

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580047073.5

[43] 公开日 2008年1月16日

[11] 公开号 CN 101106975A

[22] 申请日 2005.11.23

[21] 申请号 200580047073.5

[30] 优先权

[32] 2004.11.23 [33] GB [31] 0425758.0

[86] 国际申请 PCT/GB2005/050211 2005.11.23

[87] 国际公布 WO2006/056812 英 2006.6.1

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.23

[71] 申请人 维克特拉有限公司

地址 英国威尔特郡

[72] 发明人 D·莫尔顿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 黄可峻

权利要求书 3 页 说明书 42 页 附图 7 页

[54] 发明名称

包含用抗粘添加剂进行表面修饰的颗粒的干粉吸入制剂

[57] 摘要

本发明涉及颗粒的精加工，以形成用干粉吸入(DPI)装置向肺部给药的干粉制剂。特别是，本发明提供了活性物质颗粒和载体物质颗粒在添加剂存在下经加工得到可展现出优良粉末特性且生产成本较低的粉末组合物的方法。

1. 一种制备粉末制剂的方法，其中活性颗粒与添加剂共研磨，载体颗粒单独与添加剂共研磨，然后合并共研磨的活性和载体颗粒。

2. 权利要求 1 的方法，其中与活性颗粒共研磨的添加剂和与载体颗粒共研磨的添加剂相同。

3. 权利要求 1 的方法，其中与活性颗粒共研磨的添加剂和与载体颗粒共研磨的添加剂不同。

4. 前述权利要求中任一项的方法，其中与活性颗粒共研磨的添加剂的量按重量计多于与载体颗粒共研磨的添加剂的量。

5. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述活性颗粒的直径小于  $10\mu\text{m}$ ，优选小于  $5\mu\text{m}$ 。

6. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述载体颗粒的中位直径为  $3\mu\text{m}$ - $40\mu\text{m}$ ，优选为  $5\mu\text{m}$ - $30\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ - $20\mu\text{m}$  或  $5\mu\text{m}$ - $15\mu\text{m}$ 。

7. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述共研磨为机械融合、强剪切混合或冲击研磨如球磨、气流粉碎或用高压均质机研磨或其组合。

8. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述活性颗粒和载体颗粒采用不同的研磨方法共研磨。

9. 前述权利要求中任一项的方法，其中先对活性颗粒进行气流粉碎以获得所需小粒径，然后再将其与添加剂共研磨。

10. 前述权利要求中任一项的方法，其中共研磨的活性和/或载体颗粒接着进行机械融合步骤。

11. 一种用权利要求 1-10 中任一项的方法可得到的粉末制剂。

12. 权利要求 11 中的制剂，其中所述添加剂在活性和载体颗粒表面形成包衣。

13. 权利要求 12 中的制剂，其中所述包衣为不连续的。

14. 权利要求 12 中的制剂，其中所述包衣为添加剂融合在活性或载体颗粒表面的形式。

15. 权利要求 11-14 中任一项的制剂，其中所述粉末制剂的振实密度至少为 0.1g/cc，优选至少为 0.2g/cc、至少为 0.3g/cc、至少为 0.4g/cc 或至少为 0.5g/cc。

16. 权利要求 11-15 中任一项的制剂，其中所述活性药物为一种或多种：甾体类药物、支气管扩张药如  $\beta_2$ -激动剂、抗毒蕈碱药物或黄嘌呤；硝酸盐；抗组胺药；抗炎药；抗胆碱药；白细胞三烯受体拮抗剂；抗过敏药；止吐药；激素药物(包括激素类似物)；拟交感神经药；阿片样药物；止痛药如水杨酸盐或非甾体类抗炎药；乙酰胆碱酯酶抑制剂；免疫调节剂；NMDA 受体拮抗剂；降血糖药如磺酰脲类；双胍类或噻唑烷二酮类；麻醉激动剂或阿片解毒剂；磷酸二酯酶抑制剂如非特异性磷酸二酯酶抑制剂或 3 型、4 型或 5 型磷酸二酯酶抑制剂；抗抑郁药如三环类或四环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、毒蕈碱拮抗剂或氮杂螺酮；5-羟色胺激动剂；5-羟色胺拮抗剂；肾上腺素能激动剂；肾上腺素能拮抗剂；肾上腺素能神经元阻滞剂；苯并二氮草类；溶粘蛋白剂；抗生素或抗菌药；抗真菌药；抗病毒药；疫苗；免疫球蛋白；局麻药；抗惊厥药；血管紧张素转换酶抑制剂；血管紧张素 II 受体阻滞剂；钙通道阻滞剂； $\alpha$ -阻滞剂；抗心律失常药；抗凝药；钾通道调节剂；降胆固醇药；利尿剂；戒烟药；二膦酸盐；多巴胺激动剂；核酸类药物；抗精神病药物；及其药学可接受盐或衍生物。

17. 一种干粉吸入装置，所述装置包含权利要求 11-16 中任一项的粉末制剂。

18. 权利要求 17 的装置，其中所述装置为主动装置。

- 
19. 权利要求 17 的装置，其中所述装置为被动装置。
  20. 一种容器，所述容器包含单剂量的权利要求 11-16 中任一项的粉末制剂，并允许剂量采用干粉吸入装置分配。
  21. 权利要求 20 的容器，其中所述容器为胶囊或泡罩。

## 包含用抗粘添加剂进行表面修饰的颗粒的干粉吸入制剂

本发明涉及颗粒的精加工，以形成可通过干粉吸入(DPI)装置向肺部给药的干粉制剂。特别地，本发明提供了活性物质颗粒和载体物质颗粒在添加剂(additive material)存在下加工得到可展现出优良粉末特性且生产成本较低的粉末组合物的方法。

吸入法为给予全身作用药物及设计成局部作用于肺部本身的药物的非常吸引人的、快速的且对患者有益无害的途径。开发以可预知和可重现方式向肺部给药的技术，是特别令人希望并且特别有价值的。

使吸入法成为令人激动的药物递送途径的主要原因为：起效速度快；改善患者对非侵入性全身途径的接受性和顺应性；降低副作用；延长产品生命周期；改善给药的一致性；可以获得(access to)新型治疗形式，包括高剂量、高效率和靶向精确性；以及直接靶向作用于局部给药作用位点，所述药物如用于治疗肺部疾病如哮喘、COPD、CF或肺部感染的药物。

但是，成功的干粉和 DPI 产品之后的粉体技术仍是希望成功用该途径给药和开发重要产品机会的主要技术壁垒。任何制剂都必须具有合适的流动特性，不仅是为了有助于产品生产和粉末计量，还可提供可靠和可预知的重悬浮和流化作用，避免粉末在递药装置中的过度贮留。

在重悬浮粉末中的药物颗粒或药学活性物质(active material)(本文还称为“活性”颗粒)必须被气雾化为超细气溶胶以便将它们传送到肺部的适当靶部位。一般而言，对于肺部沉积，活性颗粒的直径小于  $10\mu\text{m}$ ，通常为  $0.1-7\mu\text{m}$ 、 $0.1-5\mu\text{m}$  或  $0.5-5\mu\text{m}$ 。

对于要通过吸入达到肺深处或血液的制剂，在所述制剂中的活性药物必须为极细的颗粒，如其质量气体动力学中位数直径 (mass median aerodynamic diameter)(MMAD)小于  $10\mu\text{m}$ 。已明确确定 MMAD 大于  $10\mu\text{m}$  的颗粒有可能附着在咽喉壁上，通常无法到达肺部。MMAD 在  $5\text{-}2\mu\text{m}$  范围的颗粒通常会沉积在呼吸道支气管，而 MMAD 在  $3\text{-}0.05\mu\text{m}$  的颗粒则有可能沉积在肺泡中从而被吸收入血液。

优选地，为了递送到下呼吸道或肺深处，活性颗粒的 MMAD 不超过  $10\mu\text{m}$ ，优选不超过  $5\mu\text{m}$ ，更优选不超过  $3\mu\text{m}$ ，可小于  $2\mu\text{m}$ ，小于  $1.5\mu\text{m}$  或小于  $1\mu\text{m}$ 。尤其是对于肺深处或全身给药，活性颗粒的直径可为  $0.1\text{-}3\mu\text{m}$  或  $0.1\text{-}2\mu\text{m}$ 。

理想地，在干粉制剂中至少 90% 重量的活性颗粒的空气动力学直径应不超过  $10\mu\text{m}$ ，优选不超过  $5\mu\text{m}$ ，更优选不超过  $3\mu\text{m}$ ，不超过  $2.5\mu\text{m}$ ，不超过  $2.0\mu\text{m}$ ，不超过  $1.5\mu\text{m}$  或甚至不超过  $1.0\mu\text{m}$ 。

当干粉用常规方法生产时，活性颗粒的粒径会变化，通常这种变化相当大。这使得很难确保大部分活性颗粒具有可给药到正确部位的适当粒径。因此，需要其中活性颗粒的粒径分布尽量窄的干粉制剂。例如，活性颗粒的空气动力学或体积粒径分布的几何标准差 ( $\sigma_g$ ) 优选不超过 2，更优选不超过 1.8，不超过 1.6，不超过 1.5，不超过 1.4 或甚至不超过 1.2。这将会提高剂量利用效率和重现性。

MMAD 小于  $10\mu\text{m}$  及更小的细颗粒由于表面积对体积的比率增加，使得随着粒径减小而表面自由能也增加，从而热力学不稳定性也增大，因此也导致颗粒聚结倾向和聚结强度的增加。在吸入器中，细颗粒的聚结和附着于吸入器壁，导致离开吸入器的细颗粒为较大的稳定聚结物，或无法离开吸入器而仍然附着于吸入器的内部，或甚至堵塞或阻塞吸入器。

这种关于吸入器每次启动之间、还有不同的吸入器之间和不同批次的颗粒之间的颗粒稳定聚结物形成程度的不确定性导致较差的

剂量重现性。此外，聚结物的形成意味着活性颗粒的 MMAD 大大增加，活性颗粒的聚结物无法达到所需的肺部部位。

肺深处或全身给药所需的这些微米-亚微米粒径会导致一个问题，即可吸入的活性颗粒倾向于具有高度的粘附性，这意味着它们通常表现出较差的流动性和较差的气雾化性能。

为了克服这种可吸入活性颗粒的高度粘附性质，过去，配方设计师通常在粉末制剂中加入惰性赋形剂的较大载体颗粒以助于流动性和药物气雾化。相对较大的载体颗粒对粉末制剂具有有益影响，因为在吸入装置中活性细颗粒更倾向于附着在较大载体颗粒表面，而不是相互粘附。从给药装置喷出后，活性颗粒应该从载体颗粒释放并被分散，成为可被吸入呼吸道的微悬浮体(fine suspension)。一般而言，所述载体颗粒的质量气体动力学中位数直径(MMAD)优选至少为约 90 $\mu\text{m}$ ，通常情况下其质量气体动力学中位数直径(MMAD)优选应大于 40 $\mu\text{m}$ ，不小于 20 $\mu\text{m}$ 。

但是，虽然较大载体颗粒的加入确实改善了粉末特性，但同时它还稀释了药物，其稀释程度相当大，通常所述制剂总重量的 95% 或更多都是载体。对相对大量的载体的需要是为了对粉末特性产生所需影响，因为大多数细或超细活性颗粒需要附着于载体颗粒的表面，否则活性颗粒的粘附性质仍会占主导地位从而导致较差的流动性。载体颗粒的直径越大，可被细颗粒附着的载体颗粒的表面积就越小。但是，直径越小，流动特性就会越差。因此，为了得到令人满意的载体粉末，需要找到一个适当的平衡点。另外需要考虑的是，如果加入的载体颗粒太少的话，可能出现分离(segregation)，而这一情况是非常不希望发生的。

配方设计师们经历的另一主要问题为药物和赋形剂颗粒表面特性的差异。每种活性药物粉末具有其独特的内在粘性或表面能，这在不同化合物之间有很大差异。另外，根据其处理过程，给定化合物的表面能性质会发生改变。例如，众所周知，气流粉碎可导致显

著的表面性质变化，因为其采用了碰撞的侵蚀性质(aggressive nature)。这种变化可导致表面能的增加以及粘合性和附着性的增大。

即使是高度规则的晶体粉末，其短程范德华力(其包括固定偶极和类似的固定电荷相关力，其取决于暴露于颗粒表面的官能团的化学性质)可产生高度粘合和附着粉末。

已经知道涉及上述一些问题的解决办法。例如，可使用大裂缝乳糖(large fissured lactose)作为载体颗粒来解决与大量细粉物质(如在包含相对较高比例(如高至制剂总重量 5-20%的细乳糖或药物和细乳糖)的粉末制剂中)相关的流动性问题，如在公开号为 WO 01/78694、WO 01/78695 和 WO 01/78696 的较早专利申请中所描述。

为了改善粉末制剂的特性，特别是改善制剂的流动性和分散性，干粉制剂通常包含添加剂，其可用于降低干粉制剂中细颗粒之间的粘合。据认为，添加剂干扰小颗粒之间的弱结合力，帮助保持颗粒的分离状态并降低所述颗粒之间、所述颗粒与制剂中的其它颗粒(如果存在的话)之间和所述颗粒与吸入装置内表面之间的相互附着。如果形成了颗粒聚结物，加入添加剂颗粒可降低所述聚结物的稳定性以使其在吸入装置开动而造成的湍气流中更容易被分散，从而使所述颗粒从装置中喷出并被吸入。

在先有技术中，所讨论的干粉制剂包含添加剂(如以与活性细颗粒相比粒径不同的颗粒形式)。在一些实施方案中，添加剂可用于并形成包衣，通常为在活性颗粒或在任何载体颗粒上的不连续包衣。

优选地，所述添加剂为抗附着物质，其可降低颗粒之间的粘合，还可阻止细颗粒粘附在吸入装置内的表面。有利地，所述添加剂为抗摩擦剂或助流剂，可使粉末制剂在吸入器中具有更好的流动性。以这种方式应用的添加剂不必为通常所说的抗附着剂或抗摩擦剂，但它们具有降低颗粒间粘合或改善粉末流动性的作用。因此，



添加剂有时被称为力控制剂(force control agents)(FCAs), 它们通常会产生更好的剂量重现性和更高的细颗粒分数(fine particle fractions)(FPF)。

因此, 本文所用的添加剂或 FCA 为存在于颗粒表面的物质, 其可在其它颗粒存在下并可以与所述颗粒所暴露的表面相关的方式改变所述颗粒经受的附着和粘合表面力。一般而言, 其功能为降低附着和粘合力。

颗粒间或颗粒与装置本身之间的牢固结合倾向的降低, 不仅降低了粉末的粘合和附着, 还促进了更好的流动性。这又导致了剂量重现性的提高, 因为其降低了每次给药时计量喷出的粉末的量的差异性并改善了粉末从装置中的释放。其还增大了活性物质离开装置达到患者肺下部的可能性。

在吸入装置中时, 存在于粉末中的颗粒不稳定聚结物是有利的。对于有效并可重现地离开装置的粉末, 通常公认理想的颗粒应为较大的, 优选大于约  $40\mu\text{m}$ 。这样的粉末可为粒径为约  $40\mu\text{m}$  或更大的个体颗粒形式和/或粒径为约  $40\mu\text{m}$  或更大的细颗粒的聚结物形式。所形成的聚结物的粒径可为约  $1000\mu\text{m}$ , 随着添加剂的加入, 这些聚结物更易于在吸入时产生的湍气流中有效地分散。因此, 在粉末中不稳定的或“软”聚结物的形成与基本上没有聚结的粉末相比更为有利。当粉末在装置中时, 这种不稳定聚结物保持原状, 但当粉末喷出时, 它们即断裂并分散。

在公开号为 WO 96/23485 和 WO 97/03649 的两个较早专利申请中公开了以这种方式应用的添加剂。

还已知可进行微粉化的药物颗粒与添加剂的剧烈共研磨以产生混合颗粒。这种共微粉化可提高分散性, 如在公开号为 WO 02/43701 的较早专利中所公开。此外, 公开号为 WO 02/00197 的较早专利中公开了赋形剂与添加剂细颗粒的剧烈共研磨以产生混合赋

形剂颗粒，其中可加入活性颗粒并任选加入粗载体颗粒。这种赋形剂细颗粒和添加剂的共微粉化已显示可提高分散性。

尽管在先有技术的许多公开中，作为加入添加剂的结果，使用添加剂作为力控制剂确实改善了粉末的特性(如分散性和流动性)，但已知的粉末和加工方法无法以小载体和药物的最优组合提供可能的最大效应，也无法从添加剂的最少必需量提供可能的最大效应。添加剂使用的优化非常重要，有以下几个原因：首先，很明显需要赋予干粉制剂尽可能最优的粉末特性以确保有效、可靠和精确的给药。其次，还需要使给予到肺部的添加剂(或实际上的任何物质)的量最小化。这会降低所述物质可能引起的副作用。第三，希望能从最小粉末负载以最佳效率递送最大剂量，特别是对于高剂量药物。最后，尽可能少的使用添加剂也会更经济。这些特点还有助于保持较小的装置尺寸、最大化每个装置中的剂量数并降低装置的复杂性。

本发明旨在改善先有技术中的粉末制剂，确保其粉末特性的最佳化及粉末生产的简单化和经济化。

增加任选包含细载体成分的制剂中所用超细药物的百分比，同时仍提供由于个性化定制的各个药物和载体颗粒的表面调节而能展现出提高的流动性和改善的气雾化作用的粉末制剂也是本发明的目标。

已发现，为了使流动性和气雾化作用尽可能最大化，最具优势的粉末系统在药物颗粒和载体颗粒表面都结合了一种或多种添加剂或力控制剂。

在先有技术中，通常不建议将添加剂附着在活性颗粒和载体或赋形剂颗粒上以获得此处提到的优势。

由于毒理学和剂量的原因，优选使用改善粉末特性所必需的添加剂或 FCA 的最小量。此外，理想的添加剂掺入形式为至少以大概为最小单层的添加剂作为包衣包在每种粉末成分上，即包在活性颗

粒和存在的任何载体颗粒上。由于药物颗粒通常较小(即小于 $5\mu\text{m}$ )，它们比通常较大( $>5\mu\text{m}$ )的载体颗粒具有相对较高的表面积/体积比。

根据本发明的第一方面，提供了粉末制剂的制备方法，所述方法包括将活性颗粒与添加剂共研磨，将载体颗粒分别与添加剂共研磨，任何混合共研磨的活性和载体颗粒。

共研磨步骤优选产生活性成分和添加剂或载体和添加剂的混合颗粒。

根据本发明的方法制备的粉末制剂展现出良好的粉末特性，这些特性能够根据活性药物、使用的给药装置和/或各种其它因素的需要进行定制。特别地，活性和载体颗粒在各自步骤中的共研磨使不同类型的添加剂和不同量的添加剂与活性和载体颗粒一起研磨。因此，可选择匹配其所需功能的添加剂，可用最小量的添加剂来匹配其所应用的颗粒的相对表面积。

在一个实施方案中，活性颗粒和载体颗粒一起与相同的一种或多种添加剂共研磨。在另外的实施方案中，活性和载体颗粒与不同的添加剂共研磨。

在本发明的一个实施方案中，直径小于约 $5\mu\text{m}$ 的活性颗粒与适当量的添加剂或力控制剂共研磨，中位直径为在 $3\mu\text{m}$ -约 $40\mu\text{m}$ 范围内的载体颗粒与适当量的添加剂分开共研磨。

通常，与载体颗粒共研磨的添加剂的量要小于与活性颗粒共研磨的添加剂的量(按重量计)。虽然如此，所用添加剂的量要保持最小，同时又要足以对粉末特性产生所需作用。然后混合治疗药物和载体得到具有所需特征的制剂。

添加剂优选为包在活性和载体颗粒表面的包衣形式。所述包衣可为不连续包衣。在另一实施方案中，添加剂可为附着于活性和载体颗粒表面的颗粒形式。优选地，所述添加剂实际上融合在活性和载体颗粒表面。

所用载体颗粒的中位直径为约 3-约 40 $\mu\text{m}$  为有利的, 优选约 5-约 30 $\mu\text{m}$ , 更优选约 5-约 20 $\mu\text{m}$ , 最优选约 5-约 15 $\mu\text{m}$ 。如果未用添加剂处理, 当掺入包含超细活性颗粒的粉末制剂时, 这种颗粒无法具备适当的流动特性。实际上, 以前这种大小的颗粒不被认为适合用作载体颗粒, 而是作为细组分被少量加入。已知这种细组分可增加包含药物和较大载体(通常中位直径为 40 $\mu\text{m}$ -100 $\mu\text{m}$  或更大)的制剂的气雾化作用。但是, 在这种制剂中可包含的细组分的量是有限的, 包含超过约 10% 细组分的制剂会展现出较差的特性, 除非其还包含特定的载体颗粒, 如上面提到的大裂缝乳糖载体颗粒。

另外, 已知微粉化药物和微粉化乳糖的组合物, 但结果是该混合物接着被成功压制并制成微丸。该方法通常非常难以控制, 微丸很容易被破坏而产生具有较差流动性的粉末。

但是, 接下来用添加剂进行处理, 会发现这些细载体粉末发生了实质变化。粉末密度增加了, 甚至增加了一倍, 例如从 0.3g/cc-大于 0.5 g/cc。其它粉末特征也发生了变化, 如静止角减小而接触角增大。

中位直径为 3-40 $\mu\text{m}$  的载体颗粒为有利的, 因为相对较小的粒径均值使它们即使在被添加剂处理时, 也不易与药物组分分离, 这可以减少粘合。这是因为与包含超细活性颗粒和更大的载体颗粒的常规制剂相比, 载体和药物的粒径差异相对较小。细载体颗粒的表面积/体积比相对大于常规的大载体颗粒。与常规较大载体颗粒相比, 这种较大的表面积可使其成功地与高水平药物相结合。

载体颗粒可为任何可接受的惰性赋形剂或物质的组合。例如, 在先有技术中常用的载体颗粒可由一种或多种选自糖醇、多元醇和晶体糖的物质组成。其它合适的载体包括无机盐如氯化钠和碳酸钙, 有机盐如乳酸钠和其它有机化合物如多糖和低聚糖。优选地, 所述载体颗粒包含多元醇。特别地, 所述载体颗粒可为晶体糖颗

粒，如甘露醇、葡萄糖或乳糖。优选地，所述载体颗粒由乳糖组成。

优选地，所述添加剂或 FCA 包含一种或多种选自氨基酸及其衍生物和肽类及其衍生物的化合物。氨基酸、肽类及肽类衍生物为生理学可接受的，在吸入时可给出活性颗粒的可接受释放。

特别优选的添加剂包含氨基酸。所述添加剂可包含一种或多种任何下述氨基酸：亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸和苯丙氨酸。所述添加剂可为氨基酸的盐或衍生物，如阿司帕坦或乙酰舒泛 K。优选地，所述添加剂基本上由氨基酸组成，更优选由亮氨酸组成，有利地为 L-亮氨酸。也可用 D-和 DL-形式。如上所述，已发现亮氨酸在吸入时可使活性颗粒特别有效分散。

添加剂可包含一种或多种水溶性物质。当添加剂到达肺下部时，这会帮助其被身体吸收。添加剂可包含偶极离子，其可为两性离子。也可优选包含铺展剂(spreading agent)作为添加剂，以帮助组合物在肺中分散。合适的铺展剂包括表面活性剂如已知的肺表面活性剂(如 ALEC<sup>TM</sup>)，其包含磷脂类化合物，如 DPPC(二棕榈酰磷脂酰胆碱)和 PG(磷脂酰甘油)的混合物。其它合适的表面活性剂包括，例如二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二棕榈酰磷脂酰肌醇(DPPI)。

添加剂可包含金属硬脂酸盐或其衍生物如硬脂酰富马酸钠(sodium stearyl fumarate)或硬脂酰月乳酸钠(sodium stearyl lactylate)。有利地，其包含金属硬脂酸盐，如硬脂酸锌、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠或硬脂酸锂。优选地，所述添加剂包含硬脂酸镁，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，也可包含其它脂肪酸组分如棕榈酸盐或油酸盐。

添加剂可包含或由一种或多种表面活性物质组成，特别是在固态时具有表面活性的物质，其可为水可溶或水可分散的如卵磷脂，特别是大豆卵磷脂，或基本上水不溶的如固态硬脂酸如油酸、月桂

酸、棕榈酸、硬脂酸、芥酸、榆树酸或其衍生物(如酯和盐)如甘油二十二烷酸酯。这种物质的特定实例为磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油和其它天然和合成肺表面活性剂的实例；月桂酸及其盐如月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁；甘油三酯类如 Dynsan 118 和 Cutina HR；以及通常的糖酯。或者，所述添加剂可为胆固醇。

其它可能的添加剂包括苯甲酸钠、室温下为固体的氢化油、滑石粉、二氧化钛、氧化铝、二氧化硅和淀粉。还可用作添加剂的有薄膜形成剂、脂肪酸及其衍生物以及类脂化合物和类脂物质。

在本发明的一个实施方案中，所述添加剂包含氨基酸、氨基酸衍生物、金属硬脂酸盐或磷脂。优选地，所述添加剂包含一种或多种 L-、D-或 DL-型亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸或 Aerocine™、卵磷脂或硬脂酸镁。在另一实施方案中，所述添加剂包含亮氨酸，优选 L-亮氨酸。

在一些实施方案中，可用多种不同的添加剂。

本发明可用于任何药学活性药物。术语“活性颗粒”和“活性物质颗粒”及类似的描述在本文中可互换使用。活性颗粒包含一种或多种药学活性药物。优选的活性药物包括：

1) 甾体类药物如 alcometasone、倍氯米松、二丙酸倍氯米松、倍他米松、布地奈德、环索奈德、氯倍他索、地夫可特、二氟可龙、去氧米松、地塞米松、氟氢可的松、氟尼缩松、氟轻松、fluometholone、氟替卡松、丙酸氟替卡松、氢化可的松、曲安西龙、癸酸诺龙、硫酸新霉素、利美索龙、甲泼尼龙和泼尼松龙；

2) 支气管扩张剂如  $\beta_2$ -激动剂，包括沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、非诺特罗、班布特罗、比托特罗、sibenaed、间羟异丙肾上腺素、肾上腺素、异丙肾上腺素、吡布特罗、丙卡特罗、特布他林和乙基异丙肾上腺素，抗毒蕈碱类包括异丙托铵和噻托铵 (tiotropium)，和黄嘌呤类包括氨茶碱和茶碱；

3) 硝酸酯如一硝酸异山梨醇、二硝酸异山梨醇和三硝酸甘油酯;

4) 抗组胺药如氮草斯汀、氯苯那敏、阿司咪唑、西替立嗪、桂利嗪、地氯雷他定、氯雷他定、羟嗪、苯海拉明、非索非那定、酮替酚、异丙嗪、阿利马嗪和特非那定;

5) 抗炎药如吡罗昔康、奈多罗米、苄达明、双氯芬酸钠、酮洛芬、布洛芬、类肝素、色甘酸盐、fasafungine、碘沙酰胺(iodoxamide)和 p38 MAP 激酶抑制剂;

6) 抗胆碱药如阿托品、苯扎托品、比哌立登、环喷托酯、奥昔布宁(oxybutinin)、奥芬那君(orphenadine)、葡萄糖吡啶、格隆溴铵、丙环定、丙胺太林、丙哌维林、噻托铵(tiotropium)、苯海索、托批卡胺、曲司铵(trospium)、异丙托溴铵和氧托溴铵(oxitropium bromide);

7) 白细胞三烯受体拮抗剂如孟鲁司特和扎鲁司特;

8) 抗过敏药如酮替芬;

9) 止吐药如 bestahistine、多拉司琼、大麻隆、丙氯拉嗪、昂丹司琼、三氟拉嗪、托烷司琼、多潘立酮、东莨菪碱、桂利嗪、甲氧氯普胺、塞克力嗪、茶苯海明和异丙嗪;

10) 激素药物(包括激素类似物)如兰瑞肽、奥曲肽、胰岛素、培维索孟、普罗瑞林、甲状腺素、salcotonin、生长激素、替可克肽、加压素和去氨加压素;

11) 拟交感神经药如肾上腺素、去甲肾上腺素、右苯丙胺、dipirefin、多巴酚丁胺、多培沙明、去氧肾上腺素、异丙肾上腺素、多巴胺、伪麻黄碱、曲马唑啉塞洛唑啉;

12) 阿片样药物, 优选用于处理疼痛如丁丙诺啡、右吗拉胺、右丙氧芬(dextropropoxyene)、海洛因、可待因、右丙氧芬、二氢可待因、氢吗啡酮、阿片全碱、福尔可定(pholcodeine)、洛哌

丁胺、芬太尼、美沙酮、吗啡、羟考酮、非那佐辛、哌替啶、曲马多及其与止吐药的混合物；

13) **止痛药**如阿司匹林和其它水杨酸盐、对乙酰氨基酚、可乐定、可待因(codine)、coproxamol、麦角胺、加巴喷丁、普加巴林、舒马普坦，以及非甾体类抗炎药(NSAIDs)包括塞来考昔、依托度酸、艾托考昔和美洛昔康；

14) **乙酰胆碱酯酶抑制剂**如多奈哌齐、加兰他敏和利伐斯的明；

15) **免疫调节剂**如干扰素(如干扰素 $\beta$ -1a和干扰素 $\beta$ -1b)和格拉默；

16) **NMDA受体拮抗剂**如 memantine；

17) **降血糖药物(hypoglycaemics)**如磺酰脲类包括格列本脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪和格列喹酮，双胍类包括二甲双胍，噻唑烷二酮类包括吡格列酮、罗格列酮、那格列奈、瑞格列奈和阿卡波糖；

18) **麻醉品激动剂和阿片解毒剂**如纳洛酮和喷他佐辛；

19) **磷酸二酯酶抑制剂**如非特异性磷酸二酯酶抑制剂，包括茶碱、可可碱、IBMX、己酮可可碱和罂粟碱；**3型磷酸二酯酶抑制剂**，包括双吡啶类如米力农、氨力农和奥普利农；咪唑酮类如吡罗昔酮和依诺昔酮；咪唑啉类如伊马唑旦和5-甲基-伊马唑旦；咪唑并喹啉类；和二氢吡嗪酮类如吲哚利旦和LY181512 (5-(6-氧代-1,4,5,6-四氢-吡嗪-3-基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮)；二氢喹啉酮类化合物如西洛酰胺、西洛他唑和维司力农；**4型磷酸二酯酶抑制剂**如西洛司特、依他唑酯、咯利普兰、罗氟司特和扎达维林，还包括喹唑啉二酮类如硝喹宗和硝喹宗类似物；黄嘌呤衍生物如登布茶碱和阿罗茶碱；四氢嘧啶酮类如 atizoram；和肟氨基甲酸酯类(oxime carbamates)如非明司特；以及**5型磷酸二酯酶抑制剂**，包括昔多芬、扎普司特、伐地那非、tadalafil、双嘧达莫，和 WO 01/19802



中描述的化合物，特别是(S)-2-(2-羟基甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基-苄基氨基)-5-[N-(2-嘧啶基甲基)氮甲酰基]嘧啶、2-(5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基)-4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-[N-(2-吗啉代乙基)氮甲酰基]-嘧啶和(S)-2-(2-羟基甲基-1-吡咯烷基)-4-(3-氯-4-甲氧基-苄基氨基)-5-[N-(1,3,5-三甲基-4-吡唑基)氮甲酰基]-嘧啶)；

20) **抗抑郁药**如三环类和四环类抗抑郁药，包括阿米庚酸、阿米替林、阿莫沙平、布替林、氟帕明、氯米帕明、度硫平、多塞平、曲米帕明、氯米帕明、洛非帕明、去甲替林，三环类和四环类阿米替林(amitryptiline)、阿莫沙平、布替林、氯米帕明、地美替林、地昔帕明、二苯西平、二甲他林、二苯噻庚英、多塞平、丙米嗪、伊普吲哚、左丙替林、洛非帕明、马普替林、美利曲辛、美他帕明、米安色林、米氮平、去甲替林(nortryptiline)、奥吡哌醇、丙吡西平、普罗替林、喹纽帕明、司普替林、噻奈普汀和曲米帕明；**选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)**包括氟伏胺、度洛西汀、米那普仑和文拉法辛；**选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)**包括西酞普兰、伊他普仑、非莫西汀、氟西汀、氟伏沙明、伊福西汀、米那普仑、诺米芬辛、羟丙替林、帕罗西汀、舍曲林、西布曲明、文拉法辛、维喹啉和齐美定；**选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NARIs)**包括地美替林、地昔帕明、羟丙替林和瑞波西汀；**去甲肾上腺素和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(NASSAs)**包括米氮平；**单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)**包括阿米夫胺、溴法罗明、氯吉兰、 $\alpha$ -乙基色胺、依托哌酮、异丙氯胍、异丙烟胍、异卡波胍、美巴那胍、美地沙明、吗氯贝胺、尼亚拉胺、帕吉林、苯乙胍、苯异丙胍、吡吲哚、丙卡巴胍、雷沙吉兰、沙夫胍、司来吉兰、托洛沙酮和反苯环丙胺；**毒蕈碱拮抗剂**包括贝那替秦和二苯西平；**氮杂螺酮类(azaspirones)**包括丁螺环酮、吉哌隆、伊沙匹隆、坦度螺酮和 tiaspirone；**和其它抗抑郁药**包括安麦角、阿米庚酸、贝那替秦、丁胺苯丙酮、卡马西平、非唑拉明、氟哌噻吨、左丙替

林、马普替林、美地沙明、哌甲酯、米那普令、奈法唑酮、诺米芬辛、奥沙氟生、羟色氨酸、咯利普兰、西布曲明、替尼沙秦、噻奈普汀、托芬那辛、trazadone、色氨酸、维洛沙秦及锂盐；

21) 5-羟色胺激动剂如 2-甲基 5-羟色胺、丁螺环酮、伊沙匹隆、tiapirone、吉哌隆、麦角酰二乙胺、麦角生物碱、8-羟基-(2-N,N-二丙基氨基)-四氢萘(tetraline)、1-(4-溴-2,5-二甲氧基苯基)-2-氨基丙烷、西沙必利、舒马普坦、间氯苯基哌嗪、曲唑酮、扎考必利和美托必利；

22) 5-羟色胺拮抗剂，包括昂丹司琼、格拉司琼、甲氧氯普胺、托烷司琼、多拉司琼、曲美苄胺、美西麦角、利培酮、酮色林、利坦色林、氯氮平、阿米替林(amitryptiline)、R(+)- $\alpha$ -(2,3-二甲氧基苯基)-1-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-哌啶-甲醇、阿扎他定、赛庚啶、芬克洛宁、右芬氟拉明、芬氟拉明、氯丙嗪和米安色林；

23) 肾上腺素能激动剂包括甲氧明、methpentermine、间羟胺、mitodrine、可乐定、阿可乐定、胍法辛、胍那苄、甲基多巴、苯丙胺、去氧麻黄碱、肾上腺素、去甲肾上腺素、乙基去甲肾上腺素、去氧肾上腺素、麻黄碱、伪麻黄碱、哌甲酯、匹莫林、萘甲唑林、四氢唑啉、羟甲唑啉、噻洛唑啉、苯丙醇胺、苯乙胺、多巴胺、多巴酚丁胺、可尔特罗、异丙肾上腺素、isotharine、奥西那林、特布他林、间羟胺、酪胺、羟基苯丙胺、利托君、普瑞特罗、沙丁胺醇、乙基异丙肾上腺素、吡布特罗、比托特罗、非诺特罗、福莫特罗、丙卡特罗、沙美特罗、美芬丁胺(mephenterine)和丙己君；

24) 肾上腺素能拮抗剂如酚苄明、酚妥拉明、妥拉唑林、哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、曲马唑嗪、育亨宾、麦角生物碱、拉贝洛尔、酮色林、乌拉地尔、阿夫唑嗪、布那唑嗪、坦洛新、氯丙嗪、氟哌啶醇、吩噻嗪类、丁酰苯类、普萘洛尔、那多洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、美托洛尔、阿替洛尔、艾司洛尔、醋丁洛尔、波

引洛尔、卡替洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、卡维地洛、美沙洛尔、茶哌地尔、布新洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、比索洛尔、奈必洛尔、倍他洛尔、卡替洛尔、塞利洛尔、索他洛尔、普罗帕酮和吲哚拉明；

25) 肾上腺素能神经元阻滞剂如倍他尼定、异喹胍、胍苯克生、胍那决尔、胍那佐定、胍乙啶、胍氯酚和胍生；

26) 苯并二氮草类如阿普唑仑、溴西洋、溴替唑仑、氯氮草(Chlordiazepoxide)、氯巴占、氯硝西洋、氯氮草(clorazepate)、地莫西洋、地西洋、艾司唑仑、氟硝西洋、氟西洋、哈拉西洋、凯他唑仑、氯普唑仑、劳拉西洋、氯甲西洋、美达西洋、咪达唑仑、硝西洋、去甲西洋、奥沙西洋、普拉西洋、夸西洋、替马西洋和三唑仑；

27) 溶粘蛋白剂如 N-乙酰半胱氨酸、重组人DNA 酶、阿米洛利、右旋糖酐、肝素、脱硫酸化肝素(desulphated heparin)和低分子量肝素；

28) 抗生素和抗菌药如甲硝唑、磺胺嘧啶、三氯生、新霉素、阿莫西林、两性霉素、克林霉素、阿柔比星、更生霉素、制霉菌素、莫匹罗星和氯己定；

29) 抗真菌药如卡泊芬净、伏立康唑、聚烯抗菌素包括两性霉素和制霉菌素，咪唑类和三唑类包括克霉唑、硝酸益康唑、氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、特比萘芬和咪康唑；

30) 抗病毒药如奥塞米韦、扎那米韦、金刚烷胺、异丙肌苷和帕利珠单抗，DNA 聚合酶抑制剂包括阿昔洛韦、阿德福韦和伐昔洛韦，核苷类似物包括泛昔洛韦(famciclovir)、喷昔洛韦和碘苷和干扰素；

31) 疫苗；

32) 免疫球蛋白；

33) 局麻药如丁卡因、布比卡因、氢化可的松、甲泼尼龙、丙胺卡因、丙美卡因、罗哌卡因、短杆菌素、苯佐卡因和利多卡因；

34) 抗惊厥药如丙戊酸钠、卡马西平、奥卡西平、苯妥英、磷苯妥英、地西泮、劳拉西泮、氯硝西泮、氯巴占、扑米酮、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、加巴喷丁、普加巴林、氯己烯酸、噻加宾、乙酰唑胺、乙琥胺和吡拉西坦；

35) 血管紧张素转换酶抑制剂如卡托普利、西拉普利、依那普利、福辛普利、盐酸咪达普利、赖诺普利、盐酸莫西普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利和群多普利；

36) 血管紧张素 II 受体阻滞剂如坎地沙坦酯(candesartan, cilexetil)、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、替米沙坦和缬沙坦；

37) 钙通道阻滞剂如氨氯地平、苜普地尔、地尔硫草、非洛地平、氟桂利嗪、伊拉地平、拉西地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平和维拉帕米；

38)  $\alpha$ -阻滞剂如吲哚拉明、多沙唑嗪、哌唑嗪、特拉唑嗪和莫西赛利(moxisylyte)；

39) 抗心律失常药如腺苷、普罗帕酮、amidodarone、醋酸氟卡尼、奎尼丁、盐酸利多卡因、美西律、普鲁卡因胺和丙吡胺；

40) 抗凝药如阿司匹林、肝素和低分子量肝素、依前列醇、双嘧达莫、氯吡格雷、阿替普酶、瑞替普酶、链激酶、替奈普酶、舍托肝素(certoparin)、肝素钙、依诺肝素、达肝素(dalteparin)、达那肝素、fondaparin、来匹卢定、比伐卢定、阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班、亭扎肝素钠、华法林、来匹卢定、苯茚二酮和醋硝香豆素；

41) 钾通道调节剂如尼可地尔、克罗卡林、二氮嗪、格列本脲、左克罗卡林、米诺地尔和吡那地尔；

42) **降胆固醇药**如考来替泊、考来烯胺、苯扎贝特、非诺贝特、吉非贝齐、环丙贝特、罗苏伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、依泽替米贝、卵叶车前子、烟酸(nicotinic acid)、阿昔莫司和 $\omega$ -3甘油三酯;

43) **利尿剂**如布美他尼、呋塞米、托拉塞米、螺内酯、阿米洛利、苄氟噻嗪、氯噻酮、美托拉宗、吲达帕胺和环戊噻嗪;

44) **戒烟药**如尼古丁和丁氨苯丙酮;

45) **二膦酸盐**如阿仑膦酸钠、氯曲膦酸钠、依替膦酸二钠、伊班膦酸、帕米膦酸二钠、利塞膦酸钠(isedronate sodium)、替鲁膦酸和唑来膦酸;

46) **多巴胺激动剂**如金刚烷胺、溴隐亭、培高利特、卡麦角林、麦角乙脞、罗匹尼罗(ropinerole)、普拉克索和阿扑吗啡;

47) **核酸类药物**如寡核苷酸、诱捕物核苷酸(decoy nucleotides)、反义核苷酸和其它以基因为基础的药物分子(gene-based medicine molecules);

48) **抗精神病药物**如：**多巴胺拮抗剂**包括氯丙嗪、丙氯拉嗪、氟奋乃静、三氟拉嗪和硫利达嗪；**吩噻嗪类**包括脂肪族化合物、哌啶类和哌嗪类化合物；**噻吨类、丁酰苯类和取代苯酰胺类化合物**；**非典型抗精神病药物**包括氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮、佐替平、氨磺必利和氨磺必利；和

49) 任何前述药物的药学可接受盐或衍生物。

在本发明优选的实施方案中，活性药物为肝素(分级分离的和未分级分离的)、阿扑吗啡、氯巴占、氯米帕明或格隆溴铵。

此外，本发明中所用的活性药物可为小分子、蛋白、碳水化合物或其混合物。

本文所用术语共研磨是指一系列方法，包括共微粉化方法，下面列出了一些实例。在先有技术中，建议将活性药物或赋形剂与添加剂一起共研磨或共微粉化。

用研磨可基本上减小活性药物的粒径。但是，如果活性药物颗粒已经很细，如在研磨步骤前其 MMAD 小于 20 $\mu\text{m}$ ，则当这些活性颗粒在添加剂存在下研磨时，其粒径不能被明显减小。另外，用先有技术(如在公开号为 WO 02/43701 的较早专利申请中)中描述的方法将细活性颗粒与添加剂一起研磨会导致添加剂变形并涂抹或融合在活性颗粒表面。据发现研磨处理后所得的活性颗粒混合物不易粘合。

关于共研磨或共微粉化活性和添加剂颗粒，先有技术提到了两种类型的方法。首先，是压制型方法，如机械融合(Mechanofusion)和强剪切混合(Cyclomix)及相关方法如 Hybridiser 或 Nobilta。如其名称所暗示，机械融合为将第一种物质机械融合到第二种物质上而设计的干包衣方法。第一种物质通常比第二种物质小和/或软。机械融合和强剪切混合方法与其它可替代的研磨技术的区别在于它们在内部元件和管壁间具有特殊的相互作用，还在于它们以通过受控的巨大压力提供能量为基础。

将细活性颗粒和添加剂颗粒填入机械融合驱动管中(如机械融合系统(Hosokawa Micron Ltd))，在其中它们经受的离心力将其压到管内壁。内壁和弯曲的内部元件一起形成缝隙或辊隙(nip)，其中颗粒被压在一起。在滚筒和元件之间的相对高速下，粉末在滚筒壁和弯曲的内部元件的固定间隙之间被压制。因此，颗粒在滚筒内壁和内部元件(其比滚筒内部具有更高的曲率)之间会经受非常高的切力和非常强的压应力。这些颗粒以足够高的能量相互挤压，局部变热变软、破碎、扭曲、变平，使添加剂包围活性颗粒形成包衣。所述能量通常足以打碎聚结物，使两种成分的粒径都有一定程度的减小。若包衣无法完成，在该过程中颗粒的解聚作用确保包衣可基本完成，覆盖颗粒的大部分表面。

机械融合和强剪切混合方法施加足够大的力来分散活性物质的个体颗粒，打碎活性颗粒紧密结合的聚结物以便达到有效混合，并使添加剂有效涂覆至那些颗粒的表面。

所述共研磨方法的一个特别需要的方面为在研磨过程中添加剂开始变形并可涂抹或融合在活性颗粒表面。但是，实际上，该压制过程仅使药物颗粒粒径少量减小或没有减小，特别是当它们已经是微粉化形式(即 $<10\mu\text{m}$ )时。唯一能观察到的物理变化为颗粒塑性变形至圆形。

但是，最优的研磨技术包括 R. Pfeffer et al. "Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating", *Powder Technology* 117 (2001) 40-67 中描述的技术。这些技术包括采用 MechanoFusion® 机器、Hybridizer® 机器的方法，Theta Composer® 磁力协助的压制方法和旋转流化床包衣法。也采用强剪切混合方法。

优选地，应用所需机械能所用的技术包括在研磨及其的两部分之间形成的辊隙中压制分散剂颗粒和药学活性药物颗粒的混合物，如在 MechanoFusion® 和 Cyclomix 设备的情况下。

现在将详细描述一些优选的研磨方法：

#### **MechanoFusion(机械融合)®：**

如名称所暗示，该干包衣方法用来将第一物质机械融合到第二物质上。第一物质通常比第二物质小和/或软。机械融合和强剪切混合的工作原理与其它研磨技术的区别在于其在内部元件和管壁间具有特殊的相互作用，还在于其是以通过受控的巨大压力提供能量为基础。

将细活性颗粒和分散剂颗粒进料至机械融合驱动管，在其中它们经受离心力被压到管内壁。在滚筒和元件之间的相对高速下，粉末在滚筒壁和弯曲的内部元件的固定间隙之间被压制。内壁和弯曲的内部元件一起形成缝隙或辊隙(nip)，其中颗粒被压在一起。因

此，颗粒在滚筒内壁和内部元件(其比滚筒内部具有更高的曲率)之间会经受非常高的切力和非常强的压应力。这些颗粒用足够高的能量相互剧烈碰撞，局部变热变软、破碎、扭曲、变平，使分散剂颗粒包围核心颗粒形成包衣。所述能量通常足以打碎聚结物，使两种成分的粒径都有一定程度的减小。可能出现分散剂颗粒在活性颗粒上的包埋和融合，两种成分间的硬度(任选粒径)相对差异会使其更容易发生。外部管道或内部元件可旋转以产生相对运动。这些表面间的缝隙相对较小，通常小于 10mm，优选小于 5mm，更优选小于 3mm。这种缝隙为固定的，因此较其它研磨形式如球磨和介质磨(media mills)更好控制压制能。并且，一般而言，不存在研磨介质表面的碰撞，因此可使磨损和随之而产生的污染最小化。旋转速度可为 200-10,000rpm。还可存在刮刀以打碎管道表面形成的任何结块物。这在采用细粘合起始原料时特别有优势。局部温度可通过使用嵌入滚筒管壁的加热/冷却器控制。粉末可再次通过管道循环。

#### **强剪切混合方法(Hosokawa Microm):**

强剪切混合包含带有可向管壁移动的桨的快速旋转杆的固定圆锥形管。由于桨的高速旋转，粉末被推至管壁，因此在管壁和浆之间混合物经受非常大的切力和压应力。该作用类似于如上描述的机械融合方法，可有效使局部变热变软、破碎、扭曲、变平，使分散剂包围活性颗粒形成包衣。所述能量足以打碎聚结物，根据条件和颗粒的性质和大小，两种成分的粒径都有可能出现一定程度的减小。

#### **Hybridiser®方法:**

该方法为干法，其可被描述为一种粉末在另一粉末上的包埋产物或包膜产物。将活性颗粒和分散剂的细和超细颗粒进料至常规高切力混合器预混合系统中以形成有序的混合物。然后将该粉末进料至 Hybridiser 中。当其在定子管道中被高速转子上的桨页碰撞时，该粉末经受超高速碰撞、压制和剪切，并在容器中再次循环。活性



和添加剂颗粒相互碰撞。典型的旋转速度为 5,000-20,000rpm。相对较软的分散剂细颗粒经受足够的撞击力变软、破碎、扭曲、变平，包围活性颗粒形成包衣。也可有一定程度的包埋进入活性颗粒的表面。

在先有技术中提到的第二种类型的方法为碰撞研磨法。这种碰撞研磨包括如球磨、气流粉碎和采用均质机(homogeniser)。

球磨为许多先有技术共研磨方法中采用的研磨方法。离心和行星式球磨为特别优选的方法。

气流粉碎可将固体减小为粒径低微米(low-micron)至亚微米级的颗粒。研磨能量通过来自水平研磨空气喷头(horizontal grinding air nozzles)的气流产生。通过气流产生的流化床中的颗粒加速流向磨中心，与运动较慢的颗粒碰撞。气流和它们挟带的颗粒产生剧烈湍动，当颗粒相互碰撞时，它们被粉碎。

高压均质机包括包含颗粒的流体被迫通过高压真空管，产生高切力和湍动条件。合适的均质机包括 EmulsiFlex 高压均质机，其压力可达 4000 bar，Niro Soavi 高压均质机 (其压力可达 2000 bar)和 Microfluidics Microfluidisers (最大压力 2750 bar)。

或者，研磨可涉及高能介质研磨机(high energy media mill)或搅拌砂磨机(agitator bead mill)，如 Netzsch 高能介质研磨机或 DYNO-研磨机(Willy A. Bachofen AG, Switzerland)。

所有这些方法在介质和颗粒之间或在颗粒之间产生高能碰撞。实际上，这些方法适合用于非常小的颗粒，据发现，球磨、气流粉碎机器和均质机不能象压制类型方法那样有效使所得药物粉末产生分散运动。据信上述碰撞方法不能象压制类型的方法那样有效在每个颗粒上产生添加剂包衣。

为了本发明的目的，所有形式的共研磨和共微粉化都涵盖其中，包括与上述方法类似的或相关的方法。例如，包括类似于机械融合的方法，如那些采用一种或多种带有桨页或其它元件的高速转

子(即 2000-50000rpm)清扫管壁和桨页间有小缝隙(即 0.1mm-20mm)的管道内表面的方法。也包括将活性物质和添加剂共研磨的常规方法(如 WO 02/43701 中所描述)。这些方法得到包含表面上有一定量的添加剂的超细活性颗粒的活性颗粒混合物。

因此,本发明所用的研磨方法与以前处理颗粒的复杂尝试相比是简单和经济的,提供了实用性和经济利益。与本发明有关的另一好处为粉末加工步骤中没有涉及有机溶剂。这些有机溶剂对许多已知的粉末加工方法是很普遍的,由于种种原因,它们是不受欢迎的。

过去,气流粉碎被认为不太适合在制备用被动(passive)装置给药的粉末制剂中共研磨活性和添加剂颗粒,应优选与机械融合和强剪切混合类似或相关的压制方法。在气流粉碎机中颗粒之间的相互碰撞多少有些无法控制,因此,本领域中熟练技术人员认为该技术不太可能提供将添加剂包在活性颗粒表面所需的沉积。

此外,据信,与压制类型的方法如机械融合和强剪切混合情况不同,发生在气流粉碎机中的粉末成分的分离,会使被认为最有效的较细颗粒逃离所述加工过程。相反,可以很容易想象机械融合等技术如何产生所需的包衣。

但是,最近气流粉碎被证明为共研磨活性和添加剂颗粒的好方法,特别是对于制备要用于主动(active)装置的粉末制剂(参见公开号为 WO 2004/001628 的较早专利申请的公开)。

还应注意,以前也认为为了防止不同颗粒的分离,压制或冲击研磨方法必须在闭合系统中进行。在本发明所用的共研磨方法中发现该观点是不正确的,无需在闭合系统中进行。在开放系统中,令人惊讶地发现,共气流粉碎不会导致小颗粒的损失,即使使用亮氨酸作为添加剂。以前亮氨酸被认为在进行共气流粉碎时存在一些问题。

另外，在低压下的共气流粉碎可得到在被动装置中性能良好的粉末，而在高压下研磨的粉末更适合在主动装置如 Aspirair™ 中使用。

可为活性和载体颗粒特别选择共研磨方法。例如，活性颗粒可与添加剂一起被共气流粉碎或进行均质化处理，载体颗粒可与添加剂一起被机械融合(mechanofused)。

为了提供有利效果，本发明的共研磨方法可分两个或更多阶段进行。为了获得优势，可采用共研磨类型和/或添加剂的各种组合。在每个步骤中，可用共研磨和其它加工步骤的多种组合。

例如，可组合使用在不同压力下研磨和/或不同类型的研磨或混合方法。使用多步骤可调整研磨颗粒的特性以适应特定吸入装置、特定的药物和/或靶向给药到肺的特定部位。

在本发明的一个实施方案中，所述研磨方法为两步法，其包括：首先在适当的研磨压力下用气流粉碎机单独研磨药物，以得到所需粒径。然后，将研磨过的药物与添加剂共研磨。优选地，第二步在较低的研磨压力下进行，以达到添加剂在小活性颗粒上包衣的效果。该两步法比仅在高研磨压力下共研磨活性物质和添加剂可产生更好的效果。

同样类型的两步研磨方法可与载体颗粒一起进行，尽管这些颗粒通常不必被研磨至如此小的粒径。

在本发明另一实施方案中，任选采用上述两步共研磨方法得到混合颗粒接着进行机械融合。这种最后的机械融合步骤可对混合颗粒进行“抛光”，进一步将添加剂摩擦成颗粒。这可得到由机械融合提供的有益特性以及由共气流粉碎可能得到的非常小的粒径。这种另外的机械融合步骤对混合活性颗粒特别具吸引力，尤其是当所述颗粒非常小的时候。

在低温下进行共气流粉碎可加剧粒径的减小。当共气流粉碎方法在-20°C-40°C 下进行，颗粒在低温下更脆，因此更易碎，从而

得到更小的研磨颗粒。因此，在本发明的另一实施方案中，气流粉碎在低于室温下进行，优选在低于 10℃ 下进行，更优选在低于 0℃ 下进行。

下面的实验数据举例说明了本发明方法的优势。

### 对比实施例

#### 实施例 1: 机械融合的(Mechanofused)布地奈德与硬脂酸镁

该实施例研究了硬脂酸镁与布地奈德一起加工的方法。采用 Hosokawa AMS-MINI，用机械融合方法，在约 4000 rpm 下混合 60 分钟来制备混合物。

所用硬脂酸镁为标准级别，由 Avocado Research Chemicals Ltd. 提供。所用药物为微粉化布地奈德。采用 Miat Monohaler 测试粉末特性。

以不同的硬脂酸镁重量百分比制备布地奈德和硬脂酸镁的混合物。制备和测试了 5% w/w 和 10%w/w 的混合物。对混合物进行了 MSLIs 和 TSIs。下面总结的结果表明具有较高的雾化效率。但是，该粉末的流动性较差，且不易处理，装置保留率较高。

制剂	FPF(ED)	FPD (mg)	ED (mg)	方法
布地奈德：硬脂酸镁 (5%w/w)	73%	1.32	1.84	MSLI
布地奈德：硬脂酸镁 (10%w/w)	80%	1.30	1.63	TSI

#### 实施例 2: 机械融合布地奈德与细乳糖和硬脂酸镁

另外进行了考查药物与力控制剂和细乳糖颗粒两者的机械融合的研究。所用添加剂或力控制剂为硬脂酸镁 (Avocado)，细乳糖为 Sorbolac 400 (Meggler)。所用药物为微粉化布地奈德。

采用 Hosokawa AMS-MINI，在约 4000 rpm 下混合 60 分钟，通过对所有三种成分一起进行机械融合来制备混合物。

用下面浓度的布地奈德、硬脂酸镁和 Sorbolac 400 来制备制剂:

5% w/w 布地奈德, 6% w/w 硬脂酸镁, 89% w/w Sorbolac 400; 和

20% w/w 布地奈德, 6% w/w 硬脂酸镁, 74% w/w Sorbolac 400。

对混合物进行 TSIs 和 MSLIs。下面总结的结果表明 FPF 结果随着混合物中布地奈德的量的增加而增加。在这些分散试验中装置和胶囊保留率显著较低(<5%), 但是所用的硬脂酸镁水平相对较高, 并且这是应用于整个组合物。

制剂	FPF(ED) (TSI)	FPF(ED) (MSLI)
5: 6: 89	66.0%	70.1%
20: 6: 74	75.8%	-

作为该工作的延伸, 进一步研究了布地奈德、硬脂酸镁和 Sorbolac 400 的不同混合方法。在 Glen Creston Grindomix 中制备了两种制剂。该混合机为常规食物加工机型的桨页混合器, 带有两个平行的桨页。

第一种制剂为 5% w/w 布地奈德、6%w/w 硬脂酸镁、89% w/w Sorbolac 400 混合物, 通过在 2000rpm 将所有成分一起混合 20 分钟制备。该制剂由 TSI 测试, 与机械融合的混合物相比, 其结果显示 Grindomix 混合物得到更低的 FPF 结果(见下表)。

第二种制剂为 90% w/w 机械融合的硬脂酸镁：Sorbolac 400 (5: 95)预混合物和 10% w/w 布地奈德在 Grindomix 中混合 20 分钟的混合物。该制剂用 TSI 和 MSLI 测试。

还观察到，作为包含这种细颗粒的材料，该制剂具有特别好的流动特性。这被认为与机械融合方法有关。

制剂	FPF (ED)(TSI)	FPF(MSLI)
Grindomix 5: 6: 89%	57.7	-
Grindomix 10% 布地奈德 (机械融合预混合物)	65.9	69.1

### 实施例 3: 机械融合沙丁胺醇与细乳糖和硬脂酸镁

另外进行了考查另一种药物与力控制剂和细乳糖颗粒两者的机械融合的研究。所用添加剂或力控制剂为硬脂酸镁，细乳糖为 Sorbolac 400 (Meggler)。所用药物为微粉化硫酸沙丁胺醇。用 Hosokawa AMS-MINI，用机械混合方法，在约 4000 rpm 下混合 10 分钟来制备混合物。

所制备的制剂为：

20% w/w 沙丁胺醇，5% w/w 硬脂酸镁，75% w/w Sorbolac 400；和

20% w/w 沙丁胺醇，2% w/w 硬脂酸镁，78% w/w Sorbolac 400。

对混合物进行 NGIs，结果如下。在这些分散试验中装置和胶囊保留率也较低(<10%)。

制剂	FPF (ED)	FPF (ED)
20: 5: 75	80%	74%
20: 2: 78	78%	70%

#### 实施例 4: 制备用于被动装置的机械融合制剂

通过加在盖子最大开口处的漏斗将 20g 包含 20%微粉化氯米帕明、78% Sorbolac 400 (细乳糖)和 2% 硬脂酸镁的混合物加入到设备在 3.5% 运转的 Hosokawa AMS-MINI 机械融合系统中。封上开口处, 打开冷水。使设备在 20%运转 5 分钟, 然后在 80%运转 10 分钟。关掉设备, 打开盖子, 机械回收所得制剂。

将 20mg 收集到的粉末制剂填充到 3 号胶囊中, 从 Miat Monohaler 喷射(fired)到 NGI 中。所测得的 FPF 良好, 大于 70%。

上述数据表明, 硬脂酸镁的含量在 5-20%范围内可产生最好的分散性。若超出该范围, 经验表明会在装置中出现明显的粘附, 并且所用的量对于进一步的性能改善来说为不必要的。

连续获得范围在 50-60%的细颗粒分数值, 是未包含硬脂酸镁的对照组的两倍。

#### 发明实施例

##### 实施例 5: 机械融合的阿朴吗啡和机械融合细乳糖

首先, 通过加在盖子最大开口处的漏斗将 15g 微粉化阿朴吗啡和 0.75g 亮氨酸加入到设备在 3.5% 运转的 Hosokawa AMS-MINI 机械融合系统中。封上开口处, 打开冷水。使设备在 20%运转 5 分钟, 然后在 80%运转 10 分钟。关掉设备, 打开盖子, 机械回收所得制剂。

接着, 通过加在盖子最大开口处的漏斗将 19g Sorbolac 400 乳糖和 1g 亮氨酸加入到设备在 3.5% 运转的 Hosokawa AMS-MINI 机械融合系统中。封上开口处, 打开冷水。使设备在 20%运转 5 分钟, 然后在 80%运转 10 分钟。关掉设备, 打开盖子, 机械回收所得制剂。

将 4.2g 基于阿朴吗啡的材料和 15.8g 基于 Sorbolac 的材料在高剪切混合器中混合 5 分钟, 然后将所得粉末通过 300 微米的筛以得

到最终的制剂。将 2mg 所得粉末制剂填充到泡罩(blisters)中，从 Aspirair 装置喷射到 NGI 中。所得 FPF 大于 50%，MMAD 为 1.5 微米，说明该系统可给出非常好的分散性。装置保留率也非常低，装置中只剩下~1%，泡罩中只剩下 7%。

#### 实施例 6: 机械融合的氯米帕明和机械融合的细节糖

首先，通过加在盖子最大开口处的漏斗将 20g 包含 95%微粉化氯米帕明和 5% 硬脂酸镁的混合物加入到设备在 3.5% 运转的 Hosokawa AMS-MINI 机械融合系统中。封上开口处，打开冷水。使设备在 20%运转 5 分钟，然后在 80%运转 10 分钟。然后关掉设备，打开盖子，机械回收所得制剂。

接着，通过加在盖子最大开口处的漏斗将 20g 包含 99% Sorbolac 400 乳糖和 1% 硬脂酸镁的混合物加入到设备在 3.5% 运转的 Hosokawa AMS-MINI 机械融合系统中。封上开口处，打开冷水。使设备在 20%运转 5 分钟，然后在 80%运转 10 分钟。关掉设备，打开盖子，机械回收所得制剂。

将 4g 基于氯米帕明的材料和 16g 基于 Sorbolac 的材料在高剪切混合器中混合 10 分钟，得到最终的制剂。将 20mg 所述粉末制剂填充到 3 号胶囊中，从 Miat Monohaler 喷射到 NGI 中。

#### 实施例 7: 机械融合的茶碱和机械融合的细节糖

首先，通过加在盖子最大开口处的漏斗将 20g 包含 95%微粉化茶碱和 5% 硬脂酸镁的混合物加入到设备在 3.5% 运转的 Hosokawa AMS-MINI 机械融合系统中。封上开口处，打开冷水。使设备在 20%运转 5 分钟，然后在 80%运转 10 分钟。然后关掉设备，打开盖子，机械回收所得制剂。

接着，通过加在盖子最大开口处的漏斗将 20g 包含 99% Sorbolac 400 乳糖和 1% 硬脂酸镁的混合物加入到设备在 3.5% 运转的 Hosokawa AMS-MINI 机械融合系统。封上开口处，打开冷水。



使设备在 20%运转 5 分钟，然后在 80%运转 10 分钟。关掉设备，打开盖子，机械回收所得制剂。

将 4g 基于茶碱为的材料和 16g 基于 Sorbolac 的材料在高剪切混合器中混合 10 分钟，得到最终的制剂。将 20mg 所述粉末制剂填充到 3 号胶囊中，从 Miat Monohaler 喷射到 NGI 中。

可用其它磷酸二酯酶抑制剂包括 3、4、或 5 型磷酸二酯酶抑制剂和其它非特异性药物来代替在该实施例中所用的活性药物茶碱。

#### 实施例 8: 气流粉碎的氯米帕明和机械融合的细乳糖

将 20g 包含 95%微粉化氯米帕明和 5% 硬脂酸镁的混合物在 Hosokawa AS50 气流粉碎机中进行共气流粉碎。

通过加在盖子最大开口处的漏斗将 20g 包含 99% Sorbolac 400 (细乳糖)和 1% 硬脂酸镁的混合物加入到设备在 3.5% 运转的 Hosokawa AMS-MINI 机械融合系统中。封上开口处，打开冷水。使设备在 20%运转 5 分钟，然后在 80%运转 10 分钟。关掉设备，打开盖子，机械回收所得制剂。

将 4g 基于氯米帕明的材料和 16g 基于 Sorbolac 的材料在高剪切混合器中混合 10 分钟，得到最终的制剂。将 20mg 该粉末制剂填充到 3 号胶囊中，从 Miat Monohaler 喷射到 NGI 中。

为了替换该实施例中氯米帕明的目的，将一系列的微粉化药物与硬脂酸镁共气流粉碎。这些微粉化药物包括布地奈德、福莫特罗、沙丁胺醇、格隆溴铵、肝素、胰岛素和氯巴占。另外被认为合适的化合物包括上面列出的各类活性物质和特定实例。

#### 实施例 9: 气流粉碎的支气管扩张药和机械融合的细乳糖

将 20g 包含 95%微粉化支气管扩张药和 5% 硬脂酸镁的混合物在 Hosokawa AS50 气流粉碎机中进行共气流粉碎。

通过加在盖子最大开口处的漏斗将 20g 包含 99% Sorbolac 400 乳糖和 1% 硬脂酸镁的混合物加入到设备在 3.5% 运转的 Hosokawa AMS-MINI 机械融合系统中。封上开口处，打开冷水。使设备在

20%运转 5 分钟，然后在 80%运转 10 分钟。关掉设备，打开盖子，机械回收所得制剂。

将 4g 基于药物的材料和 16g 基于 Sorbolac 的材料在高剪切混合器中混合 10 分钟，得到最终的制剂。将 20mg 该粉末制剂填充到 3 号胶囊中，从 Miat Monohaler 喷射到 NGI 中。

这些试验的结果表明用本发明的方法制备的粉末制剂展现出进一步改善的特性如 FPD、FPF 以及良好的流动性，同时装置保留率和喉部沉积率(throat deposition)降低。

根据本发明，添加剂的 %w/w 通常不同。首先，当将添加剂加入到药物中时，所用的量优选为 0.1%-50%，更优选为 1%-20%，更优选为 2%-10%，最优选为 3-8%。其次，当将添加剂加入到载体颗粒中时，所用的量优选为 0.01%-30%，更优选为 0.1%-10%，优选为 0.2 %-5%，最优选为 0.5%-2%。与载体颗粒一起使用的优选的添加剂的量主要取决于这些颗粒的大小，进而主要取决于这些颗粒的表面积。

### **实施例 10: 乳糖试验**

进行该实验来表征细载体颗粒和超细药物颗粒在与添加剂一起研磨时的性质变化。

选择微粉化的超细乳糖作为药物模型，因为很容易得到其微粉化形式，并且与处理药理学活性物质相比，其风险更小(it carries a reduced hazard)。超细乳糖还被认为是独特的粘合材料，因此改善其分散性具有很大的挑战性。

选择 Meggle Sorbolac 400 和 Meggle Extra Fine 作为细载体等级，因为这些材料很容易得到。但是也可用其他等级的乳糖，如由 DMV、Borculo、Foremost 和其他供应商生产的乳糖，或者也可用于该目的定做的等级的乳糖，只要其符合指定的大小范围。

文献揭示了各种可能类型的试验，包括测定粉末流动性、粉末粘合性、粉末切力和粉末成尘性。

在第一个例子中，测定了几个基本的粉末特性。这些特性为用 Coulter SA 3100 BET 系统测定的多孔性和表面积，以及用 Malvern Instruments, Ltd. (Malvern, UK) 制造的 Mastersizer 2000 测定的粒径。然后用 Hosokawa 粉末测试机测定了几种标准粉末特性。

### 多孔性

用 Coulter SA 3100 BET 系统测定了粉末多孔性，结果如下。

样品	总孔隙容积 (ml/g)
Sorbolac	0.0027
机械融合的 Sorbolac (60 分钟)	0.0044
机械融合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (98: 2) (60 分钟)	0.0056
机械融合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (95: 5) (60 分钟)	0.0052

在图 1 的曲线图中也显示了乳糖的微孔性。

随着加工的进行，总孔隙容积显著增加，但是观察到不同孔径的差异不足，所以不能用多孔性试验作为加工的量度标准。因此，也进行了湿粉末分散体的 Malvern 粒径测量。所得结果总结如下。

样品	表面积 (m <sup>2</sup> /g)	Malvern d <sub>50</sub> (μm)
Sorbolac	1.023	8.760
硬脂酸镁	13.404	9.145
机械融合的 Sorbolac (60 分钟)	1.189	7.525
机械融合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (98: 2) (0 分钟)	1.562	8.191
机械融合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (98: 2) (60 分钟)	1.496	9.112
机械融合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (95: 5) (0 分钟)	2.028	8.281
机械融合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (95: 5) (60 分钟)	0.961	8.551
超细乳糖	0.798	16.523
机械融合的超细乳糖 (60 分钟)	0.714	18.139

机械融合的超细乳糖和硬脂酸镁 (98: 2) (60分钟)	1.195	17.703
强剪切混合的 Sorbolac (60分钟)	1.629	7.894
强剪切混合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (98: 2) (0分钟)	1.617	
强剪切混合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (98: 2) (5分钟)	1.473	
强剪切混合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (98: 2) (10分钟)	1.442	
强剪切混合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (98: 2) (20分钟)	1.383	
强剪切混合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (98: 2) (40分钟)	1.404	
强剪切混合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (98: 2) (60分钟)	1.425	
强剪切混合的 Sorbolac 和硬脂酸镁 (95: 5) (0分钟)	1.779	

随着加工时间的增加，表面积确实有所下降，这可解释为是由于硬脂酸镁已经涂在表面上。

#### Hosokawa 粉末测试器

该系统测定了几种不同的参数，包括：静止角；膨松堆密度 (aerated bulk density)；压实堆密度 (packed bulk density)；碰撞前和碰撞后的刮铲角 (angle of spatula before and after impact)；落角 (angle of fall)；和分散性。

然后该系统还计算了其他参数/指数，包括：角的差值(静止角 - 落角)；可压缩性(Carrs 指数)；平均刮铲角；和均匀度(以  $d_{10}$  和  $d_{60}$  为基础)。

用该系统测试了各种粉末，所得数据分别总结在表 1-5 中，显示在图 2-6 中。

从数据中可以看出，在与硬脂酸镁(Mg St)一起加工时，实际上所有粉末的静止角和落角都趋于减小，堆密度和分散性都趋于增加。

对于在适合用作本发明载体的大小范围内的 Sorbolac 400 和超细乳糖，其粉末与硬脂酸镁机械融合后与原材料相比，静止角和落角显著降低，膨松堆密度(aerated bulk)也有所增加(见表 1 和 2)。当用较低的切力混合该粉末时，在该试验中采用的是 Turbula 混合器，未观察到这些变化(见表 1)。

表 3 表示用强剪切混合机与硬脂酸镁混合的 Sorbolac 400。在这些实施例中，可观察到静止角和落角显著降低，膨松堆密度有所增加。但是，与 Sorbolac 400 和硬脂酸镁一起机械融合时相比，这些变化通常略小一些。这与加工方法的强度越大所产生的效果水平越高相符。

表 4 表示微粉化乳糖，其在这些试验中用于表示模型微粉化药物。遗憾的是，所得结果的变异性较高，所得数据特别是原材料的静止角、落角，被认为是不可靠的。密度有所增加，但还是相对较低。这些粉末被认为具有高粘合性。甚至在机械融合之后，与 Sorbolac 400 和超细乳糖的显著可见的粉末变化相比，也仅仅是略有改善。

表 5 表示 SV003，一种传统的大乳糖载体材料。在该情况下，与硬脂酸镁机械融合的粉末的静止角略有减小，落角没有变化(仍旧为其原始状态的低水平)。同样，膨松堆密度略有增加，但是其本来就在较高水平。

因此，结果显示在本发明优选大小范围内的共研磨载体颗粒和共研磨模型药物颗粒表现出静止角减小、堆密度增加和分散性增大的倾向。预计这些特性与降低的粘合性有关。随着共研磨方法的强度的不断增加和添加剂水平的不断增加(硬脂酸镁)，可观察到这种改善的增加。就改善的喷射剂量而言，以及就改善的细颗粒剂量尤

其是计量的细颗粒剂量而言，其结果是改善吸入器中包含这种载体的制剂的性能。

干粉制剂的计量剂量(MD)为所述吸入装置给出的计量形式中的活性药物的总量。例如 MD 可为 Cyclohaler™ 的胶囊中或 Gyrohaler™ 装置的箔泡罩中存在的活性药物的量。

喷射剂量(ED)为开动后从装置喷出的活性药物的总量。它不包括留在装置内或外表面或计量系统包括如胶囊或泡罩中的物质。ED 通过用通常被称为剂量均匀采样装置(dose uniformity sampling apparatus)(DUSA)的仪器从装置中收集总喷射量，然后通过有效定量湿化学测定法(validated quantitative wet chemical assay)(也可能用重量分析法，但这不太精确)回收来测定。

细颗粒剂量(FPD)为开动后从装置中喷出的空气动力学粒径小于所限定界限的活性药物的总量。如果没有特别声明为其他界限如如 3 $\mu\text{m}$ 、2 $\mu\text{m}$  或 1 $\mu\text{m}$  等，该界限通常为 5 $\mu\text{m}$ 。用冲击器(impactor)或撞击式测尘器(impinger)如两级撞击式测尘器(TSI)、多级撞击式测尘器(MSI)、Andersen Cascade Impactor (ACI)或 Next Generation Impactor (NGI)来测定 FPD。每个冲击器或撞击式测尘器在每级具有预定的空气动力学粒径收集切割点(cut points)。FPD 值通过解释(interpretation)由有效定量湿化学测定法(也可能用重量分析法，但这不太精确)定量的逐级活性药物回收率而得，其中采用简单分级或更复杂的逐级沉积精确内插法来测定 FPD。

细颗粒分数(FPF)通常被定义为 FPD/ED，并以百分数表示。在此处，ED 的 FPF 是指 FPF(ED)，用下式计算： $\text{FPF(ED)} = (\text{FPD/ED}) \times 100\%$ 。

细颗粒分数(FPF)还可被定义为 FPD/MD，并以百分数表示。在此处，MD 的 FPF 是指 FPF(MD)，用下式计算： $\text{FPF(MD)} = (\text{FPD/MD}) \times 100\%$ 。

#### Flodex 测定

一种评价粉末流动性的手段为采用 Flodex<sup>TM</sup> 粉末测定器 (Hansen Research)。

Flodex 提供了数值范围在 4-40mm 的粉末流动性指数。该测定可如下进行：将 50 g 制剂通过漏斗置入 Flodex 的保留室中，使该制剂静置 1 分钟，然后松开 Flodex 的活盖门以在保留室的底部开孔。可采用直径 4-34mm 的孔来测定流动性指数。给定制剂的流动性由制剂可流畅流动通过的最小孔直径决定。

#### Carr's 指数

一种制剂可以其密度/流动性参数和活性成分分布的均匀度为特征。可根据欧洲药典(Eur. Ph.)中描述的方法来测定表观体积和表观密度。

将粉末混合物(100g)倒入带有刻度的玻璃量筒中，读取未沉降的表观体积  $V_0$ ；用样品重量除以体积  $V_0$  计算沉降前的表观密度 (dv)。用所述仪器轻打 1250 次后，读取沉降后的表观体积( $V_{1250}$ )，并计算沉降后的表观密度(ds)。根据 Eur. Ph.中描述的方法测定流动性特性。

然后将粉末混合物(约 110g)倒入具有用适当方法堵塞的适当直径的孔的干燥漏斗中。打开漏斗底部的孔，记录所有样品流出漏斗所需的时间。流动性用 100g 样品所需的精确到十分之一秒的秒数表示。

还可根据下式从 Carr's 指数计算流动性：

$$\text{Carr's 指数(\%)} = ((ds-dv)/ds) \times 100$$

Carr 指数小于 25 通常被认为是表示良好的流动性特性。

活性成分的分布均匀度可通过从混合物的不同部分取 10 份样品来评价，每份样品大约等同于单次剂量。可用高效液相色谱法 (HPLC)来测定每份样品中活性成分的量。

#### 气雾剂性能的测定

吸入的粉末的量可通过将其装入干粉吸入器，将剂量喷射到冲击器或撞击式测尘器中，用欧洲或美国药典中定义的方法来测定。

### **SEM**

这是一种可能的有效方法，可用于鉴定展现出低粘合性的粉末、大硬脂酸镁聚结物以及加工和/或分离后的表面形态学变化。

### **差示扫描量热法(DSC) & 反相气相色谱法(IGC)**

这些技术可有效用于定量粉末颗粒加工过程中的表面能和无定形材料的产量。无定形材料被认为对粉末制剂的长期稳定性具有潜在危害，使它们容易重结晶。

已经考虑了粉末特征参数如流动性指数或表面特征形式。Hosokawa 粉末测定器提供了鉴定 (qualify) 粉末特性变化的很好的试验方法。机械融合粉末表现出静止角减小、堆密度增大和分散性增加的趋势。但是，由于颗粒接近微米大小，这些 Hosokawa 粉末测定器试验更加可靠(were less equivocal)。同样，这些参数可能不能直接与气雾化过程中的性能相联系。

除了鉴定药物和细载体成分粉末外，这些 Hosokawa 粉末测定器试验还有助于鉴定最终混合制剂，其中最终制剂特性优选与共研磨的细载体特性相似。因此，混合制剂将具有良好的流动特性并给出较低的装置保留率。

此外，保留了药物成分的良好分散性，提供了高水平的细颗粒分数和细颗粒剂量，如标准体外试验所测定。这些改善还比较一致，比用传统制剂方法得到的结果变异性要小。

本发明体系的另一非常重要的优点为高性能的一致性。一致性的众多好处之一就是其还可降低所经受的副作用，因为与可能的依赖传统吸入效率水平或其他形式的给药途径相比，它可降低给药总剂量。特别是，它能够准确定位治疗效应最大而副作用最小的特异性给药窗。



本发明的第二方面提供了根据本发明第一方面的方法得到的制剂。

在本发明的粉末组合物中，至少一些混合颗粒可为聚结物形式，优选为不稳定聚结物。但是，当药用组合物中包含该混合活性颗粒时，在将所述组合物给予患者时，添加剂材料可通过吸入器的开动促使混合活性颗粒分散。在吸入装置开动产生的湍动作用下，聚结物被打碎，释放出可吸入粒度的混合颗粒。

可如上所述制备的本发明的粉末颗粒不是现有技术中常见的“低密度”颗粒。所述低密度颗粒较难制备且成本昂贵。实际上，本领域熟练技术人员仅记录了与用特别的加工技术如产生低密度颗粒的复杂的喷雾干燥法制备的粉末颗粒相关的高性能。相反，本发明的颗粒是用非常简单而经济的方法制备的。

与现有技术中的建议的相反，本发明优势在于不产生颗粒间具有高空隙度可产生低密度粉末的严重凹陷或发皱的颗粒。据报道这样的粉末具有良好的流动性和分散特性，但是由于其形状原因，相对于其质量它们占有较大体积，这会产生包装问题，即需要更大的泡罩或胶囊来装下给定质量的粉末。

在本发明的一个实施方案中，粉末的振实密度(tapped density)至少为 0.1g/cc、至少为 0.2g/cc、至少为 0.3g/cc、至少为 0.4g/cc 或至少为 0.5g/cc。

#### 实施例 11: 粉末的表面化学分析

该分析的目的是为了鉴定模型共微粉化粉末表面上硬脂酸镁的存在。模型粉末用两种不同的方式加工，一种是常规药学混合方法，另一种是为本发明主题的加强的机械融合方法。其目的是为了显示表面包衣效率的对比。在该情况下模型材料为微粉化乳糖，其可代表微粉化药物或细载体。

用 TOF-SIMS 和 XPS 分析了粉末。TOF-SIMS 提供了表面最外层 1 nm 的质谱，在此是用于评价硬脂酸镁是完全还是部分覆盖了乳

糖。XPS 提供了代表样品表面最外层 10 nm 的光谱，在此是用于与 TOF-SIMS 比较来评价硬脂酸镁在乳糖表面覆盖的深度。

此外，用 Zetasizer 3000HS 仪器(Malvern Instruments Ltd, UK.) 研究了粉末。在环己烷中测定每种样品，得到 Z 电位测量结果。

准备下面的粉末样品用于试验：

乳糖；

由 Turbula 混合器混合的乳糖/硬脂酸镁 19/1；和

由机械融合混合的乳糖/硬脂酸镁 19/1。

### TOF-SIMS

SIMS 为定性表面分析技术，可得到表面最外层 1 nm 的高分辨质谱。

简而言之，SIMS 方法涉及用初级离子(如铯或镱)束轰击样品表面。这些离子与表面上的原子和分子碰撞导致能量向它们转移，引起它们从表面发射。从表面发射的颗粒类型包括正离子和负离子(称为次级离子)，中性物质和电子。在 SIMS 中只测定次级离子。根据用于样品的偏离(bias)类型，指向质谱仪的为正离子或负离子。然后测定这些离子的质荷比( $m/z$ )，得到相对于  $m/z$  检测所得计数的阳或阴离子质谱(positive or negative ion mass spectrum of counts detected versus  $m/z$ )。不同的碎片为表面不同成分的特征。与传统 SIMS 技术相比，TOF-SIMS 为具有增强的灵敏度(«百万分率(ppm)灵敏度)、质谱分辨率和质量范围的先进技术。在静态模式操作的 SIMS 用于检测表面顶部单层的化学组成。在静态 SIMS 条件下，限制初级离子剂量以使由光栅离子束统计测定的样品面积仅暴露于离子束一次，且所产生的光谱代表初始表面。

Turbula 混合样品(用 Turbula 混合的乳糖/硬脂酸镁 19/1)的 TOF-SIMS 分析表明在正和负离子质谱中都有乳糖和硬脂酸镁存在，如下表所示。光谱中乳糖的存在表示硬脂酸镁在表面上的覆盖是不完全的。

机械融合混合样品(通过机械融合共研磨的乳糖/硬脂酸镁 19/1)的 TOF-SIMS 分析也表明在正和负离子质谱中都有乳糖和硬脂酸镁存在。光谱中乳糖的存在表示硬脂酸镁在表面上的覆盖是不完全的。

值得注意的是 SIMS 光谱为非定量的, 所以峰的强度不能反映表面覆盖的程度。

### XPS

XPS 为可定量表面最外层 10 nm 的不同化学物质的量的表面分析技术。在最简单的分析形式中, XPS 测定每种存在元素的相对含量。定量元素鉴定可达到低至 1/1000 原子。除氢以外所有存在的元素都可检测。元素分析在检测表面污染物的量或定量任何具有独特元素类型的表面物质中是必需的。

样品	相对原子百分组成(%)		
	C	O	Mg
乳糖			
测定 1	54.47	45.43	Nd*
测定 2	55.29	44.71	Nd*
均值	<b>54.9</b>	<b>45.1</b>	<b>&lt;0.1</b>
乳糖 / 硬脂酸镁 (Turbula)			
测定 1	61.23	38.00	0.44
测定 2	60.40	39.02	0.50
均值	<b>60.8</b>	<b>38.5</b>	<b>0.5</b>
乳糖 / 硬脂酸镁 (机械融合)			
测定 1	81.39	17.07	1.51
测定 2	80.72	17.80	1.49
均值	<b>81.1</b>	<b>17.4</b>	<b>1.5</b>

\* Nd = 未检测到 (<0.1 原子 %)

用 Turbula 混合的乳糖/硬脂酸镁 19/1 样品的 XPS 分析显示在乳糖表面上存在镁, 这表明了硬脂酸镁的存在。用镁存在的百分率计算, 硬脂酸镁占样品表面最外层 10 nm 全部信号的 20%。适合碳

1s 包被的峰能够用来鉴别和定量存在于表面的官能团(Peak fitting the carbon 1s envelope enables the identification and quantification of the functionalities present at the surface)。表面上 C-H/C-C 碳中心的明显增加归因于硬脂酸镁的覆盖，这表明存在与从镁丰度预测的类似程度的信号强度。

乳糖/硬脂酸镁 19/1 机械融合混合样品的 XPS 分析通过镁丰度和比纯乳糖上所见的 C-C/C-H 官能团的增加再次证明了硬脂酸镁在乳糖表面的存在。用光谱中镁的百分率计算，硬脂酸镁占样品表面最外层 10 nm 的信号信号的 61.5%。可观察到 C-C/C-H 覆盖有类似强度的增加。

乳糖表面的羧基官能团很可能是由于表面污染，因此不能用羧基来评价硬脂酸镁覆盖的程度。但是对于两种混合样品来说，随着镁和 C-C/C-H 的增加，羧基官能团也呈增加趋势。

机械融合混合的样品被证明表面上硬脂酸镁的量比 Turbula 混合的样品显著增加。这些差异可反映已知由 TOF-SIMS 分析证明不完全覆盖的情况下，硬脂酸镁覆盖的增厚或覆盖表面积的增加。

样品	C 1s 光谱包被的面积%			
	C-C	C-O	O-C-O	O-C=O
乳糖				
测定 1	6.4	70.9	18.0	4.7
测定 2	4.4	57.8	22.0	12.8
<b>均值</b>	<b>5.5</b>	<b>64.3</b>	<b>20.0</b>	<b>8.7</b>
乳糖 / 硬脂酸镁 (Turbula)				
测定 1	25.8	57.5	14.7	2.1
测定 2	24.7	58.8	15.0	1.6
<b>均值</b>	<b>25.2</b>	<b>58.1</b>	<b>14.8</b>	<b>1.8</b>
乳糖 / 硬脂酸镁 (机械融合)				
测定 1	75.7	16.1	3.9	4.3
测定 2	73.9	17.2	4.5	4.5

均值	74.8	16.6	4.2	4.4
----	------	------	-----	-----

结论：两种混合样品中硬脂酸镁都是不完全覆盖，但存在于机械融合混合的样品表面顶部 10 nm 的硬脂酸镁为 Turbula 混合的样品的约三倍。

#### Z(zeta)电位

用 Zetasizer 测定 Z 电位。这是在水动力学剪切平面测定混悬液中颗粒电位的测定方法。结果总结如下：

样品	Z 电位 (mV)
乳糖	35.5
乳糖/硬脂酸镁 (19/1) (Turbula)	4.8
乳糖/硬脂酸镁 (19/1) (机械融合)	-34.8

每个结果为 10 个测量结果的平均值。数据在图 7 中显示。该技术显示了作为表面包衣过程函数的在 Z 电位测量结果中的明显差异，其中不断增加的负 Z 电位表明硬脂酸镁包衣的改善。

这些结果表明，通过常规混合或掺合如用象 Turbula 混合器那样的低切力混合器对细或超细载体或活性颗粒涂布添加剂不能象使用本发明的共研磨方法那样在粉末性能方面得到同样的改善。后面的方法看来是按照其字义所表示地将添加剂融合到活性或载体颗粒表面。

本发明的粉末具有极好的柔韧性，因此可被广泛应用，既可用于对肺部的局部用药，也可用于经过肺部的全身给药。

本发明还适用于经鼻给药，也适用于希望用来以这种备选模式鼻粘膜给药的粉末制剂。

本发明的制剂可用主动或被动吸入装置给药，因为已经确证如何使制剂与给药装置相适应，这意味着可以克服设法达到高性能的被动吸入装置的明显缺点。

本发明的第三方面提供了干粉装置，所述装置包括本发明第二方面的干粉制剂。

在本发明的一个实施方案中，吸入装置为主动吸入装置，其中使用压缩气体源或其他能源。合适的主动吸入装置的实例包括 Aspirair™ (Vectura Ltd)和由 Nektar Therapeutics 生产的主动装置(如美国专利 No. 6,257,233 所涵盖)。

在另外的实施方案中，吸入装置为被动吸入装置，其中患者的呼吸为装置中提供动力的唯一气体来源。“被动”干粉吸入装置的实例包括 Rotahaler™ 和 Diskhaler™(GlaxoSmithKline) 和 Turbohaler™ (Astra-Draco)和 Novolizer™(Viatris GmbH)。

剂量的大小可在数微克至数十毫克之间变化。实际上可用密度较高的颗粒，与常规想法相比，这意味着无需给予大体积的粉末即可给予较大的剂量，从而也避免了大体积给药所带来的各种问题。

干粉制剂可进行预先定量并保存在箔泡罩中，其可提供化学和物理保护而不会对粉末的整体性能产生有害影响。实际上，这样包装的制剂可长时间保持稳定，这是非常有利的，特别是从商业和经济角度来看。

本发明的第四个方面提供了一种保存单个剂量的本发明第二方面的粉末的容器。

所述容器可为胶囊或泡罩，优选为箔泡罩。

乳糖的孔隙率

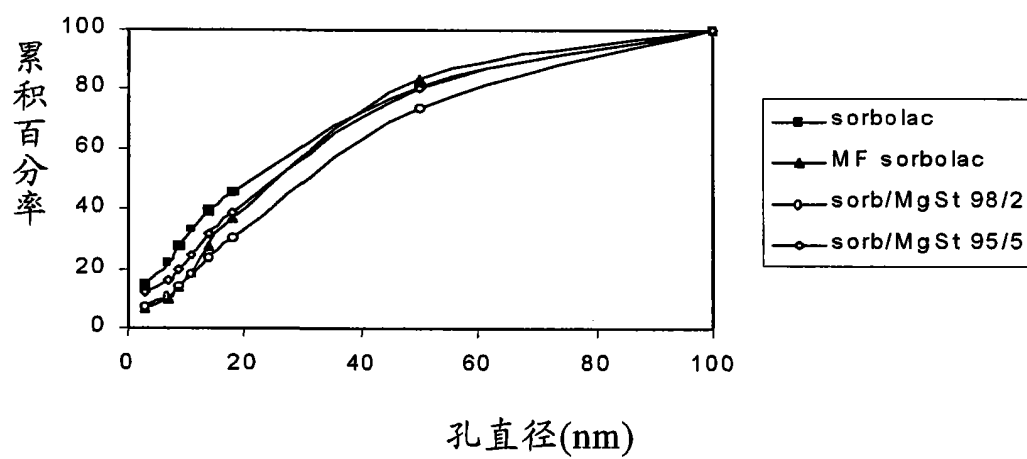


图 1

表 1 - Hosokawa 粉末测试机结果 - Sorbolac 400 (机械融合)

参数	Sorbolac	机械融合的 Sorbolac	机械融合的 Sorbolac + MgSt (98: 2) 5 分钟	机械融合的 Sorbolac + MgSt (98: 2) 10 分钟	机械融合的 Sorbolac + MgSt (98: 2) 60 分钟	机械融合的 Sorbolac + MgSt (95: 5) 60 分钟	低切力混合的 Sorbolac + MgSt (98: 2) 15 分钟
时间	N/A	60 分钟	5 分钟	10 分钟	60 分钟	60 分钟	15 分钟
静止角(°)	55.7	52.9	45.8	46.6	42.0	40.9	60.3
落角(°)	46.8	40.2	-	-	24.3	27.1	45.1
角差值(°)	8.9	12.7	-	-	17.7	13.8	15.2
蓬松堆密度(g/ml)	0.248	0.294	-	0.629	0.654	0.639	0.261
压实堆密度(g/ml)	0.612	0.641	-	0.938	0.974	0.962	-
可压缩性(%)	59.5	54.1	-	32.9	32.9	33.6	-
分散性(%)	8.5	12.7	60.3	58.0	61.4	66.8	59.3

图 2



表 2 - Hosokawa 粉末测试机的结果 - 超细乳糖

参数	超细乳糖	超细乳糖 + MgSt (98: 2)
时间	N/A	60 分钟
静止角(°)	53.6	40.1
落角(°)	42.5	22.3
角差值(°)	11.1	17.8
蓬松堆密度 (g/ml)	0.324	0.719
压实堆密度(g/ml)	0.745	1.035
可压缩性(%)	56.5	30.5
分散性(%)	16.1	69.6

图 3

表 3 - Hosokawa 粉末测试机的结果 - Sorbolac 400 (强剪切混合的)

参数	Sorbolac	强剪切混合的 Sorbolac + MgSt (98: 2) 0 分钟	强剪切混合的 Sorbolac + MgSt (98: 2) 10 分钟	强剪切混合的 Sorbolac + MgSt (98: 2) 60 分钟	强剪切混合的 Sorbolac + MgSt (99: 1) 60 分钟	强剪切的 Sorbolac + MgSt (95: 5) 60 分钟	机械融合的 Sorbolac + MgSt (98: 2) 60 分钟	机械融合的 Sorbolac + MgSt (95: 5) 60 分钟
时间	N/A							
静止角(°)	55.7	49.0	50.0	46.1	52.7	51.9	42.0	40.9
落角(°)	46.8	36.5	40.4	31.0	35.3	33.3	24.3	27.1
角差值(°)	8.9	12.5	9.6	15.1	17.4	18.6	17.7	13.8
蓬松堆密度 (g/ml)	0.248	0.328	0.562	0.557	-	-	0.654	0.639
压实堆密度(g/ml)	0.612	-	-	-	-	-	0.974	0.962
可压缩性(%)	59.5	-	-	-	-	-	32.9	33.6
分散性(%)	8.5	58.9, 68.1	43.7	56.6, 73.1	51.4	34.3	61.4	66.8

图 4

表 4 - Hosokawa 粉末测试机的结果 - 微粉化乳糖(模型药物)

参数	微粉化乳糖	机械融合的微粉化乳糖+ Mg St (95:5) (混合)	机械融合的微粉化乳糖+ Mg St (90:10) (混合)	机械融合的微粉化乳糖+ Mg St (80:20)	机械融合的微粉化乳糖+ Mg St (80:20) 2mm gap
时间	N/A	30 分钟	30 分钟	30 分钟	30 分钟
静止角(°)	23.5	51.0	53.6	47.5	55.8
落角(°)	33.0	45.3	42.6	28.1	42.0
角差值(°)	-9.5	5.7	11.0	19.4	13.8
蓬松堆密度(g/ml)	0.172	0.361	0.346	0.275	0.267
压实堆密度(g/ml)	0.396	-	-	0.551	0.540
可压缩性(%)	56.6	-	-	50.1	50.6
分散性(%)	6.0	28.4	25.5	37.6	46.5

图 5

表 5 - Hosokawa 粉末测试机的结果 - SV003 (传统“大”载体)

参数	SV003	机械融合的 SV003 + Mg St (99: 1)	机械融合的 SV003 + MgSt (99: 1)	机械融合的 SV003 + MgSt (99: 1)	机械融合的 SV003 + MgSt (98: 2)	机械融合的 SV003 + MgSt (98: 2)
时间	N/A	60 分钟	60 分钟	60 分钟	60 分钟	60 分钟
静止角(°)	44.0	36.3	38.1	35.9	43.1	42.2
落角(°)	29.0	30.9	33.9	30.8	33.3	35.3
角差值(°)	15.0	5.4	4.2	5.1	9.8	6.9
蓬松堆密度 (g/ml)	0.637	0.730	0.738	0.740	0.748	0.747
压实堆密度 (g/ml)	0.769	0.874	0.878	0.877	0.905	0.907
可压缩性(%)	17.2	16.5	15.9	15.6	17.3	17.6
分散性(%)	7.7	14.2	12.6	11.9	22.1	7.3

图 6

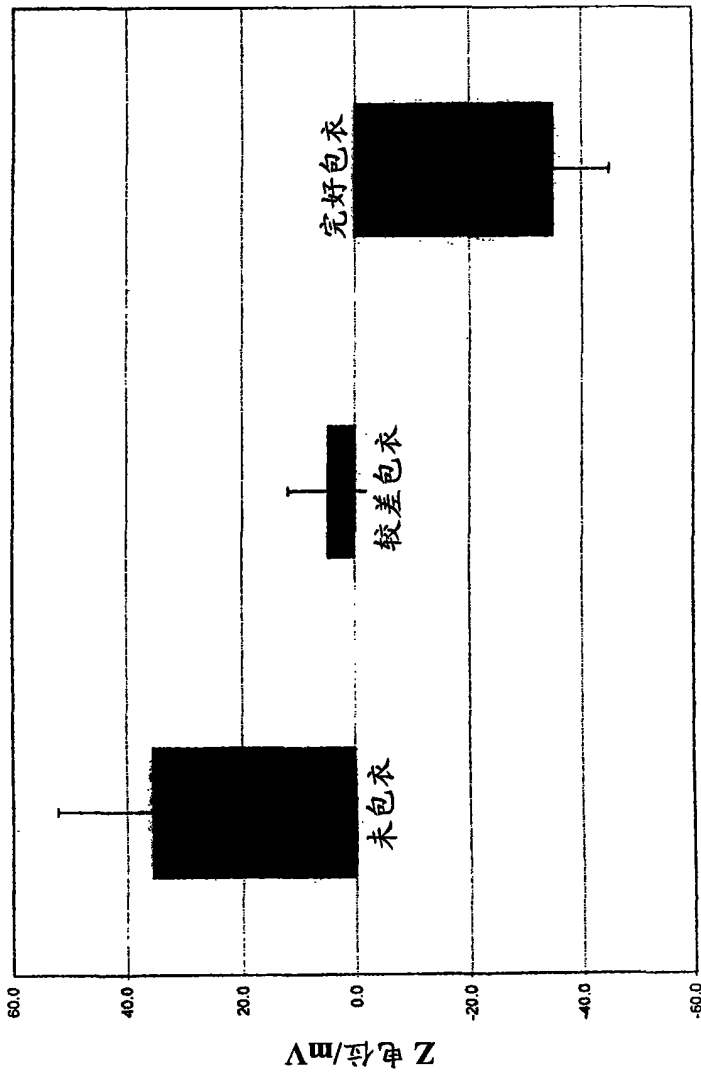


图7