



(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 I606846 B

(45) 公告日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：104115063

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 12 日

(51) Int. Cl. :            *A61K9/16*    (2006.01)                    *B01D12/00*    (2006.01)  
                               *B01D21/01*   (2006.01)                    *B01J2/00*     (2006.01)  
                               *B01J8/20*    (2006.01)                    *A61K31/381* (2006.01)

(71) 申請人：法德生技藥品股份有限公司 (中華民國) PHARMADAX INC. (TW)

新北市中和區連城路 236 號 5 樓之 1

(72) 發明人：郭嫻君 KUO, PEICHUN (TW)；黃世緯 HUANG, SHIHWEI (TW)；張瓊芳 CHANG, CHIUNGFANG (TW)

(74) 代理人：蔡坤財；李世章

(56) 參考文獻：

謝翔宇，"Spherical Crystallization for Lean Solid-Dose Manufacturing by Initial Solvent Screening: The Study of Phenylbutazone"，國立中央大學材料科學與工程研究所碩士論文，日期：2008 年 6 月，上架日：2009/04/01。

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：7 項      圖式數：4      共 29 頁

(54) 名稱

製備藥物凝集體的方法

A METHOD OF PREPARING DRUG AGGLOMERATE

(57) 摘要

一種製備藥物凝集體的方法包含添加一粉末狀藥物至一第一溶劑以形成一第一溶液，再向該第一溶液噴灑一第二溶劑以形成一第二溶液，其中該粉末狀藥物進行成核作用以形成一藥物凝集體，以及自該第二溶液分離該藥物凝集體。

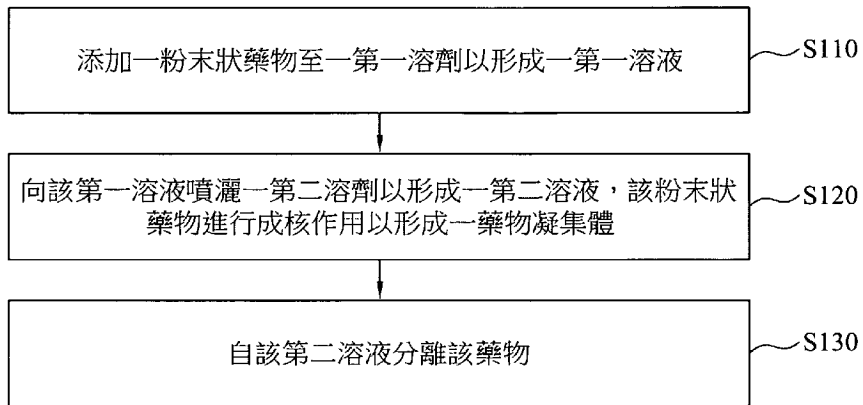
A method of preparing drug agglomerates includes adding a drug powder to a first solvent to form a first solution, spraying a second solvent to the first solution to form a second solution. The drug powder undergoes nucleation to form drug agglomerates. Finally, the drug agglomerates are isolated from the second solution.

指定代表圖：

符號簡單說明：

S110~S130 . . . 步

驟



第 1 圖

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 製備藥物凝集體的方法

【英文發明名稱】 A method of preparing drug  
agglomerate

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於製備一球狀藥物凝集體的方法，其凝集體具有一特定大小。該球狀藥物凝集體包含高濃度藥物，且具有良好流動性、安定性以及易後製處理的特性。該球狀藥物凝集體可用來當作藥物組合物之成分，減少習知製程中冗長的藥物加載、覆膜程序。該球狀藥物凝集體可經由再配製成控制釋放劑型。

### 【先前技術】

【0002】 在製藥領域，粉末之顆粒特性對於其產物具有決定性的因素，因此，在備製過程中需要嚴格控制，尤其是在口服藥劑方面。顆粒大小與形狀會影響到最終產物的特性以及後續製程，通常在配製過程中像是混合、壓片以及錠包膜等，皆須從較小的顆粒開始。除此之外，藥物顆粒大小分布也會影響藥物藥效（例如：溶解度、生體可用率、成分均一度、安定性等等）。

【0003】 不良顆粒特性的問題可藉由粒化克服。粒化（granulation）為一種獲得較大顆粒的方法，透過造粒得到的顆粒大小較為勻稱，有助於接下來的配製。習知技術主要利用兩種粒化程序，包含濕式造粒以及乾式造粒。於濕式造

粒製程中，添加造粒液體至一粉末床，透過攪拌翼〈高剪力造粒機或雙軸擠壓機〉或空氣〈流體化床造粒機〉加以攪拌，形成粒狀結構。由機器帶動的機械攪拌以及製備程序的濕化過程使得粉末集結產生濕粒狀結構。造粒液體包含一可揮發溶劑，該溶劑可透過乾燥步驟移除。常見的造粒液體包含水、乙醇、異丙醇及其組合。當物質對於濕氣或高溫特別敏感，則可透過不使用液體的乾式造粒製程使之形成粒狀結構。乾式造粒透過高壓將粉末壓聚至緊實。粉末可經重壓打錠而形成一大型錠劑，或是粉末經滾輪壓實機而形成一片狀材質。在這兩種情況下，中間產物被裁切或篩選至適當大小。然而，如果藥物的物理或化學性質較不安定，上述技術則不適用於粒化，因為水氣以及高溫〈濕式造粒〉可能會加速藥物降解，而高壓〈乾式造粒〉也可能導致藥物降解。而且，上述粒化製程皆需昂貴器材才得以進行。

**【0004】** 固定大小之藥物載珠為另一種控制顆粒大小的方式。於一流體化床或離心式造粒機中，將一包含藥物的溶液/懸浮液噴灑在固定大小的惰性珠粒上。然而，通常需要相當長的時間才能將藥物載負在珠粒上，尤其藥物劑量較大時，需要更長的時間。此外，在藥物載珠上包覆一釋放速率控制層，又需要更多的時間。

**【0005】** 除了上述的方法之外，調整原料顆粒特性也是另一種方式用來改進或增加賦形劑的額外功效。不同種類及功效的賦形劑皆可向醫藥級供應商取得。然而，相較於已商品化的賦形劑，藥物原料規格的選擇仍然有限。

【0006】 球狀結晶〈Spherical Crystallization〉為一種用來獲得較大球狀顆粒的製程。在此一製程中，結晶以及凝集可同時進行，而且可增加結晶形藥物的流動性與相容性〈Powder Technol. 130, 2003, 298-306〉。根據不同產物顆粒大小，許多技術被用來形成球狀結晶，舉例來說，球狀凝集〈Spherical Agglomeration〉、氨擴散〈Ammonia Diffusion〉、乳化液溶劑擴散〈Emulsion Solvent Diffusion〉以及中和反應〈Neutralization〉。

【0007】 1974年，Kawashima以及Capes公開了在結晶步驟中利用凝集獲得較大顆粒的概念。二氧化矽分散置入機械攪拌的四氯化碳中，並與氯化鈣水溶液凝集，此一程序成為標準流程〈Power Technol. 10, 1974, 85-92〉。之後，Kawashima又揭露一種在結晶過程中用來獲得更大顆粒的方法，藉由控制結晶凝集掌控顆粒特性〈Science 4 June 1982, 1127-1128〉。Kawashima的方法利用三種溶劑，一種為藥物溶解介質，例如一有效溶劑，另一種介質可讓藥物部分溶解並具有濕潤的特性，例如一聯結液體〈bridging liquid〉，以及一種與藥物不互溶的液體，例如一非有效溶劑。藥物顆粒先溶解於有效溶劑，接著倒入非有效溶劑造成再結晶，之後加入聯結溶劑使得粒子凝集。然而，在藥物溶解-再結晶的過程中控制結晶性質十分困難，因為藥物可能無法形成理想的形狀或大小，尤其形狀與大小取決於藥物本身特性以及製程參數設定。除此之外，上述球狀凝集體是否能在製藥程序中進行包膜也是未知。

**【發明內容】**

**【0008】** 根據本發明部分實施例，提供一製備球狀藥物凝集體的方法。由該方法產生之藥物球狀凝集體包含高純度藥物。球狀藥物凝集體中的藥物為結晶型或非晶型。凝集體顆粒大小介於約0.1至2.0公釐之間，較佳為0.1至1.5公釐之間，或0.1至1.0公釐之間。球狀凝集體可選擇性地被其他膜衣包覆。

**【0009】** 根據本發明部分實施例，製備藥物凝集體的方法包含添加一粉末狀藥物至一第一溶劑以形成一第一溶液。接著，向該第一溶液噴灑一第二溶劑以形成一第二溶液，同時該粉末狀藥物進行成核作用以形成一藥物凝集體。再來，自該第二溶液分離該藥物凝集體。相較於習知方法獲得的原料或粒子，本發明之球狀凝集體具有更佳的安定性以及相容性。

**【0010】** 根據本發明部分實施例，一種口服藥物組合物包含直徑大小介於0.1公釐至2.0公釐之間的藥物凝集體，其中該藥物凝集體的藥物純度等於或高於95% (w/w)。

**【圖式簡單說明】**

**【0011】** 本發明之上述和其他態樣、特徵及其他優點參照說明書內容並配合附加圖式得到更清楚的了解，其中：

〔圖 1〕係根據本發明部分實施例之一藥物凝集體製備方法流程圖。

〔圖 2A-2D〕係根據本發明部分實施例產生之杜洛希酞凝集體數位顯微鏡畫面。

〔圖 3A-3B〕係不同態樣之杜洛希酞數位顯微鏡畫面。

〔圖 4A-4D〕係不同態樣之杜洛希酞數位顯微鏡畫面。

### 【實施方式】

【0012】 爲了使本揭示內容的敘述更加詳盡與完備，下文針對了本發明的實施態樣與具體實施例提出了說明性的描述；但這並非實施或運用本發明具體實施例的唯一形式。以下所揭露的各實施例，在有益的情形下可相互組合或取代，也可在一實施例中附加其他的實施例，而無須進一步的記載或說明。在以下描述中，將詳細敘述許多特定細節以使讀者能夠充分理解以下的實施例。然而，可在無此等特定細節之情況下實踐本發明之實施例。

【0013】 本說明書中「藥物」一詞係指一種物質用來治療或預防疾病，或用來輔助生理或心理狀態。藥物可以以單鏡像異構物、混合立體異構物、自由鹼基或其他醫藥級可接受的鹽類方式存在。藥物包含但不侷限於以下幾種特徵：安定性不佳（例如：易受腸胃系統環境影響、易受光/溼度影響）、需透過控釋給藥（例如：需精準調控藥物血中濃度、僅能於特定部位吸收）以及高使用劑量（例如：每次投予劑量大於300毫克）。較佳地，根據本發明部分實施例，藥物爲酸敏性，或需包覆功能性膜衣。質子幫浦抑制劑，像是 omeprazole、lansoprazole、pantoprazole、rabeprazole 以及 ilaprazole 皆適用於本發明，然而本發明之藥物使用並不侷限於此。

【0014】 本說明書中「口服劑形式」係指一種透過口服的藥劑形式，包含但不侷限於藥錠、膠囊、顆粒、粉末、膜片、舌下含片、口內膏、懸浮液、乳狀液或糖漿。

【0015】 本說明書中「賦型劑」係指一藥劑中非具藥效之醫藥級可接受的惰性物質。賦型劑包含但不侷限於黏合劑、崩解劑、填充劑、成膜劑、香料、色料、潤滑劑、助流劑、吸附劑、防腐劑、釋放速率控制劑或甜味劑。

【0016】 本說明書中「控釋製劑」係指一改變藥物釋放時間以及/或速率的藥劑形式。控釋製劑之藥物釋放時間以及/或位置特性可被選擇，以達成習知藥劑例如一溶液或速釋劑形式無法匹配的醫療效果。控釋製劑包含延遲釋劑以及長效型釋劑。延遲釋劑為一在服用之後藥物不立即釋放或不連續釋放藥物的配方。長效型釋劑則讓藥物在服用後長時間內皆能持續釋出藥物。相較於速釋藥劑型式，長效型釋劑可減少投藥頻率。

【0017】 本說明書中「釋放速率控制劑」係指一可控制藥物釋放表現之物質，其通常透過形成基質或是膜衣來調節藥物釋放，但不限於此種方式。此物質包含但不侷限於不溶於酸或鹼的物質、不溶於水或在水中溶解速率慢的物質、遇水後膨脹並阻礙藥物釋放的物質或遇水後形成膠質的物質。較佳地，可成膠物質、腸衣物質或非水蝕/不溶解的物質可用來當作釋放速率控制物質。此物質還包含但不侷限於聚乙 烯 醇、聚 丙 烯 酸 鈉、羥 丙 基 甲 基 纖 維 素〈hydroxypropylmethyl cellulose, HPMC〉、羥丙基纖



維素〈hydroxypropyl cellulose〉、羥乙基纖維素〈hydroxyethyl cellulose〉、甲基纖維素〈methyl cellulose〉、羧乙基纖維素〈carboxyethyl cellulose〉、羧甲基羥乙基纖維素〈carboxymethyl hydroxyethyl cellulose〉、卡波樹脂〈carbomer〉、羧甲基鈉纖維素〈sodium carboxymethyl cellulose〉、聚乙烯吡咯烷酮〈polyvinylpyrrolidone, PVP〉、丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物、醋酸琥珀酸纖維素〈cellulose acetate succinate〉、羥丙基甲基苯二甲酸纖維素〈hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, HPMCP〉、羥丙基甲基醋酸琥珀酸纖維素〈hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate, HPMCAS〉、聚醋酸乙烯鄰苯二甲酸酯〈polyvinyl acetate phthalate〉、甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物、海藻酸鈉〈sodium alginate〉以及乙基纖維素〈ethylcellulose〉。

【0018】本說明書中「腸衣物質」係指一種物質在酸性環境較鹼性環境穩定。舉例來說，腸衣物質不會溶解於酸性胃液〈pH約為3〉當中，但是在腸道的鹼性環境〈pH7-9〉可溶解。該物質包含但不侷限於脂肪酸、蠟、蟲膠、塑料、植物纖維以及聚合物等。

【0019】本說明書中「高純度」一詞係指由適當分析儀器測量後純度至少等於或高於95%。

【0020】本說明書中「溶劑」係指水或有機溶劑，其中有機溶劑係指根據國際醫藥法規協和會〈ICH〉Q3C指南所

列之第2類及第3類溶劑，包含但不侷限於C4-C8直鏈烷、單環芳香烴、鹵代烴、醇、酮、醚、酯、腈、醯胺。

【0021】 本說明書中之溶解度係依據美國藥典-國家處方集〈USP-NF〉定義。也就是說，「不溶」係指1單位溶質需要超過10,000單位溶劑。「微溶」係指1單位溶質需要1,000至10,000單位溶劑。「略溶」係指1單位溶質需要100至1,000單位溶劑。「稍溶」係指1單位溶質需要30至100單位溶劑。「可溶」係指1單位溶質需要10至30單位溶劑。「即溶」係指1單位溶質需要1至10單位溶劑。「完全相溶」係指1單位溶質僅需少於1單位溶劑。

【0022】 根據本發明部分實施例，透過其製備藥物凝集體方法所產生之藥物凝集體外觀大致呈球狀。產生之藥物凝集體平均顆粒直徑大小約為0.05至2公釐，較佳地，可為0.1至1.5公釐，更佳地，可為0.1至1.0公釐。根據本發明部分實施例產生之藥物凝集體包含高純度藥物。

【0023】 如第1圖所示，本發明提供一種製備藥物凝集體的方法，包含步驟S110，將藥物粒子添加至一第一溶劑中並使之懸浮，步驟S120，添加一第二溶劑以凝集藥物粒子，並對藥物凝集體外型加工使其圓融，接下來，步驟S130，蒐集藥物凝集體，可選擇讓其乾燥以移除多餘溶劑。習知技術需經過藥物溶解-再結晶的步驟，本發明則無須再結晶，且凝集體之形成受控於一預定顆粒大小的原物料，因此，凝集體大小可被有效控制在一定範圍內。

【0024】 本發明還提供另一種製備藥物凝集體的方法，包含將藥物粒子溶解於有效溶劑形成一飽和溶液，接著，將該飽和溶液與第一溶劑混合，使得藥物結晶沉澱，再添加第二溶劑以凝集藥物結晶，並對藥物凝集體外型加工使其圓融，接下來，蒐集藥物凝集體，可選擇讓其乾燥以移除多餘溶劑。

【0025】 上述步驟S110與S120皆在機械攪拌的狀態下進行。另外，將藥物粒子溶解於有效溶劑形成飽和溶液，接著，將該飽和溶液與第一溶劑混合，使得藥物結晶沉澱，再添加一第二溶劑以凝集藥物結晶，並對藥物凝集體外型加工使其圓融的步驟皆在機械攪拌的狀態下進行。藥物凝集體在攪拌的過程中形成球狀凝集體。機械攪拌可透過槳葉器材攪拌，或其他合適的攪拌工具。為了使攪拌的效果更好，可在反應槽內放置數片折流板。乾燥步驟用來將凝集體與溶劑分離，任何合適的乾燥手段皆可用於本發明。

【0026】 相較於第二溶劑，第一溶劑對於藥物具有較差的溶解度。更詳細地說，藥物粒子不溶於第一溶劑（溶解度低於0.0001克藥物/克溶劑）。在上述將藥物粒子溶解於有效溶劑形成飽和溶液之後，將該飽和溶液與第一溶劑混合，即使得藥物結晶沉澱。

【0027】 有效溶劑與第一溶劑互溶。另外，相較於第一溶劑，有效溶劑具有較高的藥物粒子溶解度。更詳細地說，藥物在有效溶劑中為即溶或完全相溶（高於0.03克藥物/克溶劑）。

【0028】 第一溶劑可以包含但不侷限於C4-C8直鏈烷（如：戊烷、庚烷）、單環芳香烴（如：甲苯、二甲苯）、乙酸乙酯、N,N-二甲基苯胺以及丁酮。有效溶劑包含但不侷限於水、甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、乙腈、丙酮、四氫呋喃、三氯甲烷、1,4-二氧六環以及二甲基甲醯胺。

【0029】 第二溶劑與第一溶劑不相溶。另外，第二溶劑對於藥物的溶解度介於微溶與稍溶之間（0.0001-0.03克藥物/克溶劑）。添加適量第二溶劑以促進凝集藥物粒子/結晶，形成更大的粒子。除此之外，在步驟S110中，在添加藥物粒子之前，第一溶劑可以與一部份第二溶劑混合，如此以來可促進藥物在第一溶劑中的分布狀態，並增進之後的凝集效果。第二溶劑包含但不侷限於乙腈、甲醇、乙醇、水、二甲基甲醯胺及其組合。第二溶劑的選擇取決於第一溶劑以及使用的藥物。

【0030】 添加第二溶劑時，較佳以漸進的方式逐步混合。然而，過長的添加時間卻也可能造成凝集體大小不均的問題。本發明發現，控制第二溶劑之液滴大小將能有效影響凝集體的顆粒大小及分布情形。使用噴槍將第二溶劑以微細液珠及廣域的方式噴灑，例如液滴大小介於0.1至1.0公釐之間，將特別適用於製備大批量凝集體。其他添加第二溶劑的方式，例如滴加於第一溶劑中或直接導入於第一溶劑也在本發明的保護範圍內。

【0031】 溶劑使用取決於藥物粒子特性。舉例來說，使用杜洛希酞當作藥物粒子並欲製作其球狀凝集體時，第一溶劑可為庚烷，第二溶劑可為乙腈、乙醇、水或其混合。

【0032】 根據本發明部分實施例，有效溶劑與第一溶劑混合比例約為1:5至1:35 (v/v)。第二溶劑與第一溶劑(或第二溶劑相比於第一溶劑與有效溶劑之和)混合比例約為1:20至1:70 (v/v)。

【0033】 由本發明之方法所產生的藥物凝集體可進行下階段加工程序，例如包覆功能性膜衣。功能性膜衣可增加凝集體其他特性，像是控制藥物釋放表現、增加安定性、保護凝集體等，使得凝集體在後續製程應用更多元。功能性膜衣可提供凝集體抗酸/鹼、味道/氣味遮蔽、光/溼度防護、調節釋放表現等功能。

【0034】 藥物凝集體的大小與密度主要取決於原物料形狀以及顆粒大小。較小的原物料可產生較小且外觀圓滑的藥物凝集體。舉例來說，為了得到直徑約為1.0公釐的球狀凝集體，原物料的直徑最好小於0.1公釐。根據本發明部分實施例，藥物顆粒大小 $d_{90}$ 小於0.05公釐為較佳的起始大小。藥物顆粒大小 $d_{90}$ 小於0.01公釐則可產生趨近0.1至1.0公釐的藥物凝集體。0.1至1.0公釐的藥物凝集體大小有利於後續包膜或成錠的程序。

【0035】 以下實施例利用杜洛希酞氫氯化物 (duloxetine hydrochloride) 為原藥物形成藥物凝集體。杜洛希酞為一血清素與正腎上腺素再吸收抑制物，首見於歐

盟專利第273658號，其可使用於重度憂鬱症、泛焦慮症、糖尿病周邊神經性疼痛以及肌纖維痛。其以鹽類型式，杜洛希酞氫氯化物，呈現於產品中，目前由Eli Lilly以Cymbalta<sup>®</sup>為名販售於美國。歐盟專利第273658號揭露杜洛希酞氫氯化物粒子形成方式，其杜洛希酞氫氯化物粒子為針狀結晶，且須經過其他加工手續才得以用於製備醫藥產品。美國專利第5508276號揭露杜洛希酞粒子需經過研磨到粒子小於50 $\mu\text{m}$ ，方可透過粉末包覆程序將其覆蓋到珠粒之上；或使杜洛希酞溶解或懸浮於溶液中，再將其噴灑至珠粒之上。由於結晶特性的限制，目前市面上的杜洛希酞幾乎都使用與Cymbalta<sup>®</sup>相同的配方，也就是將一層杜洛希酞覆蓋於一惰性珠粒。然而，此種製程不僅耗時製作成本也較高。

【0036】 實施例一至四與八至九中，杜洛希酞氫化氫原物料之顆粒大小 $d_{10}$ 為7.9  $\mu\text{m}$ ， $d_{50}$ 為43.6  $\mu\text{m}$ ， $d_{90}$ 為119.5  $\mu\text{m}$ 。實施例十與十三中，杜洛希酞氫化氫原物料之顆粒大小 $d_{10}$ 為0.6  $\mu\text{m}$ ， $d_{50}$ 為1.8  $\mu\text{m}$ ， $d_{90}$ 為5.2  $\mu\text{m}$ 。

【0037】 實施例一

【0038】 在20°C環境下，使2.0公克杜洛希酞氫化氫在300毫升的庚烷中形成懸浮液，且持續攪拌（槳葉速率400 rpm）。漸進地滴加7毫升乙腈至該懸浮液。將溶液持續攪拌220分鐘達到勻相平衡（穩定大小以及表面平滑的凝集體形成），過濾產物並在40°C下乾燥20小時。由上述手段可得到1.8公克凝集體，且外觀大致呈球狀，平均顆粒直徑大小介於1.0至1.8公釐之間。凝集體平均抗壓強度大約是

230.7 公克/珠粒。抗壓強度測試方法已見於 Braz. J. Pharm. Sci. vol. 48 No. 4 Oct/Dec. 2012 或 Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences 3(18) 2013, 10-16。由示差掃描熱分析可看到，產物在 173.8°C 出現高峰，與原物料特性類似，且熱重分析顯示溶劑並不存在於杜洛希酞凝集體。

**【0039】 實施例二**

**【0040】** 在 20°C 環境下，使 2.0 公克杜洛希酞氯化氫在 300 毫升的庚烷中形成懸浮液，且持續攪拌〈槳葉速率 400 rpm〉。漸進地滴加 6.6 毫升第二溶劑〈乙腈：95%乙醇，約為 19：1〉至該懸浮液。將溶液持續攪拌 200 分鐘達到勻相平衡，再將產物濾出並在 50°C 的環境下乾燥 13 小時。最後產物為總重 1.8 公克的凝集體，且凝集體具有近球狀的外觀，平均顆粒直徑大小介於 0.8 至 1.2 公釐。凝集體平均抗壓強度大約是 200.0 公克/珠粒。

**【0041】 實施例三**

**【0042】** 在 20°C 環境下，使 9.0 公克杜洛希酞氯化氫在 300 毫升的庚烷中形成懸浮液，且持續攪拌〈槳葉速率 1000 rpm〉。漸進地滴加 11 毫升乙腈至該懸浮液。將溶液持續攪拌 60 分鐘達到勻相平衡，再將產物濾出並在 50°C 的環境下乾燥 11 小時。最後產物為總重 8.7 公克的凝集體，且凝集體具有近球狀的外觀，平均顆粒直徑大小介於 0.3 至 0.7 公釐。凝集體平均密度大約是 0.88 公克/立方公分。

**【0043】 實施例四**

【0044】 在20°C環境下，使20.0公克杜洛希酞氯化氫在300毫升的庚烷中形成懸浮液，且持續攪拌〈槳葉速率400 rpm〉。漸進地滴加15毫升乙腈至該懸浮液。將溶液持續攪拌210分鐘達到勻相平衡，再將產物濾出並在50°C的環境下乾燥12小時。最後產物為總重19.6公克的凝集體，且凝集體具有近球狀的外觀，平均顆粒直徑大小介於0.8至1.0公釐。凝集體平均密度大約是0.77公克/立方公分。

【0045】 實施例五〈杜洛希酞丸腸衣包膜〉

【0046】 實施例四所產生之近球狀杜洛希酞凝集體可繼續進行腸衣包覆程序。近球狀杜洛希酞凝集體透過篩號60的篩子篩選。準備一密封膜溶液，該密封膜溶液包含22.5公克的HPMC、45.0公克的蔗糖以及67.5公克的滑石粉溶解於764.9公克的純水。將300公克篩選過的近球狀杜洛希酞凝集體放置於一流體化床，並將密封膜溶液灑在凝集體上。經過密封膜包覆後，重量將增加約30.7%，含水量約為1.2%。密封膜包覆程序後，其產物進入腸衣包覆。將密封膜包覆的300公克凝集體包覆一腸衣層溶液，該腸衣層溶液包含19.0公克HPMCAS，2.9公克檸檬酸三乙酯以及8.1公克硬酯酸溶解於711.2公克的95%乙醇。在包膜程序之後，即產生腸衣聚合物包覆的杜洛希酞凝集體，重量增加約為7.0%，含水量約為1.2%。每一杜洛希酞丸包含約71.5% w/w 杜洛希酞氯化氫。包膜環境請見以下表格一。

表格一	
包膜環境	
密封層	
入風溫度 (°C)	65 - 75
產物溫度 (°C)	39 - 49



噴霧氣壓 (巴)	0.8 - 1.0
製程風壓 (巴)	0.2 - 0.4
噴霧速率 (公克/分鐘)	5 - 9
腸衣層	
入風溫度 (°C)	56 - 66
產物溫度 (°C)	41 - 50
噴霧氣壓 (巴)	1.0 - 1.2
製程風壓 (巴)	0.4 - 0.5
噴霧速率 (公克/分鐘)	6 - 8

【0047】 實施例六〈腸衣包覆之杜洛希酞丸溶離試驗〉

【0048】 由實施例五獲得的膜覆杜洛希酞丸進一步經過溶離試驗。該溶離試驗根據美國藥典之緩衝液替換手段，在一第一型溶離機中進行〈2小時在0.1N氯化氫，接著替換為pH6.8之PBS〉。膜覆杜洛希酞丸包含相當於30毫克的杜洛希酞自由鹼基被置入3號膠囊中進行測試。結果顯示其能降低藥物在酸性環境的釋放，而在中性環境始能立即釋出藥物，達到藥物延遲釋放的效果。

表格二

0.1N 氯化氫 1000 毫升， 200 rpm， 37°C	
時間 (分鐘)	釋放率 (%)
60	0.55
120	6.76
替換至 pH 6.8 PBS 1000 毫升， 100 rpm， 37°C	
145	31.58
160	46.54
175	53.84
190	58.31
205	63.27

【0049】 實施例七〈近球狀杜洛希酞凝集體溶離試驗〉

【0050】 由實施例一以及二獲得的膜覆杜洛希酞丸進一步經過溶離試驗。該溶離試驗根據美國藥典在一第一型溶離機中、500毫升之pH6.8之PBS、100rpm以及37°C下進行。

以下結果係對照於杜洛希酞原物料。由測試結果表格三來看，近球狀藥物凝集體釋放表現與原物料十分類似。

表格三

時間(分鐘)	杜洛希酞釋放率(%)		
	實施例一	實施例二	原物料
3	84.8	76.6	89.3
6	97.7	90.1	95.8
9	100.9	95.4	97.5
12	101.9	97.6	98.4
15	102.2	98.8	98.8
18	102.5	99.5	99.1
21	102.5	100.0	99.4
30	102.7	100.9	99.9
60	102.5	101.3	100.9

**【0051】 實施例八**

**【0052】** 在20°C環境下，使2.0公克杜洛希酞氯化氫在300毫升的庚烷中形成懸浮液，且持續攪拌〈槳葉速率400 rpm〉。漸進地滴加0.8毫升純水於該懸浮液。將溶液持續攪拌360分鐘達到勻相平衡，再將產物濾出並在50°C的環境下乾燥17小時。最後產物為總重1.9公克的凝集體，且凝集體具有近球狀的外觀，平均顆粒直徑大小介於1.2至1.6公釐。凝集體平均抗壓強度大約是98.2公克/珠粒。

**【0053】 實施例九**

**【0054】** 在20°C環境下，使2.0公克杜洛希酞氯化氫在300毫升的庚烷中形成懸浮液，且持續攪拌〈槳葉速率400 rpm〉。漸進地添加4.6毫升濃度95%乙醇於該懸浮液。將溶液持續攪拌180分鐘達到勻相平衡，再將產物濾出並在50°C的環境下乾燥12小時。最後產物為總重1.8公克的凝集

體，凝集體具有近球狀的外觀，平均顆粒直徑大小介於1.7至1.9公釐。凝集體平均抗壓強度大約是298.8公克/珠粒。

**【0055】 實施例十**

**【0056】** 在20°C環境下，使35公克杜洛希酞氯化氫在300毫升的庚烷以及5毫升的乙腈中形成懸浮液，且持續攪拌〈槳葉速率800 rpm〉。在流速20 rpm〈蠕動幫浦〉以及噴霧壓力0.04巴漸進地透過0.5公釐孔徑噴槍〈Glatt® Mod. 951S20〉噴灑27毫升乙腈於該懸浮液。將溶液持續攪拌180分鐘達到勻相平衡，再將產物濾出並在50°C的環境下乾燥11小時。最後產物為總重34.7公克的凝集體，且凝集體具有近球狀的外觀，平均顆粒直徑大小介於0.3至0.5公釐。凝集體平均抗壓強度大約是43.0公克/珠粒。第2圖為數位顯微鏡截圖，顯示在加入乙腈之後，不同時間點得到的凝集體。第2A圖為10分鐘，第2B圖為40分鐘，第2C圖為120分鐘，第2D圖為180分鐘。

**【0057】 實施例十一〈腸衣聚合物包覆之杜洛希酞丸〉**

**【0058】** 由實施例十獲得的近球狀杜洛希酞凝集體又經過密封程序，由一包含HPMC的材質包覆，且被一包含HPMCAS之腸衣層包覆〈參考實施例五之步驟〉。密封層增加總重量之30.7%，腸衣層增加7.0%。每一藥丸包含約71.5% w/w杜洛希酞氯化氫。接下來，產物經過篩號16與20之篩子篩選，得到直徑大小介於0.8至1.2公釐之顆粒。

**【0059】 實施例十二〈製備填料粒子與錠劑〉**

【0060】 製備控釋錠劑，該錠劑透過壓縮腸衣包覆之杜洛希酞丸以及填料粒子所形成。

【0061】 填料粒子製備方法包含在造粒機中將480.0公克微晶纖維素以及30.7公克PVP，且加入150.0公克純水進行造粒。透過篩號16以及20之篩子篩選粒子。

【0062】 將171公克填料粒子、42公克由上述實施例十一產生之腸衣包覆杜洛希酞丸、57公克微晶纖維素、24公克交聯羧甲基纖維素鈉、3公克二氧化矽以及3公克甘油山嶺酸酯混合。產生之混合物經過習知錠劑製備程序，製作成最終約為300毫克的錠劑，每錠包含30毫克杜洛希酞氫化氫。

【0063】 實施例十三

【0064】 在20°C環境下，使70公克杜洛希酞氫化氫在600毫升的庚烷以及10毫升的乙腈中形成懸浮液，且持續攪拌〈槳葉速率800 rpm〉。在流速20 rpm以及噴霧壓力0.04巴的環境，漸進地透過噴槍噴灑54毫升乙腈於該懸浮液。將溶液持續攪拌300分鐘達到勻相平衡，再將產物濾出並在50°C的環境下乾燥11小時。最後產物為總重69.6公克的凝集體，且凝集體具有近球狀的外觀，平均顆粒直徑大小約為0.4公釐。近球狀凝集體成分經過氣相色層分析，庚烷約為26 ppm，且未偵測到乙腈。

【0065】 實施例十四

【0066】 表格六列舉具有控釋效果的杜洛希酞丸A以及杜洛希酞丸B進行膠囊充填。杜洛希酞丸A以及杜洛希酞丸B平均顆粒大小約為400微米。

表格四

	杜洛希酞丸 A (毫克/膠囊)	杜洛希酞丸 B (毫克/膠囊)
<u>藥核</u>		
近球狀杜洛希酞凝集體 (~0.2 公釐)	67.36	67.36
<u>密封層</u>		
HPMC	4.5	4.5
蔗糖	9	9
滑石粉	13.5	13.5
<u>腸衣層</u>		
HPMCAS AS-LF	71.5	13.5
檸檬酸三乙酯	7.2	1.4
滑石粉	53.6	--
硬脂酸	--	4.1
<u>外覆膜</u>		
HPMCAS AS-LF	--	0.81
檸檬酸三乙酯	--	0.08
硬脂酸	--	0.24
總合	226.6	114.4

【0067】 實施例十五〈流動性比較〉

【0068】 近球狀杜洛希酞凝集體具有平均顆粒直徑大小約1.6公釐，與杜洛希酞原物料顆粒一併經過Carr指標測試其流動性。近球狀杜洛希酞凝集體之Carr指標值約為8.33%〈流動性佳〉。相較之下，杜洛希酞原物料顆粒平均顆粒直徑大小約為6.7微米，Carr指標值約為46.25%，其流動性非常低。第3圖為數位顯微鏡截圖，第3A圖為根據本發明之製備方法產生之近球狀杜洛希酞凝集體，第3B圖為杜洛希酞原物料。

【0069】 實施例十六〈腸衣聚合物包覆杜洛希酞丸〉

表格五

	百分比	單位劑量(毫克)
<u>藥核</u>		

近球狀杜洛希酞凝集體 (~0.7 公釐)	62.7%	110.0
密封層		
HPMC	4.7%	8.3
蔗糖	9.4%	16.5
滑石粉	14.1%	24.8
腸衣層		
HPMCAS AS-LF	5.8%	10.1
檸檬酸三乙酯	0.9%	1.5
硬脂酸	2.4%	4.3
總合	100.0%	175.5

【0070】 膜覆杜洛希酞凝集體進一步經過溶離試驗。該溶離試驗係根據美國藥典之規範，在第一型溶離機中進行，首先，2小時置於一酸性介質內〈0.1N 氯化氫，1000 毫升，100rpm，37°C〉，接著置於一緩衝介質內〈pH6.8 PBS，1000 毫升，100rpm，37°C〉。

表格六

時間 (分鐘)	釋放率 (%)
60	0.7
120	6.0
145	45.5
160	62.7
175	67.3
190	79.7
205	83.4

【0071】 實施例十七

【0072】 不同大小的近球狀杜洛希酞凝集體之相容性可透過測量殘餘含量〈% assay〉得知。杜洛希酞原物料以及透過習知粒化手段得到的粒化杜洛希酞也進行相容性測試。粒化杜洛希酞由與製備凝集體相同之第二溶劑〈例如：乙腈〉進行造粒，且在50°C下乾燥直到含水量小於1%。易造成杜洛希酞降解之腸衣物質HPMCP被用來進行實驗。

【0073】 根據實驗結果，近球狀杜洛希酞凝集體在固定時間內，相較於杜洛希酞原物料具有較佳的殘餘含量，可見本發明之藥物凝集體製備方法能有效改善相容性。除此之外，近球狀杜洛希酞凝集體相較於透過習知手段所得相同大小的粒化杜洛希酞具有較佳的相容性，由此可見相容性之改善並非僅歸因於顆粒本身大小。第4圖係杜洛希酞不同態樣數位顯微鏡截圖。第4A圖為20-30篩產生之凝集體，第4B圖為40-60篩產生之凝集體，第4C圖為20-30篩產生之粒化杜洛希酞，第4D圖為40-60篩產生之粒化杜洛希酞。

表格七

樣本名稱	杜洛希酞:HPMCP	環境	% Assay
C	1:0	60°C / 75% RH, 11 天	98.39
SA#40-60	1:0		98.43
SA#20-30	1:0		99.14
G#40-60	1:0		98.57
G#20-30	1:0		99.19
C + HPMCP	1:0.6		0.48
SA#40-60 + HPMCP	1:0.6		95.10
SA#20-30 + HPMCP	1:0.6		97.66
G#40-60 + HPMCP	1:0.6		59.91
G#20-30 + HPMCP	1:0.6		90.31

\* C：原物料；SA：近球狀凝集體；G：粒化顆粒

【0074】 雖然本發明已以實施方式揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

#### 【符號說明】

【0075】 S110-130步驟

## 公告本

104115063  
104.5.12

## 【發明摘要】

ABIK 9/16 (2006.01)  
 B01D 12/00 (2006.01)  
 B01D 21/01 (2006.01)  
 B01J 2/00 (2006.01)  
 B01J 8/30 (2006.01)  
 A61K 31/381 (2006.01)

【中文發明名稱】 製備藥物凝集體的方法

【英文發明名稱】 A method of preparing drug

agglomerate

## 【中文】

一種製備藥物凝集體的方法包含添加一粉末狀藥物至一第一溶劑以形成一第一溶液，再向該第一溶液噴灑一第二溶劑以形成一第二溶液，其中該粉末狀藥物進行成核作用以形成一藥物凝集體，以及自該第二溶液分離該藥物凝集體。

## 【英文】

A method of preparing drug agglomerates includes adding a drug powder to a first solvent to form a first solution, spraying a second solvent to the first solution to form a second solution. The drug powder undergoes nucleation to form drug agglomerates. Finally, the drug agglomerates are isolated from the second solution.

【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】

S110~S130 步驟

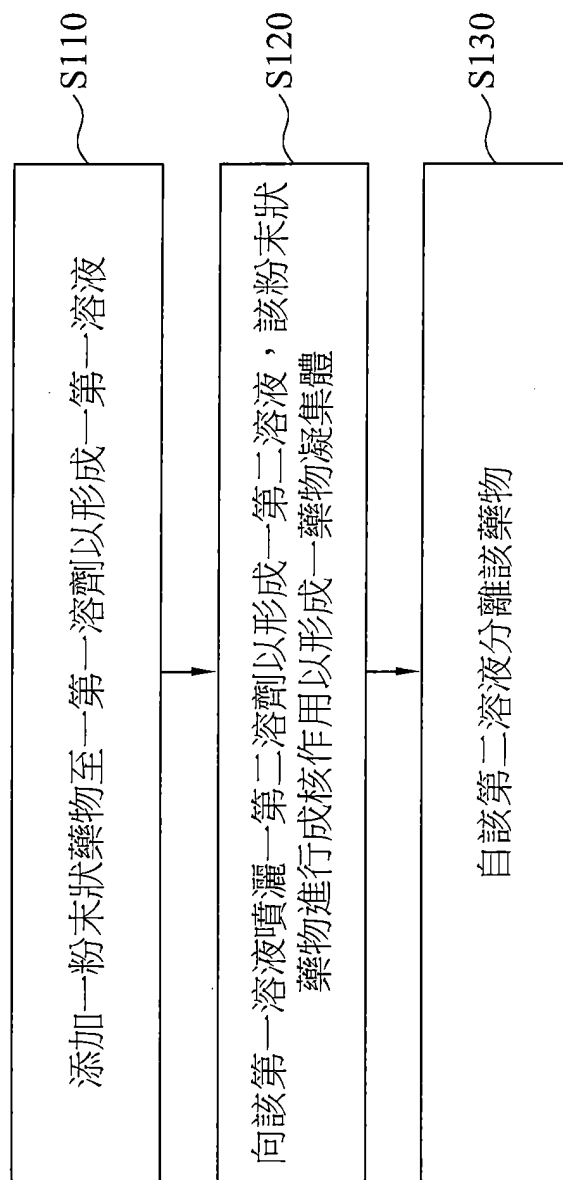
【特徵化學式】

無。



公告本

圖式



第 1 圖

## 公告本

104115063  
104.5.12

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 製備藥物凝集體的方法

【英文發明名稱】 A method of preparing drug

agglomerate

## 【中文】

一種製備藥物凝集體的方法包含添加一粉末狀藥物至一第一溶劑以形成一第一溶液，再向該第一溶液噴灑一第二溶劑以形成一第二溶液，其中該粉末狀藥物進行成核作用以形成一藥物凝集體，以及自該第二溶液分離該藥物凝集體。

## 【英文】

A method of preparing drug agglomerates includes adding a drug powder to a first solvent to form a first solution, spraying a second solvent to the first solution to form a second solution. The drug powder undergoes nucleation to form drug agglomerates. Finally, the drug agglomerates are isolated from the second solution.

【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】

S110~S130 步驟

【特徵化學式】

無。

ABIK 9/16 (2006.01)  
B01D12/00 (2006.01)  
B01D21/01 (2006.01)  
B01J2/00 (2006.01)  
B01J8/30 (2006.01)  
A61K31/381 (2006.01)

**公告本**

106年8月8日無劃線替換頁

**【發明申請專利範圍】**

106年8月8日修正補充

【第1項】一種製備藥物凝集體的方法，包含：

添加一粉末狀藥物至一第一溶劑以形成一第一懸浮液，其中該粉末狀藥物係指一酸感性藥物且不溶於第一溶劑，且該第一溶劑為 C4-C8 直鏈烷；

向該第一懸浮液噴灑一第二溶劑以形成一第二溶液，其中該第二溶劑及該第一溶劑不相溶，該第二溶劑係選自於乙腈、乙醇、水及其組合，且該粉末狀藥物進行成核作用以形成一藥物凝集體；以及

自該第二溶液分離該藥物凝集體。

【第2項】如請求項 1 所述之製備藥物凝集體的方法，其中該第一溶劑在添加該粉末狀藥物前，另外先添加部份該第二溶劑並混合。

【第3項】如請求項 1 所述之製備藥物凝集體的方法，其中該第二溶劑之液滴直徑大小介於 0.1 公釐至 1.0 公釐之間。

【第4項】如請求項 1 所述之製備藥物凝集體的方法，其中該藥物凝集體之直徑大小介於 0.1 公釐至 2.0 公釐之間，且該藥物凝集體之藥物純度等於或高於 95% (w/w)。

【第5項】如請求項 1 所述之製備藥物凝集體的方法，其中該粉末狀藥物顆粒直徑大小  $\langle d_{90} \rangle$  小於 0.05 公釐。

【第6項】如請求項 1 所述之製備藥物凝集體的方法，其中該粉末狀藥物係指杜洛希酞 (duloxetine)。

【第7項】 一種如請求項 1 所述方法製備之口服藥物組合物，包含：

直徑大小介於 0.1 公釐至 2.0 公釐之間的藥物凝集體，其中該藥物凝集體的藥物純度等於或高於 95% (w/w)。