其中通过将可吸入药物活性材料暴露于与环境条件相比较高的相对湿度水平而将其进行声掺合，其中所述声频率操作范围为5Hz至约1,000Hz，时间为至少2分钟。可接受的调理可通过如下条件确定：在多于1周的时间，持续的$D_{90} \leqslant 20\mu m$，优选多于1个月，优选多于3个月或更优选多于9个月。

[0069] 在一个方面，活性成分可在含溶剂气氛（诸如有机溶剂）下进行调理，同时声混合器处于工作状态。溶剂包括醇和/或丙酮。本领域技术人员将意识到与在这种环境下处理相关的风险的特性。合适的环境包括比率为5:95％ (w/w)的乙醇/氮，在一个实施方式中，2.5:97.5％ (w/w)，在一个实施方式中，1:99％ (w/w)。或者可选地，可使用比率为5:95％ (w/w)的甲醇/氮，在一个实施方式中，2.5:97.5％ (w/w)，在一个实施方式中，1:99％ (w/w)。或者可选地，可使用比率为5:95％ (w/w)的丙酮/氮，在一个实施方式中，2.5:97.5％ (w/w)，在一个实施方式中，1:99％ (w/w)。溶剂可作为在气体管线中的蒸汽引入声混合器。溶剂可作为蒸汽引入，其量在一定时间内从环境量升高，例如，随后从初始基线以不大于5％ (w/w)、不大于10％ (w/w)、不大于15％ (w/w)、不大于20％ (w/w)或者不大于25％ (w/w)的量升高或降低，随后任选将蒸汽量回复到基线，同时声混合器处于工作状态。或者可选地，溶剂可作为蒸汽引入，其量在一定时间内从0％开始升高，例如，随后以1％ (w/w)的增量升高，同时声混合器处于工作状态，直到达到所需的蒸汽浓度。或者可选地，在声混合器工作过程中或之后，一旦达到稳定的蒸汽状态，容器中的溶剂蒸汽可随处理时间减少。在活性成分的处理过程中，湿度也可随时间变化。颗粒暴露于该湿度的时间长度也是可变的。

[0070] 当在本文中使用时，"水"既非赋形剂也非添加剂材料。

[0071] 制剂或其组成部分的调理可在操作声混合器之前、之中和/或之后进行。

[0072] 在另一方面，声混合可在真空中进行。在另一方面，声混合可在加压环境下进行。

[0073] 本发明的另一个实施方式是促进物理和化学反应。本发明的另一个实施方式是促进离开热敏材料的热传递。本发明的另一个实施方式是促进物质传递。本发明的另一个实施方式是悬浮和分布颗粒。本发明的另一个实施方式是分布颗粒。本发明的另一个实施方

式是引起微观混合。

[0074] 在另一方面，活性成分在最低温度下调理，同时声混合器处于工作状态。在一个实施方式中，温度为至少 30℃，在一个方面，35℃，在一个方面，40℃，在一个方面，50℃或高于 50℃。处理温度可通过外部或集成冷却夹套控制。或者可选地，处理温度也可经由合适的加热或冷却气氛控制。或者可选地，在活性成分处理期间，温度也可随时间变化。例如，加热气氛可通过随处理时间升高温度引入，直到达到所需温度。或者可选地，一旦达到稳定加热状态，则容器内的温度可随处理时间降低。

[0075] 用声混合器进行掺合的具体优点是，即使在长时间处理之后，得到了最小的制剂处理后温度升高。在一个实施方式中，掺合后温度升高不多于 5℃，在一个方面，不多于 10℃，在一个方面，不多于 15℃，在一个方面，不多于 20℃，或在一个方面中，不多于 30℃。在这些方面中的每一个中，通过小于 5％的 CV 来确定掺合完成。在一个实施方式中，在用于肺部施用的药物组合物中使用添加剂材料，其中与不存在所述添加剂材料的相同掺合物和方法相比，所述添加剂材料适合用于将掺合过程中掺合物温度的升高最小化。用于该目的的合适的添加剂材料包括硬脂酸镁。

[0076] 为确定初始均匀度，每个样品中的药物量（通过，例如，HPLC 测得）表达为粉末样品初始记录重量的百分比。随后将所有样品的值平均以得到平均值，并计算为围绕该平均值的变差系数 (CV)。变差系数是混合物均匀度的直接量度。其均匀度（作为百分变差系数测量）小于约 5％的粉末可被视为可接受的，且 2％的变差系数是优秀的。

[0077] 在一个方面，添加剂材料是抗粘连材料，其将意图降低药物组合物中存在的活性成分之间以及活性成分与其它颗粒之间的粘合。

[0078] 添加剂材料可为抗摩擦剂（助滑剂），其适合于在例如干粉吸入器中给出较好的药物组合物流动，这将导致较好的剂量再现性。

[0079] 当提及抗粘连材料或提及抗摩擦剂时，所提及的包括那些能够降低颗粒之间粘合的材料或将意图改善吸入器中粉末流动的材料，及时它们通常可能不会被称为抗粘连材料或抗摩擦剂。例如，亮氨酸是本文所定义的抗粘连材料并且通常被认为是抗粘连材料，然而卵磷脂也是本文所定义的抗粘连材料，即使其通常不被认为是抗粘连的，因为其将意图降低药物组合物中存在的活性成分之间以及活性成分和其它颗粒之间的粘合。

[0080] 添加剂材料可为意图粘附到活性成分表面上的颗粒形式，如 WO1997/03649 所公开的。或者可选地，添加剂材料可通过共同－研磨方法涂布包活性成分的表面上，如 WO2002/43701 所公开的。因此，在本发明的一个方面，所述方法还可包括用添加剂材料涂布活性成分的表面的额外步骤（例如，通过共同－研磨方法）。

[0081] 添加剂材料可包括一种或多种选自以下的混合物：氨基酸及其衍生物，以及肽及其衍生物。氨基酸、肽和肽衍生物是合适地生物可接受的，并且在吸入时提供可接受的活性成分释放。

[0082] 添加剂可包括以下氨基酸中的一种或多种：亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸、蛋氨酸和苯丙氨酸。添加剂可为氨基酸的盐或衍生物，例如阿斯巴特或安赛蜜 K。或者可选地，添加剂基本由氨基酸或由亮氨酸组成，有利地为 L－亮氨酸。还可使用氨基酸的 L－、D 和 DL－形式。如上文所表明的，已发现亮氨酸在吸入时提供了特别有效的活性物质分散。

[0083] 添加剂可包括一种或多种水溶性物质。水溶性物质可为能完全或部分溶于水和在

水中并非完全不溶的物质。如果其到达下肺，这可有助于身体对添加剂的吸收。添加剂可包括偶极离子，其可为两性离子。有利的还有包括铺展剂（spreading agent）作为添加剂以有助于组合物在肺部的分散。合适的铺展剂包括表面活性剂，诸如已知的肺部表面活性剂（例如，ALEC™），其包含磷脂，例如，DPPC（二棕榈酰卵磷脂）和 PG（磷脂酰甘油）的混合物。其它合适的表面活性剂包括，例如，二棕榈酰磷酯酰乙醇胺（DPPE）、二棕榈酰磷脂酰肌醇（DPPI）。

[0084] 添加剂可包括金属硬脂酸盐或其衍生物，例如，硬脂酰富马酸钠或硬脂酰乳酸钠。有利地，其包括金属硬脂酸盐，例如，硬脂酸锌、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠或硬脂酸锂。在一个实施方式中，添加剂材料包括硬脂酸镁，例如植物硬脂酸镁，或任何形式的市售金属硬脂酸盐，其可为植物或动物来源的，并且还可包含其它脂肪酸成分，诸如棕榈酸盐或油酸盐。

[0085] 添加剂可包括或由一种或多种表面活性材料组成。表面活性材料可为能降低其所溶于的液体的表面张力。表面活性材料具体可为在固体状态时具有表面活性的材料，其可为水溶性或水分散性的，例如卵磷脂，尤其是大豆卵磷脂，或基本不溶于水的，例如固体状态脂肪酸，诸如油酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、芥酸、山嵛酸或其衍生物（诸如酯和盐），诸如甘油山嵛酸酯。这些材料的具体例子通常为：卵磷脂、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油以及其它天然和合成的肺表面活性剂的其它例子；月桂酸及其盐，月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁；甘油三酯，，诸如，Dynsan 118 和 Cutina HR；和糖酯。或者可选地，添加剂可为胆固醇。

[0086] 其它可能的添加剂材料包括苯甲酸钠、室温时为固体的氢化油、滑石、二氧化钛、二氧化铝、二氧化硅和淀粉。还可用作添加剂的是成膜剂、脂肪酸及其衍生物以及脂质和类脂质材料。

[0087] 在一个方面，添加剂颗粒由乳糖构成。添加剂颗粒可为乳糖细粉。添加剂乳糖可在制剂组装的多个阶段添加，或者添加剂乳糖可因处理较大的乳糖载体颗粒而形成。所述处理劈开凸起的粗糙处并产生较小的乳糖颗粒，后者重新粘附到较大的载体颗粒上或与组合物的不同组分结合。

[0088] 在声粉末掺合中硬脂酸镁的具体优点是，当通过在不存在硬脂酸镁的实验中测定时，使在用声混合器处理期间制剂温度的升高最小化。在掺合物中存在硬脂酸镁还保持了可接受的掺合物均匀度（通过变差系数测定）和可接受的气溶胶性能（通过气溶胶碰撞分析测定）。在掺合完成后，仍进一步延长掺合时间，甚至在这些延长的处理时间之后所观察到的制剂温度升高仍是可忽略的。在一个方面，添加剂颗粒包括硬脂酸镁。

[0089] 在一个方面，可使用多种不同的添加剂材料。在一个实施方式中，添加剂材料组合包括乳糖细粉和硬脂酸镁。在一个实施方式中，乳糖细粉和硬脂酸镁松散关联。或者可选地，硬脂酸镁被涂在或融合在细乳糖颗粒上。

[0090] 载体颗粒可为任何可接受的惰性赋形剂材料或材料组合。例如，现有技术中常用的载体颗粒可由选自以下的一种或多种材料构成：糖醇、多糖和结晶糖。其它合适的载体包括：无机盐，诸如氯化钠和碳酸钙；有机盐，诸如乳酸钠；和其它有机化合物，诸如多糖和低聚糖。特别是，载体颗粒可以是结晶糖颗粒，例如甘露糖、右旋糖或乳糖。在一个实施方式中，载体颗粒由乳糖构成。这样的赋形剂的合适例子包括 LactoHale 300(Friesl and FoodsDomo)、LactoHale 200(Friesl and FoodsDomo)、LactoHale 100(Friesl and

FoodsDomo)、PrismaLac 40(Meggle)、InhaLac 70(Meggle)。

[0091] 或者可选地，复合载体颗粒可通过将载体材料与添加剂声掺合得到。在一个实施方式中，复合载体颗粒通过以下方式产生：依次将添加剂添加到掺合物中，直到得到载体颗粒的涂层。在一个实施方式中，在用于肺部施用的药物组合物中使用的复合载体颗粒，所述复合颗粒包括用添加剂颗粒层包封的载体颗粒，所述复合颗粒具有大于 63μm 的直径，且其中所述层为在载体颗粒上的 1 个添加剂层，至少 1 个添加剂层，2 个添加剂层，3 个添加剂层，或至少 3 个添加剂层。包含落入本实施方式范围内的颗粒的组合物将容易通过 63μm 筛网回收这些颗粒。

[0092] 或者可选地，复合载体颗粒可通过将载体材料与活性物声掺合得到。在一个实施方式中，复合载体颗粒通过如下方式产生：将活性物依次添加到掺合物中，直到得到载体颗粒的涂层。在一个实施方式中，在用于肺部施用的药物组合物中使用的复合载体颗粒，所述复合颗粒包括用添加剂颗粒层包封的载体颗粒，所述复合颗粒具有大于 63μm 的直径，且其中所述层为在载体颗粒上的 1 个活性物层，至少 1 个活性物层，2 个活性物层，至少两个活性物层，三个活性物层，或至少三个活性物层。包括落入本实施方式范围内的颗粒的组合物将容易经由 63μm 筛网回收这些颗粒。在一个实施方式中，所述层包括交替的活性物层。例如，添加剂 1 被添加剂 2 所涂布，后者又被添加剂 1 所涂布。

[0093] 载体颗粒（如果存在）与活性成分的混合比将取决于所用的吸入器器件的类型、所用的活性颗粒类型和所需剂量。基于活性成分和载体颗粒以及添加剂（如果添加剂存在）的合计重量，载体颗粒可以至少 50％、至少 70％、至少 90％和至少 95％的量存在。

[0094] 湿粒化是如下方法：其中粉末混合物用液体粘合剂聚集形成较大颗粒或粒子。这些粒子通常具有 100μm 至 2000μm 范围内的尺寸分布，并且主要用于压片和胶囊填充。湿粒化通常用于改善用于生产固体极性的混合物的流动、可压缩性和均匀度。在粒化中最广泛使用的赋形剂是微晶纤维素、乳糖和磷酸氢钙。三种主要的湿粒化类型是：(i) 使用行星式混合器的低剪切粒化，(ii) 使用带有叶轮和切碎器的高速混合器的高剪切粒化，和 (iii) 使用流化床干燥器的流化床粒化。

[0095] 这些粒化的乳糖颗粒特别可用于可吸入制剂中，因为它们具有大量药物颗粒可能会停留于其中的劈痕和裂缝。然而，它们需要精密的掺合方法以避免损害其脆弱结构。这意味着迄今为止这些剪切敏感的粒化乳糖颗粒需要在低能水平下进行长时间掺合以保持其物理结构。令人惊奇的是，我们已发现包含粒化乳糖颗粒的掺合物能以短的多的时间实现，同时仍具有可接受的掺合物均匀度（通过变差系数确定）、可接受的气溶胶性能（通过气溶胶碰撞分析确定），并仍保持其物理尺寸（通过显微镜确定和颗粒尺寸分析确定）。

[0096] 在一个实施方式中，声掺合器在制备药物组合物中的应用，其中与用 TRV 掺合器处理的相同起始制剂相比，所述药物组合物具有至少相同或更好的掺合物均匀度、至少相同或更好气溶胶性能，但是其中所得到的掺合物均匀度以 TRV 掺合器所耗费的时间的少于 90％、少于 80％、少于 70％、少于 60％、少于 50％、少于 40％、少于 30％、少于 20％或少于 10％而得到，其中所述组合物为用于治疗呼吸道疾病的可吸入组合物。

[0097] 在一个实施方式中，声掺合器在制备药物组合物中的应用，其中所述药物组合物与用 Diosna 处理的相同起始制剂相比具有至少相同或更好掺合物均匀度、至少相同或更好气溶胶性能，但其中所得到的掺合物均匀度以 Diosna 所耗费的时间的少于 90％、少于

80％、少于70％、少于60％、少于50％、少于40％、少于30％、少于20％或少于10％而得到，其中所述组合物为用于治疗呼吸道疾病的可吸入组合物。

[0098] 或者可选地，复合载体颗粒可通过将活性材料声掺合到载体颗粒上而得到。在一个实施方式中，可使用第一活性材料／第二活性材料／第一活性材料的交替层来涂布载体颗粒。

[0099] 在一个实施方式中，复合载体颗粒可通过如下方式产生：将添加剂依次添加到掺合物中，直到得到载体颗粒的均匀涂层。在一个实施方式中，在用于肺部施用的药物组合物中使用的复合颗粒，所述复合颗粒包括被添加剂颗粒层包封的载体颗粒，所述复合载体颗粒具有多于50μm的直径，且其中所述层为在活性颗粒上的1个添加剂层，在一个实施方式中，至少1个添加剂层，在一个实施方式中，2个添加剂层，在一个实施方式中，3个添加剂层，或在一个实施方式中，至少3个添加剂层。

[0100] 替代性实施方式提供了一种用于药物组合物中的活性成分、一种用于吸入的药物组合物，在一个实施方式中，一种用于干粉吸入器的粉末。在一个实施方式中，活性成分可在用于加压定量吸入器(pMDI)的药物组合物中使用。

[0101] 在本发明的另一个实施方式中，根据本发明的粉末可使用主动(active)或被动(passive)器件施用。在本发明的一个实施方式中，吸入器器件是主动器件，其中使用压缩气体源或替代性能量源。合适的主动器件的例子包括Aspirair™(Vectura)、Microdose™和Nektar Therapeutics制造的主动吸入器器件(被美国专利No.6,257,233所涵盖)。

[0102] 在替代性实施方式中，吸入器器件为被动器件，其中患者的呼吸是气体的唯一来源，其在器件中提供了动力。“被动”干粉吸入器器件的例子包括Rotahaler™和Diskhaler™(GlaxoSmithKline)以及Turbohaler™(AstraZeneca)、Monohaler™(Miat)、GyroHaler™(Vectura)和Novolizer™(Viatris GmbH)。

[0103] 剂量规模可从毫克变化到微克，这取决于活性成分、递送器件和待治疗疾病。合适地，剂量克在1ng到50mg活性成分范围内，在一个实施方式中，10mg至20mg，且在一个实施方式中，100μg至10mg。本领域技术人员将意识到活性物剂量将取决于活性药物成分的特性，因此需要如下剂量：1mg至10mg，在一个实施方式中2mg至8mg，在一个实施方式中3mg至7mg，且在一个实施方式中，4mg至5mg。或者可选地，需要5mg至15mg的剂量，6mg至14mg的剂量，在一个实施方式中，7mg至13mg，且在一个实施方式中，8mg至12mg。或者可选地，需要10mg至20mg的剂量，在一个实施方式中，12mg至18mg，在一个实施方式中，14mg至16mg，且在一个实施方式中，14.5mg至15.5mg。或者可选地，需要20mg至25mg的剂量，更优选在一个实施方式中，21mg至24mg，在一个实施方式中，22mg至23mg，且在一个实施方式中，22.5mg。上面所指的剂量是标称剂量(nominal dose)。这些量不应与所制备的药物组合物的总量混淆。

[0104] 在本文中提到剂量时通常是提及计量量(MD)(或标称量(ND)，这两个术语可互换使用)。MD是泡囊或胶囊或制剂容纳容器中的活性药物成分的量。

[0105] 喷射量(ED)或递送量(DD)(这两个术语可互换使用)是在促动后从器件喷出的活性药剂的总质量。其不包括留在器件内或外表面上的或留在计量系统(例如，胶囊或泡囊)中的材料。ED通过如下方式测量：在通常被鉴定为剂量均匀性采样设备(DUSA)中收集从器件喷出的总质量，并通过已确认的定量湿化学分析将其回收(可使用比重分析法，

但其不太精确）.

[0106] 细颗粒量（FPD）是在促动后从器件喷出的活性试剂的总质量，其以小于确定限度的空气动力学颗粒尺寸存在。该限度通常采用5μmMMAD，如果没有明确说明为其它限度，诸如3μm，2μm或1μm等。

[0107] 细颗粒分数（FPF）通常如下定义：将FPD（其为<5μm MMAD的量）除以递送量（DD）（其为离开器件的量）。FPF以百分数表达。在这里，DD的FPF被称为FPF（DD），并计算为FPF（DD）＝（FPD/DD）x 100％。

[0108] 细颗粒分数（FPF）也可如下定义：FPD除以计量量（MD）（其是泡囊或胶囊中的量），并且以百分数表达。在这里，MD的FPF被称为FPF（MD），并且可计算为FPF（MD）＝（FPD/MD）x 100％。

[0109] 根据本发明的一个实施方式，提供了一种容纳一定剂量的根据本发明制成的活性成分的容器。所述容器可为胶囊或泡囊，或箔泡囊。

[0110] 根据本发明的活性成分（合适地为粉末形式）可被预先计量。粉末可被保存在箔泡囊中，后者提供了化学和物理保护，同时不会对整体性能有害。事实上，由此包装的制剂在长时间内倾向于稳定，这是有益的，尤其从商业和经济的角度来看。

[0111] 在一个实施方式中，根据本发明的组合物被容纳在包含单剂量粉末的容器中内含物可使用前述器件之一分配。也可使用存储器件。

[0112] 本发明还涉及一种活性成分的声处理方法，所述方法包括在不存在其它粉末材料情况下将活性成分提交振动处理，任选地随后将活性成分与其它药剂组合，诸如其它活性成分、赋形剂或添加剂，并且随后将活性成分包装到容器或药物递送器件中。

[0113] 所述成分可与药物组合物的其它组分组合，诸如活性成分或赋形剂。在一个方面，这样的其它组分也可在不存在其它粉末材料的情况下经历压缩和剪切力。

[0114] 在本发明的一个实施方式中，提供了一种组合物，在一个实施方式中，一种药物组合物，其包括通过本发明方法制成的活性成分与其它成分（诸如添加剂、载体和/或调味剂或其它赋形剂）的组合。

[0115] 声混合器在制剂掺合物方面的使用提供了许多明显优点。首先，在混合室中不存在搅拌桨叶或叶轮使得掺合物中脆弱结构的解构最小化了。与桨叶和叶轮所产生的局部混合不同，声混合器在整个混合室中提供了均匀的剪切域。声混合器的使用在混合室中避免了“死区”，在所述“死区”中不会发生有效混合。当试图获得均匀掺合物时，这是特别重要的。声混合室可用作运输容器。其提供了如下益处：在一个位置进行混合过程并将整体掺合物运输到全新位置，其中，例如，粉末填充管线可位于不同国家。当掺合物必须填充入胶囊或泡囊中时，此益处特别有用，因为在泡囊/胶囊填充过程器件可采用间歇搅拌。这种简写搅拌避免了诸如因粉末掺合物中的“鼠洞”导致的料斗堵塞的问题。术语“鼠洞”描述了如下现象：其中粉末颗粒形成了暂时性的桥，从而将桥上方的制剂保持在原地，同时桥下方的制剂坍塌产生制剂空腔。在制备粉末掺合物中的关键性技术挑战这一是无法从实验室规模迁移至工业规模。由于与实验室规模相关的颗粒物质不能平移到工业规模设置，遇到了此障碍。由于与规模应用无关的在整个混合室内均匀的剪切域，规模扩大程序更简单了。最后，声混合器的最明显的益处是与传统转鼓（Turbula）或转笼（Tumble）混合器相比更短的掺合时间。

[0116] 在一个实施方式中，公开了一种药物组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：其中将可吸入药物活性材料与赋形剂材料声混合，其中所述声频率操作范围为 5Hz 至约 1,000Hz，时间为至少 2 分钟直到达到小于 5％的变差系数，且其中所述包含经掺合的药物组合物的声掺合容器可随后被连接到自动填充设备。优选地，其中所述赋形剂材料包括乳糖。

[0117] 可用于要进行声混合处理的制剂中的药物包括以下：

[0118] 支气管扩张药类（例如，β 2- 拮抗剂班布特罗、比托特罗、溴沙特罗、卡莫特罗、克伦特罗、非诺特罗、福莫特罗、茚达特罗、左沙丁胺醇、异丙喘宁、奥西那林、吡库特罗、吡布特罗、异丙喹喘宁、茶丙喘宁、利米特罗、舒喘宁、沙美特罗、间羟舒喘宁、维兰特罗等）；

[0119] 抗毒蕈碱药类（例如，异丙托铵、异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵和格隆铵）；

[0120] 抗生素和抗菌剂类（例如，包括 β - 内酰胺类、氟喹诺酮类、酮内酯类、大环内酯类、磺胺类和四环素类、阿柔比星、阿莫西林、两性霉素、阿奇霉素、氨曲南氯己定、克拉霉素、克林霉素、甲磺酸粘菌素、放线菌素、地红霉素、多利培南、红霉素、镰孢真菌素、正大霉素、甲硝唑、莫匹罗星、游霉素、新霉素、制霉菌素、竹桃霉素、潘他米丁、匹马菌素、丙磺舒、罗红霉素、磺胺嘧啶和三氯生）；

[0121] 抗感染剂类（例如，抗病毒剂类（包括核苷和非核苷逆转录抑制剂核蛋白酶抑制剂），包括阿昔洛韦、阿德福韦、金刚胺、西多福韦、依法韦伦、无环鸟苷、膦甲酸、更昔洛韦、疱疹净、印地那韦、异丙肌苷、拉米夫定、那非那韦、奈韦拉平、奥塞米韦、帕利珠单抗、喷西洛韦、普来可那立、病毒唑、金刚乙胺、利托那韦、ruprintrivir、沙奎那韦、司他夫定、缬昔洛韦、扎西他宾、扎那米为、齐多呋定和干扰素类）；

[0122] 氨基糖苷类（例如，托普霉素；抗真菌剂类例如两性霉素、卡泊芬净、克霉唑、硝酸益康唑、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、霉康唑、制军霉素、特比萘芬和伏立康唑；抗结核药剂，例如卷曲霉素、环丙沙星、乙胺丁醇、美罗培南、哌拉西林、利福平和万古霉素；β - 内酰胺类，包括头孢唑林、头孢美唑、头孢哌酮、头孢西丁、头孢乙腈、头孢氨苄、头孢甘酸和头孢噻啶；头孢菌素类，包括头孢菌素 C 和头孢噻吩；头霉素类，诸如头霉素 A、头霉素 B、头霉素 C、头孢匹林和头孢拉定）；

[0123] 抑麻风菌药类（例如，氯苯吩嗪；青霉素类，包括阿莫西林、氨比西林、戊青霉素、叠氮西林、苄青霉素、羧苄青霉素、卡非西林、卡印西林、氯甲西林、邻氯青霉素、环青霉素、双氯青霉素、联苯青霉素、青霉素 K、海他西林、美坦西林、甲氧苯青霉素、乙氧萘青霉素、青霉素 F、青霉素 N、青霉素 O、青霉素 S 和青霉素 V；奎诺酮类，包括环丙沙星、克林沙星、二氟沙星、格雷沙星、诺氟沙星、氧氟沙星和替马沙星）；四环素类，包括强力霉素和土霉素；

[0124] 其它抗感染药类，例如利奈唑胺、甲氧苄啶和磺胺甲恶唑。

[0125] 非甾体抗炎剂类（例如，醋氯芬酸、醋氨酚、阿明洛芬、氨基苯酰基苯乙酸、氨丙吡酮、阿米曲林、阿司匹林、苯恶洛芬、溴芬酸、丁苯羟酸、卡洛芬、塞来考昔、胆碱、辛可芬、桂美辛、氯美辛、clopriac、双氯芬酸、双氯芬酸钠、双氯尼酸、乙柳酰胺、依托度酸、艾托考昔、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、吲哚洛芬、酮洛芬、酮咯酸、氯索洛芬、马泼尼酮、甲氯灭酸 (meclofenamate)、甲灭酸、美洛昔康、萘布美酮、萘普生、尼美舒利、帕瑞考昔、苯基丁氮酮、吡洛昔康、吡咯芬、罗非考昔、水杨酸盐、舒林酸盐、噻洛芬酸、托灭酸盐、托美汀和伐地考昔）；其它抗炎药剂（例如，β - 细胞抑制剂、p38MAP 激酶抑制剂（特别是 ADS115398）

和 TNF 抑制剂）；

[0126] PDE4 抑制剂（例如，西洛司特、依他唑酯、咯利普兰、oglemilast、罗氟司特、ONO 6126、托拉芬群和扎达维林）；喹唑烷酮（例如，硝喹宗和硝喹宗类似物；黄嘌呤衍生物，诸如登布茶碱和阿罗茶碱；四氢嘧啶酮类，诸如阿替喹兰；和氨基甲酸肟类诸如非明司特）；

[0127] 类固醇类（例如，阿氯米松、倍氯米松、二丙酸倍氯米松、β－倍他米松、布地缩松、布替可特、环索奈德、氯倍他索、地夫可特、双氟米松、去氧米松、地塞米松、氟氢可的松、氟尼缩松、氟新诺龙、氟美龙（fluorometholone）、氟替卡松、丙酸氟替卡松、氢化可的松、甲强龙、莫米松、癸酸南诺龙、硫酸新霉素、泼尼松龙、双甲丙酰龙、罗氟奈德、去炎松和丙炎松）；基体金属蛋白酶抑制剂（例如，adamalysins、serralysins 和虾红素）；

[0128] 上皮细胞钠通道（ENaC）抑制剂（例如，P-680 和 Denufosol）

[0129] CFTR 增效剂（例如，例如 VX-809）；

[0130] 甲基黄嘌呤（例如，咖啡因、可可碱和茶碱）；

[0131] 用于囊性纤维化控制的药物（例如，铜绿假单胞菌感染疫苗（例如，Aerugen™）、α-1-抗胰蛋白酶（antitripsin）、阿米卡星、头孢拉定、地纽福索、耐久霉素、谷光甘肽、甘露醇和托普霉素）。

[0132] 本发明还涉及一种能使用上述方法得到的或使用上述方法得到的活性成分。

[0133] 本发明还涉及一种吸入器器件，其包括能使用上述方法得到的或使用上述方法得到的活性成分或者在必要时已被进一步处理为药学可接受形式的活性成分。

[0134] 本发明还涉及诸如泡囊或胶囊的容器，其包括一定剂量的能使用上述方法得到的或使用上述方法得到的活性成分或者在必要时已被进一步处理为药学可接受形式的活性成分。

[0135] 应理解本文所述的具体实施方式通过举例说明的方式显示，并且不是作为对发明的闲置。本发明的关键特征可用于多个实施方式中二不会背离本发明的范围。本领域技术人员将会意识到，或者能使用不超过惯常的研究而确定本文所述具体程序的许多等同范围。这样的等同范围视为在本发明的范围内，并且被权利要求所覆盖。说明书中提到的所有公开出版物和专利申请都显示维本领域技术人员所应具有的水平。所有公开出版物和专利申请都通过引用并入本文，其程度如同每篇单独的公开出版物和专利申请被具体和独立指明通过引用并入一样。当措辞“一个”或“一种”与术语“包括／包含／含有”在权利要求和／或说明书中联合使用时可以表示“一／一个／一种”，但其也等同于“一个（种）或多个（种）”、“至少一个（种）”和“一个（种）或多于一个（种）”的含义。术语“或”在权利要求中的使用用于表示“和／或”，除非另外明确表明仅指代供二选一者（alternatives）或者供二选一者（alternatives）相互排他，尽管公开内容支持如下定义：该定义涉及仅为“二选一”和“和／或”。在本申请通篇中，术语“约”用于表示数值包括测量、用于确定该值的方法或存在于受试者之间存在的区别的固有误差。

[0136] 当在本说明书和权利要求书中使用时，措辞＂包括（comprising）＂（以及包括（comprising）的任何形式，诸如＂comprise＂和＂comprises＂）、＂具有（having）＂（和具有（having）的任何形式，诸如＂have＂和＂has＂）、＂含有（including）＂（和含有（including）的任何形式，诸如＂include＂和＂includes＂）或＂包含＂（和包含（containing）的任何形式，诸如＂contains＂和＂contain＂）是包括性的或开放式的，并且不排除其它未述及的要素

或方法步骤。

[0137] 如本文所用的术语“或其组合“是指在该术语之前列出的项目的所有排列和组合。例如，"A、B、C 或其组合”意图包括以下中的至少一种 :A、B、C、AB、AC、BC 或 ABC，以及如果在特定背景下顺序很重要的话，还有 BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC 或 CAB。从该例子开始，还明确包含一个或多个项目或术语的重复，诸如 BB、AAA、BBC、AAABCCCC、CBBAAA、CABABB 等。本领域技术人员将理解通常在任何组合中均对项目或术语的数量没有闲置，除非明确与背景相反。

[0138] 本文所公开和要求的所有组合物和 / 或方法可被得到和执行而无需根据本发明的过多实验。尽管本发明的组合物和方法已通过优选实施方式描述，本领域技术人员应明显了解可对本文所述的组合物和 / 或方法以及方法步骤或方法步骤的顺序应用变化而不会背离本发明的概念、精神和范围。对本领域技术人员来说明显可知的所有类似替代和修改都被视为在所附权利要求所定义的本发明的精神、范围和概念中。

[0139] 尽管本发明的某些实施方式在上文中详细描述，本发明的范围不应被视为手这种公开的闲置，并且可进行修改而不背离如实施例和权利要求所证实的本发明的精神。

[0140] 本发明通过下文所列实验数据的方式进行举例说明，它们不是对本发明的限制。

附图说明

[0141] 图 1 显示了 100g LH200 与 300mg 品红调色剂的掺合物的温度升高。参见实施例 3。

[0142] 图 2 显示了混合强度和时间对于实现掺合物均匀度之间的关系。参见实施例 4

[0143] 图 3 显示了在用 Diosna 处理之后 Prismalac 355 至 600 掺合物的体积分布。D_{10}85.63μm，D_{50}153.7μm，和 D_{90}216.2μm。参见表 7。

[0144] 图 4 显示了在处理之前 355 至 600 掺合物的体积分布。D_{10}454.2μm，D_{50}570.7μm，和 D_{90}684μm。

[0145] 图 5 显示了在用 LabRAM 处理之后 Prismalac 355 至 600 掺合物的体积分布。D_{10}500.6μm，D_{50}551.1μm 和 D_{90}776.0μm。

[0146] 图 6 显示了在 LabRAM 处理之后的 Prismalac 355 至 600 颗粒，显示了与乳糖晶体的完整连接结构。

[0147] 图 7 显示了包含出口的粉末调理元件，其可包含过滤器以确保没有微米化 API 排到大气中。

[0148] 实施例

[0149] 现在将参考实施例和附图解释本发明的所选实施方式。对本领域技术人员来说由本公开内容明显可见以下实施方式的描述仅用于说明，并非用于限制如所附权利要求及其等同范围所定义的发明的目的。

[0150] 实施例 1

[0151] 多种等级和筛分粒度级的乳糖使用 WAB 转鼓混合机进行转鼓混合，加入一部分品红调色剂 (Hewlett Packard，从激光打印盒提取)，以允许进行混合能力的视觉评价。

[0152] 1.1. 将 Sorbalac 400(100g) 与 500mg 品红调色剂在转鼓混合机 (turbula) 中以 30rpm 混合 2 分钟。视觉检查测定制剂未混合。在制剂中仍有品红、白色和各种色调的粉色

的明显区域。

[0153] 1.2. 将 Sorbalac 400(100g) 与 500mg 品红调色剂在转鼓混合机以 90rpm 混合 10 分钟。视觉检查测定制剂未混合。内部组分显示了一些混合、壁沉积，并且明显不均匀。

[0154] 1.3. 将 LactoHale 230(100g) 与 500mg 品红调色剂在转鼓混合机中以 30rpm 混合 2 分钟。视觉检查测定制剂未混合。

[0155] 1.4. 将 LactoHale 230(100g) 与 500mg 品红调色剂在转鼓混合机中以 90rpm 混合 10 分钟。视觉检查测定制剂未混合。内部组分显示了一些混合、壁沉积，并且明显不均匀。

[0156] 1.5. 将尺寸在 63 至 90μm 范围内的 LactoHale 200(100g) 与 500mg 品红调色剂在转鼓混合机中以 30rpm 混合 2 分钟。视觉检查测定制剂良好混合。

[0157] 1.6. 将尺寸在 90 至 150μm 范围内的 LactoHale 200(100g) 与 500mg 品红调色剂在转鼓混合机中以 30rpm 混合 2 分钟。视觉检查测定制剂良好混合。

[0158] 1.7. 将尺寸在 150 至 212μm 范围内的 LactoHale 200(100g) 与 500mg 品红调色剂在转鼓混合机中以 30rpm 混合 2 分钟。视觉检查测定制剂良好混合。

[0159] 以上结果证明较细等级的乳糖（即，Sorbalac 400 和 LactoHale230）不与调色机混合。

[0160] 为了与包含 API 的实验进行比较，对实验中所用的 Hewlett Packard 品红调色剂进行颗粒尺寸分析。表 1 中的数据确定了该品红调色剂适合用作代表性的可吸入成分，即，$D_0 \leqslant 6\mu m$，$D_{50} \leqslant 7\mu m$ 和 $D_{90} \leqslant 10\mu m$。品红调色剂的施用决不是意图施用给人或动物受试者。

[0161] 表 1：Hewlett Packard 品红调色剂（从激光打印盒中提取）的 Malvern Morphologi G3 的颗粒尺寸分析

[0162]

	数量分布			体积分布		
	D_{10}	D_{50}	D_{90}	D_{10}	D_{50}	D_{90}
平均	4.35	5.88	7.72	5.094	6.748	8.604
SD	0.08	0.08	0.02	0.060	0.041	0.112
%RSD	1.93	1.43	0.27	1.17	0.600	1.296

[0163] 实施例 2

[0164] 2.1. 将 100g 乳糖 (Sorbalac 400) 与 500mg 品红打印机调色剂 (Hewlett Packard，从激光打印盒提取）在玻璃罐中混合，并夹入 LabRAM(Resodyn) 中。共振点测定为根据罐尺寸、形状和粉末载荷变化。初始共振于 61Hz 实现。LabRAM 设为“自动”模式以检测和维持罐与粉末的共振。其被测定为 60.67Hz。将强度从 15％升高到 45％，这导致加速度从 6G 升高到 50G（大体为混合功率的一半）。其计时 2 分钟并停止。视觉检查粉末，并发现与上面提到的制剂 1.1 相比已良好混合。

[0165] 2.2. 将 100g 乳糖 (Sorbalac 400) 与 500mg 品红打印机调色剂 (Hewlett Packard，从激光打印盒提取）在玻璃罐中混合并夹入 LabRAM(Resodyn) 中，在以下条件下使用与上述 2.1 相同的方法发现共振点。于 60.64Hz 达到共振，强度设为 45％，加速度为 50G（大体为混合功率的一半）。其计时 10 分钟并停止。视觉检查粉末，并发现与上面提到

的制剂 1.2 相比已良好混合。

[0166] 实施例 3

[0167] 将 100g 筛分为 90 至 125μm 的乳糖 (LactoHale 200) 与 500mg 品红打印机调色剂 (Hewlett Packard,从激光打印盒提取) 混合。将 RS206-3738 温度探针通过罐盖插入到粉末中。处理条件如下 :60.35Hz,45%强度,31G 加速度。每分钟记录粉末中的温度并报告在图 1 和下表 2 中 :

[0168] 表 2 :0 至 30 分钟声混合之后制剂中的温度增量

[0169]

时间 (分钟)	温度 (℃)	时间 (分钟)	温度 (℃)
0	20.3	16	28.5
1	20.5*	17	28.8
2	21.1	18	19.1
3	21.8	19	29.5
4	22.6	20	29.7
5	23.2	21	30.3
6	23.8	22	30.4
7	24.5	23	30.6
8	25.0	24	30.8
9	25.5	25	31.1
10	26.0	26	31.3
11	26.5	27	31.5
12	27.0	28	31.7
13	27.3	29	31.9
14	27.7	30	32.1
15	28.1	--	--

[0170] *如视觉检查所测定的,粉末和调色剂良好混合。在 30 分钟处理之后,制剂温度升高为 11.8℃。为进行比较,市售的高剪切混合器中相同制剂的温度增量如下 :

[0171] 表 3 :市售高剪切混合器 (TRV,GEA 制造) 的温度增量

[0172]

速度 (rpm)	冷却	时间 (分钟)	温度 (℃)	时间 (分钟)	温度 (℃)
800	否	0	19.9	20	45.8
800	是	0	18.5	20	26.5
1000	否	0	23.9	20	61.6
1000	是	0	17.5	20	31.4
1500	否	0	25.0	17**	88.8
1500	是	0	16.7	20	43.5

[0173] 在用LabRAM处理30分钟之后11.8℃的温度升高可比得上在连接有冷却单元的市售高速混合器(TRV)上进行的中等处理速度(1000rpm)。

[0174] 对于温度增量,值得注意的是使用共振声混合器(LabRAM)掺合30分钟相当于在TRV上掺合20分钟。这证实了共振声混合器(LabRAM)长时间处理而不会因温度升高而经历副作用的能力。

[0175] ** 由于温度迅速升高,温度升高测试在17分钟时早期进行。

[0176] 实施例4

[0177] 进行实验以确定使用LabRAM需要多长时间得到均匀掺合物。将乳糖(LH200,含有12%细粉)提及到品红调色剂(Hewlett Packard,从激光打印盒提取)中。将RS 206-3738温度探针通过罐盖插入粉末中。对每个掺合物设定60.52Hz的频率。通过视觉检查确定制剂掺合物的均匀性。对于所有实验,均匀的粉色代表均匀掺合物。

[0178] 表4:混合强度与加速度之间关系的调查

[0179]

掺合物编号	乳糖 (g)	调色剂 (g)	强度 (%功率)	加速度 (G)	时间 (分 秒)	起始 (℃)	结束 (℃)
1	100.32	0.5169	15	16	8'11"	18.2	19.0
2	100.18	0.5031	25	26	4'41"	18.0	18.6
3	100.25	0.5058	34	36	3'40"	19.9	20.4
4	100.25	0.5149	45	46	1'55"	20.3	20.6
5	100.26	0.5057	55	56	1'10"	20.2	20.5
6	100.39	0.5007	65	66	0'36"	19.4	19.7
7	100.31	0.5000	75	76	0'14"	19.6	19.8
8	100.08	0.5028	85	86	0'10"	19.3	19.4
9	100.11	0.5021	95	95	0'10"	19.6	19.7

[0180] 实施例5

[0181] 使用LabRAM进行以下实验以得到均匀掺合物。将乳糖(LH200,含有12%细粉)添加到品红调色剂(Hewlett Packard,从激光打印盒提取)中。将RS 206-3738温度探针通过罐盖插入到粉末中。对于每个掺合物,设定60.52Hz频率,45%强度,44G加速度,和10分钟掺合时间。

[0182] 表 5 :显示随着硬脂酸镁含量升高的掺合物温度下降的数据

[0183]

掺合物编号	乳糖 (g)	MgSt (g)	起始 (℃)	结束 (℃)	温度升高 (℃)
1	95.00	5.0020	17.0	20.4	3.4
2	95.99	4.0084	17.2	20.6	3.4
3	97.00	3.0015	17.4	20.7	3.3
4	98.00	2.0028	17.6	22.6	5.0
5	99.00	1.0057	17.6	23.0	5.4
6	99.51	0.4753	17.6	23.3	5.7

[0184] 通过视觉检查确定所有掺合物良好混合。值得注意的是,包含较高硬脂酸镁含量的制剂显示较少的处理温度升高。当与对照制剂(不含硬脂酸镁)相比时这点尤其值得注意,其中所述对照制剂由 100g 筛分为 90 至 125μm 并与 500mg 品红打印机调色剂 (Hewlett Packard,从激光打印盒提取)混合的乳糖 (LactoHale 200) 组成。处理条件如下 :60.35Hz,45%强度和 31G 加速度。初始掺合物温度为 20.3℃,在 10 分钟时的最终掺合物温度为 26.0℃,从而得到 5.7℃的温度升高。

[0185] 实施例 6

[0186] 使用 LabRAM 进行以下实验以调查所述掺合方法在使用不同筛分等级的乳糖 (LH200) 时的功效。将品红调色剂 (Hewlett Packard,从激光打印盒提取)添加到制剂中。对于每个掺合物设定 60.45Hz 频率,45%强度,和 2 分钟掺合时间。

[0187] 表 6 :声掺合制剂中所用的筛分等级变化的调查

[0188]

掺合物编号 (筛)	乳糖 (g)	MgSt (g)	调色剂 (g)	加速度 (G)	结果
1 0-63 μm	95.00	5.0020	0.4937	48	良好混合
2 63-90 μm	95.99	4.0084	0.5091	41	良好混合
3 90-125 μm	97.00	3.0015	0.5150	37	良好混合
4 125-150 μm	98.00	2.0028	0.5129	36	良好混合
5 150-212 μm	99.00	1.0057	0.4977	34	良好混合

[0189] 通过视觉检查测定所有掺合物在 1 分钟内显示均匀。在用相同质量频率和强度处理时,不同粒度等级的 LH200 导致不同的加速度值。

[0190] 实施例 7

[0191] 在 Diosna 混合器中处理湿聚集的乳糖 (Prismalac,355 至 600μm) 导致粒径的明

显减小，显示一些乳糖的等级对剪切力敏感。

[0192] 在剪切力敏感的粉末上进行声混合效果的调查。将 101.23g Prismalac(355 至 600μm) 在 LabRAM 声混合器中在以下条件下处理：45％强度，60.73Hz，42G 加速度，10 分钟。

[0193] 视觉检查显示粉末聚集体看起来未被破坏。

[0194] 表 7：未处理 Prismalac(355 至 600μm)、Diosna 处理 Prismalac(355 至 600μm) 和 LabRAM 处理 Prismalac(355 至 600μm) 的体积分布

[0195]

	未处理	Diosna 处理	LabRAM 处理
体积分布(μm)			
最小	12.50	12.43	12.43
最大	777.33	279.15	786.51
D_{10}	454.2	85.63	500.6
D_{50}	570.7	153.7	551.1
D_{90}	684.0	216.2	776.0

[0196] LabRAM 处理 Prismalac(355 至 600μm) 的颗粒尺寸分布与未处理测量的非常匹配。相反 Diosna 处理材料显示较小的颗粒尺寸范围。LabRAM 处理材料的形态学 G3 图像(图 6) 显示聚集结构未被破坏。这些结果证实有可能使用声混合器处理剪切敏感粉末而不会对剪切敏感颗粒的颗粒尺寸分布有负面影响。

[0197] 实施例 8

[0198] 本文所公开的实施例证实了转鼓混合机不会充分处理某些类型的乳糖，尤其是 Lactohale 230(d_{10} = 1.4μm，d_{50} = 8.5μm，d_{90} = 24μm)。

[0199] 在将两批含有品红打印机调色剂 (Hewlett Packard，从激光打印盒提取) (0.5181g 和 0.5101g) 的 Lactohale 230(80.05g 和 80.17g) 置于玻璃罐中并夹入 LabRAM(Resodyn) 中。频率设为 60.67Hz。强度设为 45％。

[0200] 样品以 47G 的加速度处理 2 分钟和 10 分钟。

[0201] 将粘结的粉末进行视觉检查并发现已在 2 分钟内良好混合，并且在更长的混合时间（例如，至多 10 分钟）未发生离析。

[0202] 实施例 9

[0203] 将多批 Lactohale 300 与品红打印机调色剂 (Hewlett Packard，从激光打印盒提取）混合并使用转鼓混合机或 LabRAM(Resodyn) 使用以下程序掺合：

[0204] 1. 转鼓混合机，2 分钟，30rpm。

[0205] 2. 转鼓混合机，10 分钟，90rpm。

[0206] 3a. LabRAM，2 分钟，45％强度，60。68Hz，51G。

[0207] 3b. LabRAM，10 分钟，45％强度，60。68Hz，51G。

[0208] 4. LabRAM，30 分钟，15％强度，60。68Hz，17G。

[0209] 结果：

[0210] 1. 未混合

[0211] 2. 一些内部混合，未混合乳糖压紧在壁上

[0212] 3a. 内部材料良好混合，未混合乳糖压紧在罐壁上

[0213] 3b. 内部材料良好混合，未混合乳糖压紧在罐壁上

[0214] 4. 材料良好混合，均匀

[0215] 实施例 10

[0216] 将硬脂酸镁 (MgSt) 通过 45μm 筛并称重到玻璃罐中。将经研磨的阿扑吗啡盐酸盐 (Apo) 和乳糖 (LH200) 分别称重到同一玻璃罐中，并将组分进行声混合。

[0217] 表 8 :包含阿扑吗啡、硬脂酸镁和乳糖的制剂的实验设计

[0218]

掺合物编号	乳糖 (g)	Apo (g)	MgSt (g)	强度 (%功率)	加速度 (G)	频率 (Hz)	时间 (Mins)
1	94.77	4.7513	0.4750	45	47	60.63	10
2	94.77	4.7526	0.4749	15	16	60.63	10

[0219] 结果（成分均匀度）：

[0220] 表 9 :经声混合的包含阿扑吗啡、硬脂酸镁和乳糖的制剂的成分均匀度

[0221]

掺合物编号	平均	SD	% RSD	最小	最大
1	100.72	1.83	1.82	98.61	104.39
2	96.83	19.92	20.57	84.37	148.7

[0222] 上述制剂在不同参数下处理，从而证实了如果对具体粉末组分选择合适的声混合参数，则可得到均匀掺合物。

[0223] 因此，45％强度方法产生了具有可接受的掺合物 (％ RSD ＝ 1.82) 的掺合物，然而 15％强度方法则产生具有不可接受的掺合物均匀度 (％ RSD ＝ 20.57) 的掺合物。

[0224] 20％的成分均匀度能通过如下方式避免 :在声混合期间对掺合物的成分均匀度进行连续监控以确保掺合物不离析。

[0225] 使用 GyroHaler（商标）以 60L/min 检测可接受的掺合物 ("45％强度方法 ") 的气溶胶性能。

[0226] 表 10 :气溶胶性能 ("45％强度方法 ")

[0227]

FSI	注射重量 (mg)	计量剂量 (μg)	递送剂量 (μg)	FPM (< 5 μm)	FPF	质量平衡
1	19.7	951.21	881.18	476.83	54.1	100.1
2	19.6	920.31	850.28	459.80	54.1	96.9
3	19.7	904.90	834.87	463.80	55.6	95.3
平均值	19.7	925.47	955.44	466.81	54.6	97.4
SD	0.1	23.58	23.58	8.9	0.8	2.5
%RSD	0.3	2.5	2.8	1.9	1.5	2.5

[0228] "45%强度方法"可从GyroHaler(商标)吸入器器件产生具有优秀气溶胶性能的可吸入制剂

[0229] 实施例 11

[0230] 乳糖 + 调色剂。LabRAM 操作参数为 60.35Hz 和 45%强度。以 0.8℃的温度增量在 2 分钟内得到了均匀的掺合物。在 30 分钟后,温度升高为 11.8℃。比较而言,当不用冷却夹套以 1500rpm 操作 17 分钟来处理乳糖时,TRV(桨叶混合器)的温度增量为 63.8℃。

[0231] 使用冷却夹套以 1500rpm 操作 20 分钟的 TRV 方法给出了 26.8℃的温度增量。

[0232] 实施例 12

[0233] 将聚集乳糖(最大原料颗粒尺寸 777μm)用 Diosna 以 800rpm 处理 2 分钟。所得颗粒尺寸为 279μm,显示该材料对混合容器中的叶片 / 转子的动作敏感。

[0234] 当该材料在 LabRAM(45%强度和 42G 加速度)上以 60.73Hz 处理 10 分钟时,颗粒尺寸(最大 786μm)未减小,显示该声混合方法适合用于处理易碎的碰撞 / 剪切敏感材料。

[0235] 实施例 13

[0236] 将阿扑吗啡 (4.75%)、硬脂酸镁 (0.475%) 和乳糖 (94.775%) 在 LabRAM(45%强度,60.63Hz,47G,10 分钟)上在一个罐中处理而没有"夹心 (sandwiching)",即,将乳糖投入罐中,然后是阿扑吗啡,然后是硬脂酸镁。夹心 (sandwiched) 掺合物将会,例如,具有乳糖 /API 和硬脂酸镁 / 更多乳糖的层(或以此形式形成的多层)。这给出了 1.82 的成分均匀度% RSD,显示得到了均匀掺合物。空气动力学性能 (FPF = 54.6%,经由 FSI) 优秀,并且能比得上相同材料的标准 Diosna 掺合物。

[0237] 如上制备进一步的掺合物而无需组成部分分层:

[0238] 将丙酸氟替卡松 (0.4%) 和乳糖 (99.6%) 在 LabRAM(45%强度,60.51Hz,46G,10 分钟)上在一个罐内处理而没有成分的夹心。这给出了 4.06 的成分均匀度% RSD,显示得到了均匀掺合物。空气动力学性能 (FPF = 22.81%,经由 FSI) 能比得上相同材料的标准 Diosna 掺合物。

[0239] 将丙酸氟替卡松 (4.0%) 和乳糖 (96%) 在 LabRAM(45%强度,60.51Hz,47G,10 分钟)上在一个罐内处理而没有成分的"夹心"。这给出了 5.35 的成分均匀度% RSD,显示得到了均匀掺合物。空气动力学性能 (FPF = 32.4%,经由 FSI) 能比得上相同材料的标准 Diosna 掺合物。

[0240] 将昔萘酸沙美特罗 (0.5182%) 和乳糖 (99.4188%) 在 LabRAM(45%强度,60.50Hz,47G,10 分钟)上在一个罐内处理而没有成分的"夹心"。这给出了 5.51 的成分均

匀度% RSD，显示得到了均匀掺合物。空气动力学性能 (FPF = 18.38%，经由 FSI) 能比得上相同材料的标准 Diosna 掺合物。

[0241] 实施例 14

[0242] 将阿扑吗啡 (4.75% w/w) 和 LH200(95.25w/w) 的掺合物在声混合器中混合，使用如下条件：强度 45%，加速度 47G，频率 60.63Hz。将该掺合物混合 10 分钟。

[0243] 表 11：成分均匀度

[0244]

	平均	SD	%RSD	最小	最大
45%强度 (无硬脂酸镁)	98.14	2.79	2.85	94.87	104.76

[0245] 使用 GyroHaler（商标）以 60L/min 检测该可接受的掺合物的气溶胶性能。

[0246] 表 12：气溶胶性能

[0247]

	注射重量	计量剂量	递送剂量	FPM <5 Mm	FPF
FSI	(mg)	(μg)	(μg)	(μg)	(%)
1	14.0	783.67	650.45	258.84	39.8
2	20.6	1049.15	915.92	296.08	32.3
3	19.8	992.86	859.63	304.80	35.5
平均	**18.1**	**941.89**	**808.67**	**286.57**	**35.9**
SD	3.6	139.88	139.88	24.41	3.8
%RSD	19.9	14.9	17.3	8.5	10.5

[0248] 该替代性方法仍可从 GyroHaler（商标）吸入器器件产生具有可接受的气溶胶性能的可吸入制剂。当与实施例 10（如上）比较时，硬脂酸镁对于改进气溶胶性能的有益效果是明显可见的，即 54.6% FPF（有硬脂酸镁）和相比较而言的 35.9% FPF（无硬脂酸镁）。

[0249] 实施例 15

[0250] 上面提到的"15%强度方法"的掺合物（实施例 10）进一步经受如下条件：45% 强度，47G 加速度和 60.63Hz 频率，并掺合 10 分钟。

[0251] 表 13：成分均匀度

[0252]

	平均	SD	%RSD	最小	最大
15%初始强度，随后为45%强度(与硬脂酸镁)	100.17	2.19	2.18	97.28	104.72

[0253] 使用 GyroHaler（商标）以 60L/min 测量这种可接受的掺合物（通过成分均匀度测定）的气溶胶性能。

[0254] 表 14：气溶胶性能

[0255]

	注射重量	计量剂量	递送剂量	FPM < 5 μm	FPF
FSI	(mg)	(μg)	(μg)	(μg)	(%)
1	19.70	896.02	831.76	491.71	59.1
2	20.30	885.82	821.56	475.07	57.8
3	19.40	856.11	791.85	434.40	54.9
平均	**19.8**	**879.32**	**815.06**	**467.06**	**57.3**
SD	0.5	20.7	20.7	29.5	2.2
%RSD	2.3	2.4	2.5	6.3	3.8

[0256] 该替代性方法现在可从 GyroHaler（商标）吸入器器件产生具有可接受的气溶胶性能的可吸入制剂，尽管最初从 15％强度声掺合产生了不可接受的结果。

[0257] 该方法还证实了可将共振掺合中断，同时，例如，当得到不可接受的成分均匀度时可选择替代性声混合方法（实施例 10，使用 15％强度的制剂 2）。当完成成分均匀度测试和选择一组新参数之后，可恢复共振掺合。

[0258] 实施例 16

[0259] 大块格隆铵（2.388μm(D_{10})、23.926μm(D_{50}) 和 188.69μm(D_{90})）使用喷射式磨机（AS50 喷射式磨机）微米化（0.942μm(D_{10})、2.534μm(D_{50}) 和 5.817μm(D_{90})）产生 20g 微米化格隆铵粉末。喷射式磨机条件是 5bar 文氏管和 3bar 磨碎压力，进料速率为 2g.min^{-1}。将所得制剂分为两个单独样品。一个样品为对照，其在大气环境条件下置于 120ml 油膏罐中。该样品迅速凝结，且颗粒尺寸分布显示困难。

[0260] 剩余的微米化格隆铵样品使用 LabRAM 通过如下方式调理：于室温（约 22℃）暴露于潮湿条件（60 至 80％相对湿度），同时使用调节元件（condition cell）（图 7）施加低频（约 60Hz）、高强度的声能（10％或 30％强度）。该元件包含冲净系统（purging system），其使用空气泵不断以加湿空气冲刷通过该元件。调理时间不大于 10 分钟。将格隆铵调理样品在大气环境条件下存储于 120mL 油膏罐中。

[0261] 经调理的格隆铵样品使用 Malvern Mastersizer 2000 于调理后 0、24 和 168 小时（1 周）时分析。粒径结果的概述在表 15 中呈现。

[0262] 表 15 :调理后 0、24 和 168 小时的粒径分析

[0263]

样品类型	μm	PSD (调理后 0、24 和 168 小时)		
		0	24	168
LabRAM ® 10%, (60 至 80%相对湿度)	D_{10}	0.902	0.934	0.904
	D_{50}	2.619	2.725	2.601
	D_{90}	5.817	6.119	5.348
LabRAM ® 30%, (60 至 80%相对湿度)	D_{10}	0.902	0.895	0.911
	D_{50}	2.619	2.664	2.592
	D_{90}	5.817	5.981	5.139

[0264] 实施例 17

[0265] 随后可将经调理的格隆铵（使用调理后 0 小时、24 小时或 168 小时者产生）进一步分为子样品。0 小时至 168 小时的数据范围（上面阐述的）证实了在该范围内产生的经调理的格隆铵非常适合用于可吸入制剂。这些经调理的格隆铵的子样品可随后于 45％强度和 60.52Hz 与 1％或 0.5％或 0.1％（最终制剂的 w/w）的硬脂酸镁进行 10 分钟的声掺合。一旦在声混合器中均匀掺合，则可加入乳糖 (98％的 LH200、LH300 或 ML001（最终制剂的 w/w)），并随后于 45％强度和 60.52Hz 进行 10 分钟的声掺合或直到已达到小于 5％的变差系数。

[0266] 或者可选地，掺合物组分格隆铵（优选格隆溴铵）、硬脂酸镁、乳糖和任选的马来酸茚达特罗可被掺合在一起，无需依次添加制剂组成部分。掺合，直到已达到小于 5％的变差系数。

[0267] 一旦对于单一 API 或两种 APIs 而言已达到小于 5％的变差系数，则将均匀掺合物填入粉末容器中，例如，或是羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 胶囊，或是箔泡囊（泡囊带或泡囊包），以用于吸入器器件。

[0268] 药物组合物的稳定性包括上面提到的药物活性材料可在至少 1 个月，优选 6 个月，优选 12 个月，更优选 18 个月或最优选 24 个月的时间内测定其均匀细颗粒分数为至少 30％。

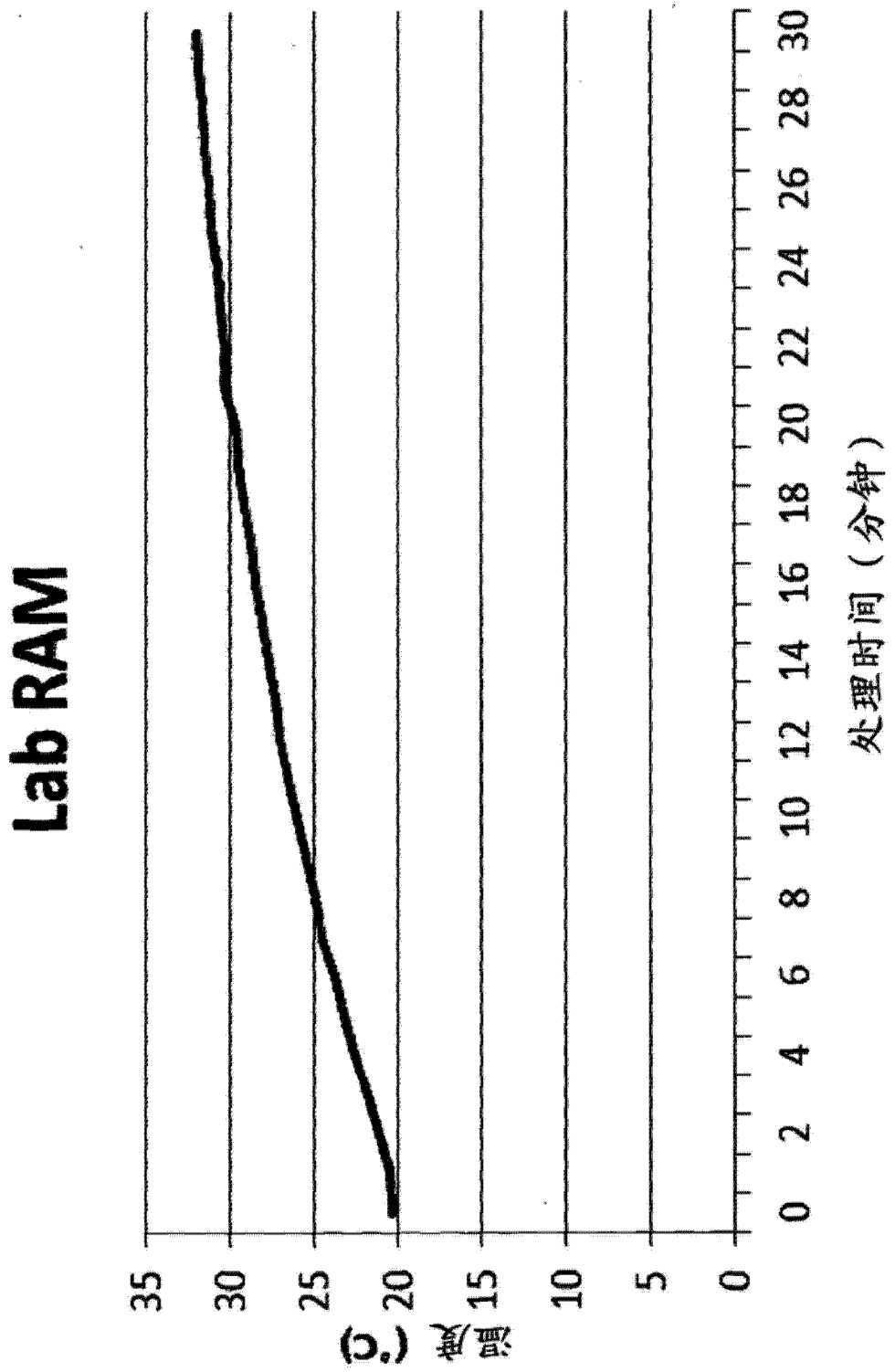

Lab RAM
温度 (°C)
35
30
25
20
15
10
5
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
处理时间（分钟）

图 1

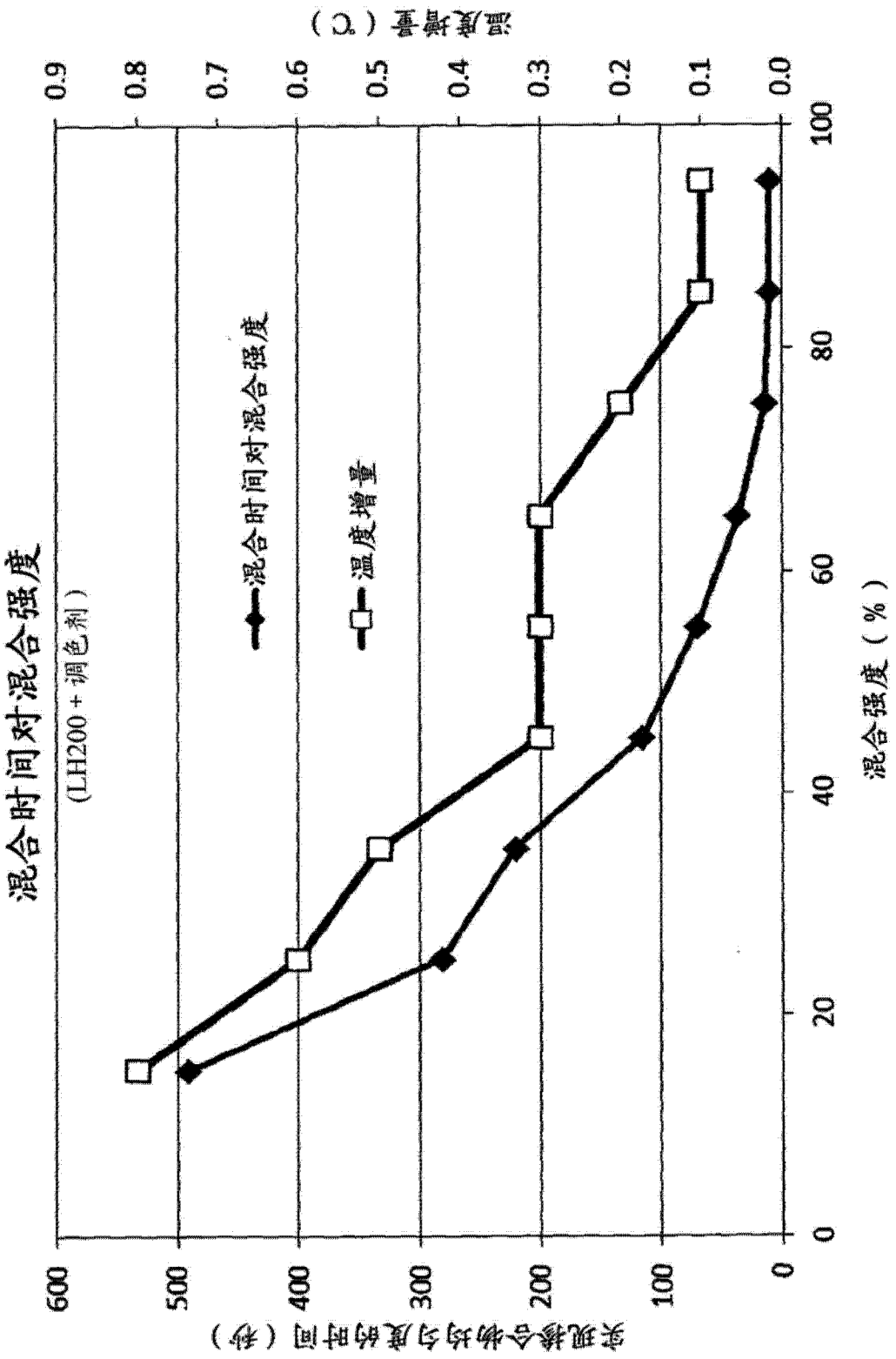

混合时间对混合强度
(LH200 + 调色剂)
混合时间对混合强度
温度增量
实现掺合物均匀度的时间（秒）
混合强度（%）
温度增量（℃）
600
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0

图 2

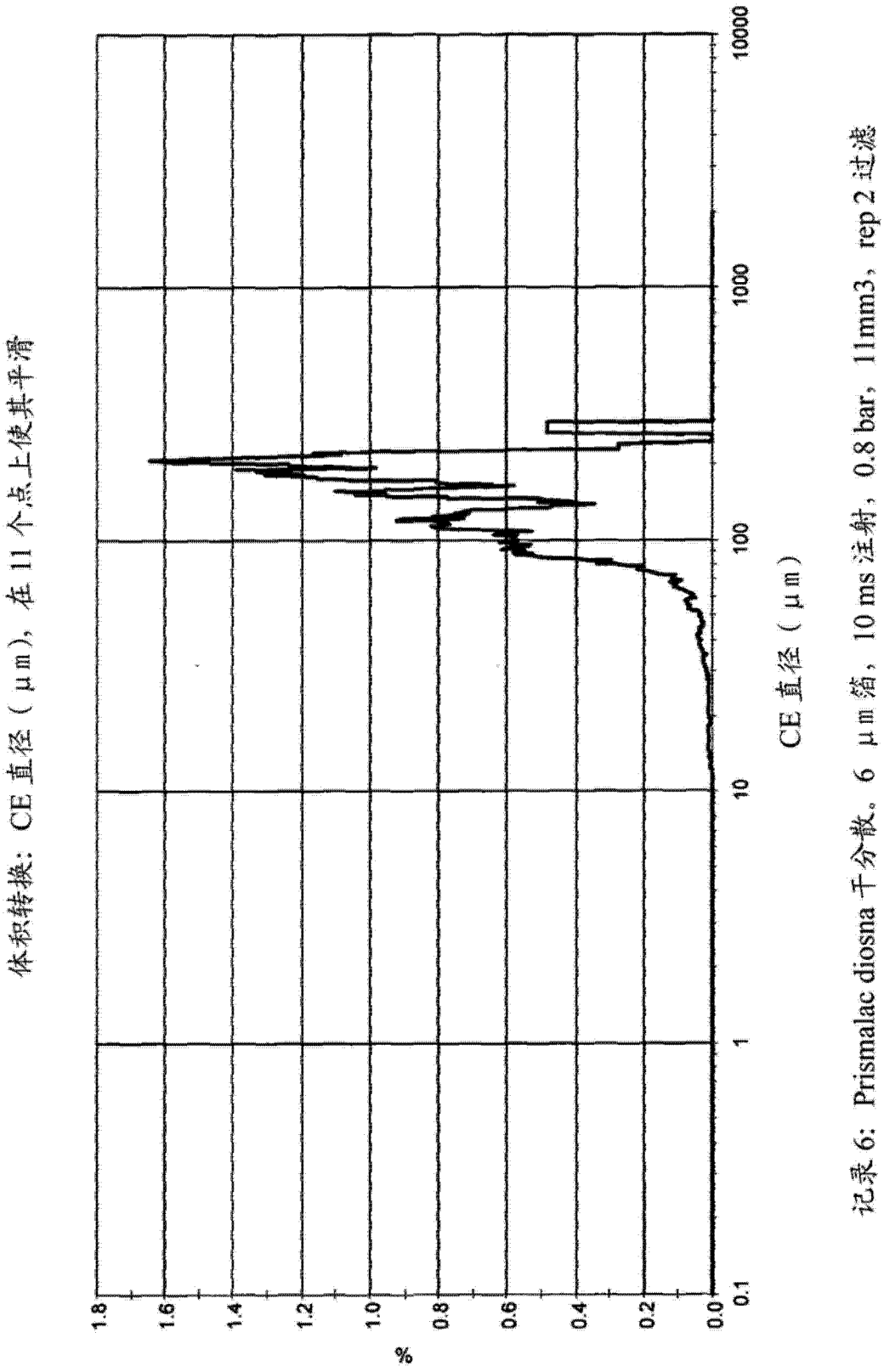

体积转换：CE 直径（μm），在 11 个点上使其平滑
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
%
0.1
1
10
100
1000
10000
CE 直径（μm）
记录 6：Prismalac diosna 干分散。6 μm 箔，10 ms 注射，0.8 bar，11mm3，rep 2 过滤

图 3

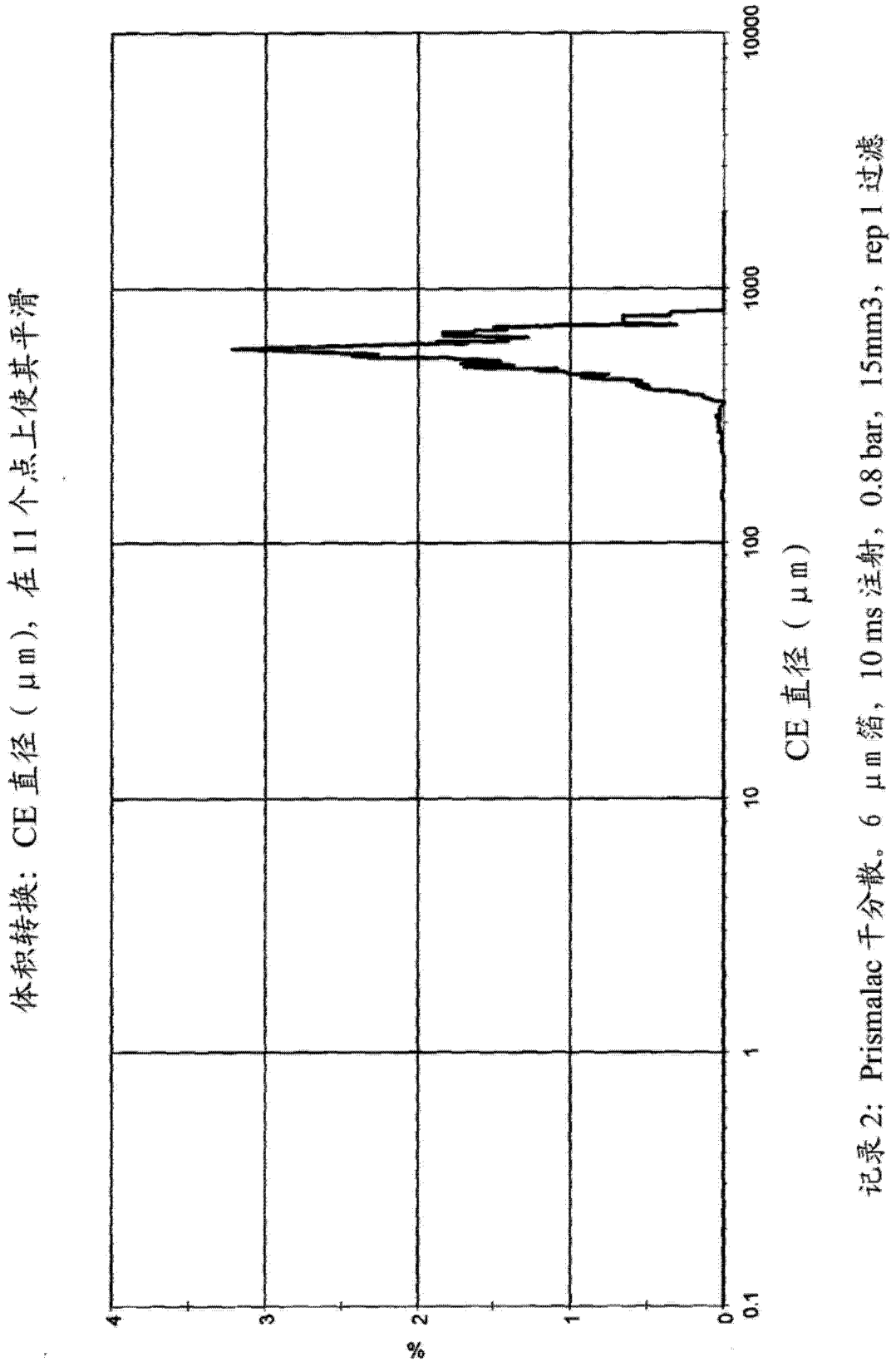

体积转换：CE 直径（μm），在 11 个点上使其平滑
%
4
3
2
1
0
0.1
1
10
100
1000
10000
CE 直径（μm）
记录 2：Prismalac 千分散。6 μm 箔，10 ms 注射，0.8 bar，15mm3，rep 1 过滤

图 4

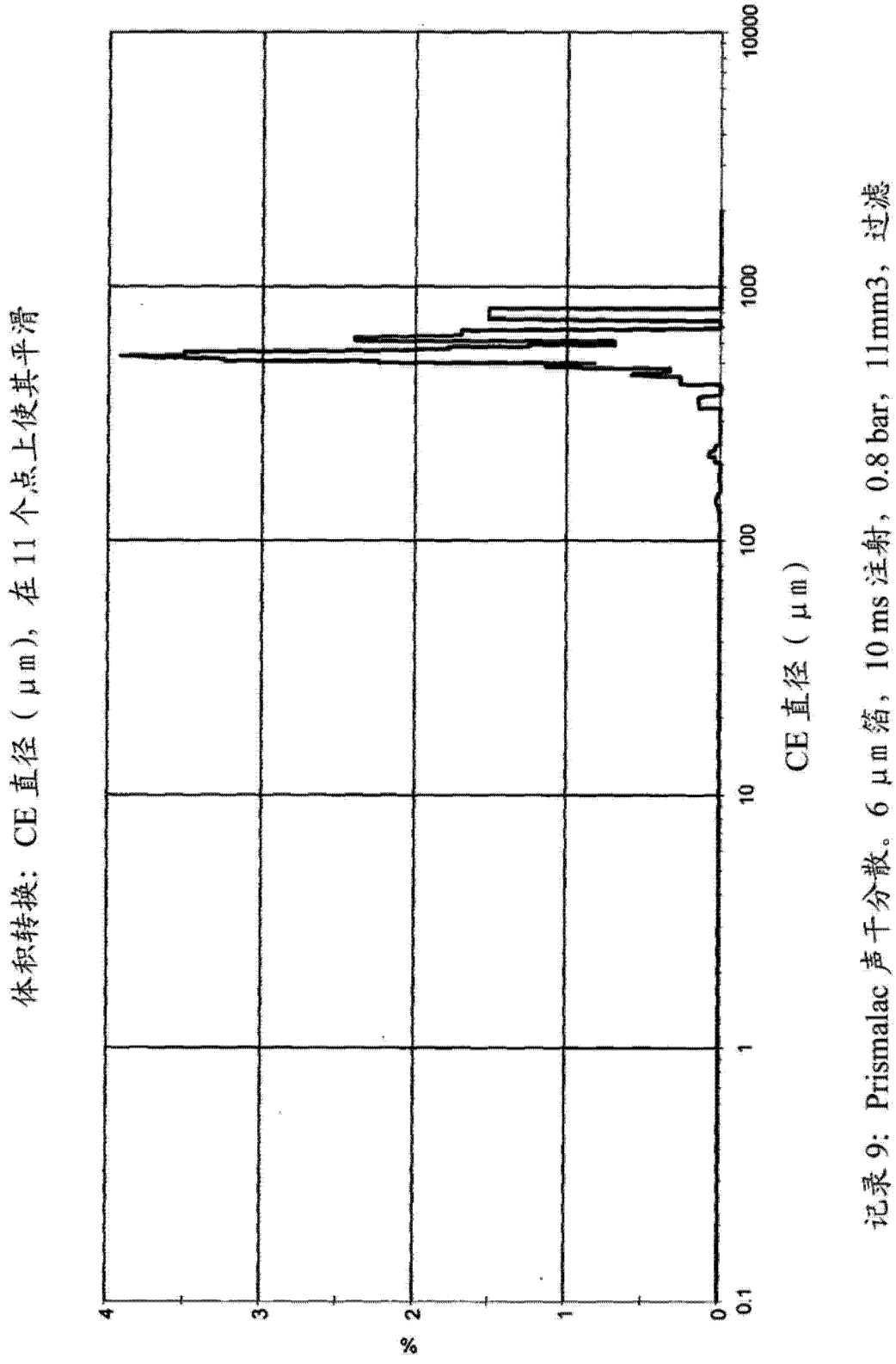

体积转换：CE 直径（μm），在 11 个点上使其平滑
%
4
3
2
1
0
0.1
1
10
100
1000
10000
CE 直径（μm）
记录 9：Prismalac 声干分散。6 μm 箔，10 ms 注射，0.8 bar，11mm3，过滤

图 5



图 6

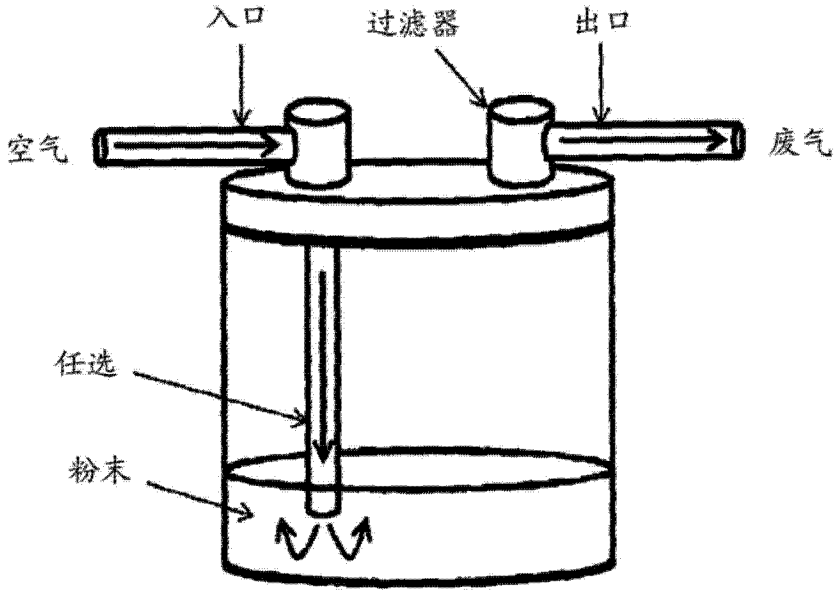


图 7