(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 110494228 A
(43)申请公布日 2019.11.22

(21)申请号 201780069626.X

(22)申请日 2017.09.11

(30)优先权数据
62/393,033 2016.09.11 US
62/556,459 2017.09.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2017/051022 2017.09.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/047185 EN 2018.03.15

(71)申请人 申卡尔工程设计艺术学院
地址 以色列拉马特甘

(72)发明人 丹·莱维图斯
塔·施皮格尔施陶伯

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 牟静芳 郑霞

(51)Int.Cl.
B05D 5/08(2006.01)
B01J 2/02(2006.01)
B01J 2/04(2006.01)
A61K 9/50(2006.01)

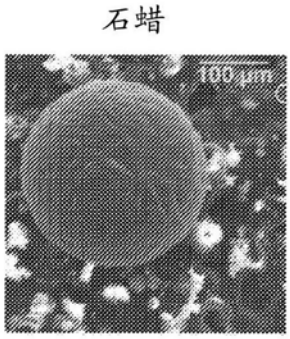
权利要求书1页 说明书13页 附图23页

(54)发明名称

微球及用于生产微球的方法

(57)摘要

一种用于生产多于一个微球的无有机溶剂方法,所述微球在直径方面具有小于500μm的平均直径,并且具有大于140°的平均接触角θc,所述微球基本上由生物相容性的热熔载体媒介物和待被递送的有效负载物质组成,所述方法包括:熔化并混合至少一种有效负载物质和在室温为固体的聚合物载体媒介物,以及通过液滴形成空间将微部分(microportions)的熔融混合物分配到冷却的固体超疏油性表面上。



CN 110494228 A

1.一种用于生产多于一个微球的无有机溶剂方法，所述微球在直径方面具有小于500μm的平均直径，并且具有大于140°的平均接触角θ_c，所述微球基本上由生物相容性的热熔载体媒介物和待被递送的有效负载物质组成，所述方法包括：

熔化并混合至少一种有效负载物质和在室温为固体的聚合物载体媒介物；以及

通过液滴形成空间将微部分的熔融混合物分配到固体超疏油性表面上。

2.如权利要求1所述的方法，其中首先将所述聚合物载体媒介物熔化，并且随后与有效负载物质混合成分散体或溶液。

3.如权利要求1所述的方法，其中首先将所述聚合物载体媒介物与至少一种有效负载物质混合，并且随后熔化成分散体或溶液。

4.如权利要求1所述的方法，其中所生产的所述微球的所述平均直径小于500μm。

5.如权利要求1所述的方法，其中所生产的所述微球的所述平均直径小于300μm。

6.如权利要求1所述的方法，其中所生产的所述微球的所述平均直径小于100μm。

7.如权利要求1所述的方法，其中有效负载物质的负载范围平均为每个微球的从30％w/w至91％w/w。

8.如权利要求1所述的方法，其中所述超疏油性表面被冷却至低于0℃。

9.如权利要求1所述的方法，其中所述超疏油性表面被冷却至低于-20℃。

10.如权利要求1所述的方法，其中所述超疏油性表面被冷却至低于-40℃。

11.如权利要求1所述的方法，其中所述微球的所述平均接触角θ_c大于150°。

12.如权利要求1所述的方法，其中用于在所述超疏油性表面上的微球稳定化的时间小于10秒。

13.如权利要求1所述的方法，其中所述液滴形成空间为真空。

14.如权利要求1所述的方法，其中所述液滴形成空间填充有选自由空气、氮气、氩气和氙气组成的组的一种或更多种气体。

15.如权利要求所述的方法，其中喷嘴和所述超疏油性表面之间的所述液滴形成空间小于4mm。

16.如权利要求所述的方法，其中喷嘴和所述超疏油性表面之间的所述液滴形成空间小于2mm。

17.如权利要求1所述的方法，其中热屏障以比所述微球的所述平均直径大至少100μm的高度悬浮在所述液滴形成空间中在所述超疏油性表面上方。

18.如权利要求1所述的方法，其中所述聚合物载体媒介物选自由PLGA、PCL、鲸蜡醇、氧化的PE以及蜡组成的组。

19.如权利要求1所述的方法，其中所述超疏油性表面包括二甲苯、石脑油、己烷、甲基乙基酮、甲苯和环戊硅氧烷中的一种。

20.微球，通过权利要求1至19中任一项所述的工艺生产。

微球及用于生产微球的方法

[0001] 公开的技术领域

[0002] 所公开的技术总体上涉及微球及用于生产微球的技术，并且特别地涉及用于生产载药微球和分配药的微球的方法。

[0003] 公开的技术背景

[0004] 已知的用于可靠和经济地以可缩放的量生产微球的方法不适合于许多应用。

[0005] 特别是，已知的用于制备意图用作载药和药物分散剂的微球的方法没有满足各种期望的递送途径的需要。

[0006] 在生产药物级微球时，必须考虑诸如生物相容性、抗原性、毒性、药代动力学、药物释放概况、再现性、污染物避免和许多其他因素的问题。

[0007] 不幸的是，在其中微球药物递送对患者、健康提供者、监管者、制药公司和支付者都有好处的各种情况下，许多这些需求都未被满足。

[0008] 其中发现微球的领域的另外的实例包括个人护理和化妆品、呈洗衣粉形式的家庭护理、油漆和涂料、食品工业、用于肥料的农业和电子纸。

[0009] 用于制备微球的方法诸如溶剂蒸发、流化床中的喷雾干燥(draing)以及使用微流体通道都具有缺点。这些缺点包括但不限于：溶剂和表面活性剂的残留和去除(患者安全和生态/环境考虑)、限制容量的药物损失(效率)、低收率、差的可缩放性和具有挑战性的再现性，这些通常需要一个或更多个分离步骤用于筛选出低于标准的颗粒。

[0010] 仅作为一个实例，特别关注药物递送领域中的微球，微球对于可吸入药物以及可注射药物是特别有用的。然而，它们也可用于特殊领域，诸如用于眼科或其他耳鼻喉科适应症，用于透皮、口服和其他的施用途径。

[0011] 球形具有许多优点，包括流动性、高的表面积与体积比和致密的包装效率。

[0012] Hielscher的US9102081B2公开了熔融材料的固化。所公开的用于制备液滴的方法是经由雾化。

[0013] Butt的专利公布US2015375429A1没有描述熔体的沉积以及使其冷却。

[0014] Schmidt的US20150361227A1和WO2014124751A1公开了喷雾干燥材料以及将单体聚合成胶囊。

[0015] US20150375429A1公开了如何制备表面。

[0016] Day的US8765182公开了一种使用溶剂的液-液相形式分离工艺。

[0017] Baxter的US8722091公开了亚微米级的超声波冻干法。它是一种基于溶剂的工艺，该工艺是多阶段的和复杂的。

[0018] Flamel的US8445023描述了一种微球的特殊涂覆工艺(例如流化床)。

[0019] 本公开技术的概述

[0020] 公开的技术的一个目的是提供用于制造特定尺寸范围的微球的新方法和系统。

[0021] 公开的技术的另一个目的是提供用于制造微球的新方法和系统，所述方法和系统使用易于处理的载体媒介物来生产微球。

[0022] 公开的技术的又一个目的是提供用于使用载体媒介物来制造微球的新方法和系

统,所述载体媒介物包含所需量的有效负载物质(payload substance),例如活性药物成分。

[0023] 公开的技术的又一个目的是提供用于制造微球的新方法和系统,所述方法和系统除了熔融载体媒介物之外没有使用任何溶剂。

[0024] 公开的技术的还另一个目的是提供用于制造环境无害的微球的新方法和系统。

[0025] 根据公开的技术,因此提供了一种用于生产半径小于500μm的微球的方法的示例性实施方案,所述微球具有基本上(至少75%)球形的外表面,所述外表面包括生物相容性的热熔载体媒介物(或赋形剂)以及待被递送的有效负载物质,其中所述有效负载物质具有适当地类似于载体媒介物的熔点的熔点,所述方法包括以下程序;

[0026] a.在一个储器(reservoir)中熔化载体媒介物材料,并且任选地,在可热分离的储器中熔化或简单地容纳有效负载物质;

[0027] b.在混合储器中将有效负载物质混合、溶解或分散到熔融载体媒介物中;和

[0028] c.通过经由施加脉冲压力(或通过施加恒定压力并且在打开和关闭挤出阀之间循环,或两者的一些组合),将熔融载体媒介物/有效负载物质溶液或分散体通过至少一个孔口推入到微滴形成空间中并沉积在微球冷却表面上,来形成微滴。

[0029] 一种用于生产微球的方法的可选择的示例性实施方案,所述微球具有小于1000μm,优选地小于500μm的平均半径,并且具有基本上(至少75%) 球形的外表面,由生物相容性的热熔载体媒介物和待被递送的有效负载物质组成,所述方法包括以下步骤;

[0030] a.混合固体载体媒介物和固体有效负载物质,

[0031] b.加热混合物,直到至少载体媒介物被液化并且混合物变成分散体或溶液,

[0032] c.通过经由施加脉冲压力(或通过施加恒定压力并且在打开和关闭挤出阀之间循环,或两者的一些组合),将熔融载体媒介物/有效负载物质溶液或分散体通过至少一个孔口推入到微滴形成空间中并到达收集表面上,来形成微滴。

[0033] 或

[0034] c.推动部分熔融混合物通过至少一个孔口(通过脉冲地向熔融混合物施加压力或通过在孔口处打开和关闭挤出阀之间循环同时向熔融混合物施加恒定但低的压力来进行分配),以及

[0035] d.允许液滴从所述至少一个孔口滴落到至少一个液滴形成空间中,所述空间可能包括气体气氛,并且滴落到收集表面上,所述收集表面可以包括固体表面,所述固体表面被设置成与所述至少一个孔口足够大的距离(从约1mm到约4mm)和时间(可能经由陡峭角度的抛物线状弯曲表面或槽到达),以允许实质上的液滴分离以及球体形成和固化发生。在另一种示例性的实施方案中,可以通过将液滴收集到超疏油柔软且松散的纤维织物上来实现静止冷却微滴的温和不变形的收集,所述纤维织物例如气凝胶,其具有基本上更大的孔隙率以及至少是所需微球的直径的一倍或两倍的深度,所述微滴在它们完成冷却时可以通过所需微球缓慢下落。

[0036] 附图简述

[0037] 从以下结合附图的详细描述中将更全面地理解和认识所公开的技术,在附图中:

[0038] 图1A-图1C示出了用于生产微球的现有技术的方法,并且图1D-图 1F图示出了分别被认为是微球、微粒和微胶囊的一般代表;

[0039] 图2A-图2E是取自制造商文献的用于设备的图示，该设备已经被修改和配置成用于实施示例性实施方案的技术；

[0040] 图3A示出了用于实施本发明的实施方案的类型的超疏油性表面的扫描电子显微照片；

[0041] 图3B示出了由以A-C 629市售、在130℃熔化的氧化的PE蜡颗粒制备的微球，使用尺寸为70μm的喷嘴，P1:0.3-0.8巴P2:2.0巴，挺杆设置:6次点击；

[0042] 图3C示出了一种鲸蜡醇微球，其由沉积在储器内的1g的CA生产，在80℃熔化，挺杆设置为4次点击；

[0043] 图3D示出了使用所公开的发明的技术由在按重量计95鲸蜡醇中的按重量计91％布洛芬形成的微球，其具有158μm的直径；

[0044] 图4A示出了通过本发明的技术生产的并且具有153.4°的θ_C的聚己内酯微球，其使用尺寸为150μm的针状喷嘴在150℃的熔化温度制备，P1:0.2 巴，P1:2.5巴，挺杆:4个滚花和超疏油性表面，其具有室温约25℃的环境温度、约1200mPas喷嘴粘度；

[0045] 图4B示出了通过本发明的技术生产的聚己内酯微球；并且具有168.4°的接触角θc，其使用尺寸为150μm的针状喷嘴在150℃的熔化温度制成， P1:0.2巴，P1:2.5巴，挺杆:4个滚花和超疏油性表面，其具有室温约25℃的环境温度、约1200mPas喷嘴粘度；

[0046] 图5示出了在-20℃，如现有技术中报道的用于制备30％IBU-PCL微球的67.3％的平均工艺效率相对于根据本发明的技术用于制备30％ IBU-PCL微球的95.3％±2.7％的平均工艺效率的对比；

[0047] 图6A-图6D示出了各种组成的微球在不同放大率下的SEM图像，所有这些微球都是根据本发明的技术生产的；

[0048] 图7A示出了来自高速视频的一系列帧，所述一系列帧示出了使用所公开的技术在约65ms的时间间隔内单个微球的形成；

[0049] 图7B示出了一系列帧，所述一系列帧示出了在熔体刚接触超疏油性表面之后的瞬间和它聚集成具有大于约140°的接触角θ_c的球体的时间之间的约500ms的时间间隔；

[0050] 图7C示出了一系列帧，所述一系列帧示出了在1800毫秒后，在未处理的铝表面上仅半球由相同的熔体形成；

[0051] 图7D是6张照片的时间推移序列，从在D1中滴落、在D3中落地并聚集成球体的熔融液滴10到D6中的最终冷却状态，跨越约6秒；

[0052] 图8A-G示出了具有测量的尺寸和球形度的PCL微球和IBU-PCL微球，它们是使用本公开的技术以变化的温度和含量的参数生产的；

[0053] 图9A-图9C示出了关于使用所公开的技术制备的PCL微球和 IBU-PCL微球的压缩数据；和

[0054] 图10A-图10D示出了根据所公开的技术制备的IBU-PCL微球和 IBU-PLGA微球的药物负载和释放概况数据。

[0055] 实施方案的详述

[0056] 使用以下设备和材料已经开发了实例和技术：

[0057] Liquidyn GmbH的V100控制器单元(参见图3)，用于控制Liquidyn的高精度微分配阀P-Dot和P-Jet。(参见图2A-C)

[0058] 聚己内酯(“PCL”)；

[0059] 具有53-57℃熔点的石蜡；

[0060] 具有58-62℃熔点的石蜡；

[0061] 熔点>62℃的石蜡；

[0062] 熔点为49℃的鲸蜡醇(“CA”)；

[0063] 颗粒形式的低密度氧化聚乙烯均聚物(LDOxPE)，用于在溶剂型涂料中作为流变助剂使用。它还发现用作PVC中的金属脱模剂(release agent)。它是用于着色母料的颜料分散剂。它也可以在大气中乳化，用于在水性应用中使用，诸如纺织品、润滑剂、涂料和油墨，以降低COF，并且提供表面性质，诸如耐擦伤性及磨损性(mar&abrasion resistance)和增加滑动性。Honeywell A-C® 629A氧化的PE均聚物作为光滑剂(Slip Agent)/润滑剂/脱模剂/加工助剂添加剂出售。

[0064] EAA共聚物的 AClyn® 201钙离聚物(ionomer)。一种由Honeywell销售的低分子量离聚物。AClyn® A-C 201是一种被设计成影响许多性质的合成蜡，所述性质包括耐擦伤性、耐磨损性、滑动性、消光性、粘合性和脱模感。它足够灵活，以用于在水或溶剂基薄膜应用中使用。

[0065] VISCOWAX® 122PE-Wax

[0066] Licowax PE 520粉末PE蜡

[0067] Luwax® A(BASF)

[0068] DuPont™ Elvaloy® AC 1820(乙烯丙烯酸甲酯共聚物)

[0069] 聚己内酯(“PCL”)

[0070] 聚(乳酸-共-乙醇酸)共聚物(“PLGA”)

[0071] 定义：

[0072] 微球—意指基本上为球形，大部分为固体的颗粒或球。可以包括半径从如500μm那样大到如十分之一那样小、并且可能甚至为数百分之一微米的球体。为了本申请的目的，术语微珠是同义的。

[0073] 微滴—意指刚刚分配的熔体的基本上或完全熔融的部分(无论API是否熔融、溶解或分散)，刚刚与分配喷嘴分离，并且是形成和硬化成微球的工艺的最早阶段。它们将具有与相关微球类似的尺寸和形状的范围，尽管从拉伸的泪珠变成球形。

[0074] 卫星—小颗粒，目标微球尺寸的10％或更小，其可能在微滴的主要体积上形成，或者可能与微滴的主要体积分离和冷却。它们可能由冲击、所使用的材料中的杂质、压力引起的飞溅、喷嘴孔口周围的材料堆积等造成。

[0075] 固化相对于稳定化—本技术的微球基本上是实心球体，其中几乎没有空的空气空间。然而，认识到的是，在球体完全冷却到环境温度的时间和熔融球体呈现相当稳定的球形形状的外部形状之间可能存在显著差异。一般来说，本文的技术最关心的是在微滴从喷嘴中喷出后的少至几分之一秒到几秒内获得稳定的球体。然而，大部分技术(technique)和技术(technology) 都涉及在固化完全发生时保障球形度。因此，在稳定的球体与微球之间进行了区分，所述稳定的球体意味着其外部形状已经被相当好地确定，但其外部形态仍然潜

在地易受冲击和温度震扰的影响而改变，所述微球基本上或完全被固化并且因此具有远不容易受形状改变因素的影响的外部形态。

[0076] 载体媒介物—在本文中也被称为赋形剂或基质材料，这是一种生物相容性热熔递送材料，即它可以被加热以将相从固体变为流动，然后被分配并冷却回固体。用于载体媒介物的合适材料的实例的非穷尽性和非限制性的列表包括：

[0077] 聚烯烃C_{20}及更高(聚烯烃蜡和聚烯烃)—包括优选地高度饱和的和仅轻度不饱和的聚烯烃、改性聚烯烃蜡(氧化的、酯、胺、酰胺等)、聚酰胺、聚乙烯、可生物降解聚酯(包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯及其共聚物)、聚氨酯、聚碳酸酯、聚丙烯酸酯、脂肪酸、脂肪醇、脂肪烷基胺、脂质，包括脂肪醇、脂肪酸、甘油酯的脂肪酸酯(甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯)、蜡、胆固醇和硬脂酸。[Nagpal等人.WJPPS,第5卷,第03期,2016]。脂质体也是已知的赋形剂，例如传统脂质体、类脂质体(niosome)、醇质体和转移体(transfersomes)

[0078] 载体媒介物或基质材料的实例包括:

[0079] • 具有53℃-57℃熔点的石蜡

[0080] • 具有58℃-62℃熔点的石蜡

[0081] • 具有>62℃熔点的石蜡；

[0082] • 具有49℃熔点的鲸蜡醇；

[0083] • 氧化的PE均聚物。以A-C® 629A销售的呈颗粒形式的低密度氧化聚乙烯(LDOxPE)均聚物，用于在溶剂型涂料中作为流变助剂使用。它还发现用作PVC中的金属脱模剂。它也可以在大气中乳化，用于在水性应用中使用，所述水性应用诸如纺织品、润滑剂、涂料和油墨，以降低COF，并且提供表面性质，诸如耐擦伤性及磨损性和增加滑动性。

[0084] • 聚己内酯(下文称为“PCL”)-半结晶的，Mw＝10,000g/mol，Tg＝-60℃， Tm＝60℃。

[0085] • 聚(乳酸-共-乙醇酸)(下文称为“PLGA”)-无定形的，Mw＝7,000- 17,000g/mol，Tg＝42℃-46℃，丙交酯:乙交酯比率为1:1。

[0086] • EAA共聚物的AClyn®201钙离聚物。一种EAA共聚物的钙离聚物。由于与树脂载体的增强的相容性，在一些应用中用作极性树脂体系中母料的颜料分散剂。

[0087] • VISCOWAX® 122PE-Wax是一种高质量的非氧化的、非极性的聚乙烯蜡，根据高压聚合工艺生产，CAS:9002-88-4；

[0088] • Licowax® PE 520粉末PE蜡是一种中等分子量、非极性的聚乙烯蜡；

[0089] • Luwax®A(BASF)；和

[0090] • DuPont™Elvaloy®AC 1820(乙烯丙烯酸甲酯共聚物或“EMAC”)用于膜共挤出、复合和注射模制。由于其高熔体流动速率，它也可以被用于挤出涂布/层压。EMAC对各种基底(OPA、OPP、纸板等)具有良好的附着力，给予优异的密封性能，并且具有高的填料接受度。

[0091] 生物相容性的—本术语可以指的是诸如以下的因素:载体媒介物是否是可生物降解的、生物稳定的、生物惰性的、非抗原性的、非免疫原性的、特异性地免疫原性的(可能有助于解决免疫耐受性的发展，例如通过有限暴露于食物、花粉和其他环境过敏原、抗原或自身免疫原)。

[0092] 有效负载物质—除非特别说明，否则这将被称为活性药物成分(“API”)，但是必须

理解，有效负载物质可以是非药物性质的，例如洗涤剂、肥料、染料、放射性物质。以下特征是本领域普通技术人员将在API中寻找的那些。虽然水溶性差的API在使用“蜡质”赋形剂中以便实现持续的释放是优选的，但亲水性和疏水性物质、药物和/或生物分子都可以使用。例如，在需要生产精油的微球的情况下，精油的微球在室温是液体，在将吸附剂添加到固体或熔融的赋形剂中之前，可以首先使用吸附剂来吸收精油液体。以这种方式，本文公开的垂直滴微球的技术通常可以用于亲水性或在室温为液体的API物质。重要的是，API在预期用于熔化载体媒介物的工作范围内将具有热稳定性，但这并不一定意味着它必须具有与载体相同的相态。

[0093] API的实例的非限制性和非穷尽性列表包括：

[0094] 布洛芬，酮洛芬，可能与抗氧化剂诸如抗坏血酸联合，硫酸沙丁胺醇，茶碱，普萘洛尔，乙酰氨基酚，他克林，伪麻黄碱，耐热肽(诸如促性腺激素释放的激素拮抗剂或胰岛素)，沙丁胺醇(albuterol)，热稳定的mAbs，格列吡嗪，氨砜噻吨，氟哌啶醇，氢氯噻嗪，乙酰水杨酸(ASA)，阿片类药物，类固醇，和精油，化疗剂，解毒剂、重金属螯合剂，疫苗成分(活的或死的、病毒的、细菌的等))。

[0095] 有效负载物质的其他实例可以包括肥料、维生素、食物补充剂、染料、造影染料(contrast dye)、放射性物质、相变基底、生物物质、催化剂和许多其他物质，所述生物物质包括藻类、细菌、酶。

[0096] 除了载体媒介物和API之外，可以任选地添加的成分的其他实例包括：

[0097] Gelucires(44/14)-一种溶解度增强剂。Gelucires是聚乙二醇(PEG)甘油酯，其包括甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯以及聚乙二醇的单酯和二酯。它们是具有表面活性性质、惰性的半固体蜡状两亲性赋形剂，当与水接触时自发地形成细分散体或乳液。整体式Gelucire 44/14结构易于延长侵蚀时间，从而减缓药物溶解。

[0098] Compritol®888ATO-山嵛酸甘油酯是一种油增稠剂。改进粉末的均匀性，用于容易的压缩。导致具有优异的热稳定性的100％脂质化的、胶凝化形式。一种具有许多美容益处的天然山嵛酸甘油酯，它被用作增稠剂/ 胶凝剂，用作用于压制粉末(ATO级)的压实剂(compacting agent)，并且改进乳液的热稳定性。它允许化学家胶凝化所有类型的油

[0099] Miglyol®810/812-分馏的植物脂肪酸C8和C10诸如椰子油的辛酸或癸酸的甘油三酯。

[0100] 球形—出于本发明技术的目的，期望的是，微球的球形度在所形成的微球的至少75％的外表面上平均相当均匀。更优选的是，在所形成的微球的至少85％的表面上，球形度平均是均匀的。非常优选的是，均匀球形度平均为所形成的微球的表面的至少95％，并且最优选的是，平均均匀球形度为所生产的微球的表面的至少98％。在本申请中使用的球形度的另一个量度是接触角θ_c。θ_c，即球体壁在其中接触达到静止并经冷却的收集表面的点处的曲率的角度，越大于140°越好。150°和更大的θ_c是优选的。165°和更大的θ_c是更优选的。170°和更大的θ_c是最优选的。微球的球形特性是通过使用CA分析仪(OCA 20，来自数据物理学)在固化后进行接触角测量来确定的。测量来自每个批次的10次平行测定，并且确定平均接触角θ_c和平均值周围的标准偏差。在我们的实例中，测量值的标准偏差被计算为100(12.28％/425.57)或约2.88％。测量值的15％SD或更小被认为是可接受的。优选的是，标准

偏差值应当小于测量值的10％。5％或更小的SD值是高度优选的。使用ASTM D7334中描述的工具进行测量，考虑到该标准实际上被指定用于使用水来测量表面的表面张力，而这里的测量是用于固体超疏油性表面上的固体球体。

[0101] 超疏油性—具有低表面能和低粗糙度。与本文公开的技术中使用的类型的递送媒介物的有机液体形成大于150度的接触角θ_c的表面是优选的。任何表面张力低于水的物质都是不太优选的。超疏油性表面优选地保持在比聚合物载体媒介物的熔点显著更冷(低至约40℃)的温度。“更冷的”温度的范围通常将从低至-80℃到高达约100℃。

[0102] 本技术的一般原理

[0103] 所公开的技术通过提供一种用于生产微球的方法克服了现有技术的缺点，所述微球具有小于500μm的平均半径，并且具有基本上(至少75％) 球形的外表面，由生物相容性的热熔载体媒介物和待被递送的有效负载物质组成，所述方法包括以下程序；

[0104] a.混合固体载体媒介物和固体有效负载物质，

[0105] b.加热混合物，直到至少载体媒介物被液化并且混合物变成分散体或溶液，

[0106] c.通过经由施加脉冲压力(或通过施加恒定压力并且在打开和关闭挤出阀之间循环，或两者的一些组合)，将熔融载体媒介物/有效负载物质溶液或分散体通过至少一个孔口推入到微滴形成空间中并到达收集表面上，来形成微滴。

[0107] 或

[0108] c.推动部分熔融混合物通过至少一个孔口但优选地多个孔口(通过向熔融混合物脉冲地施加压力或通过在孔口处打开和关闭(在PCL实例中低于0.35Hz的喷嘴剪切速率)挤出阀之间循环同时向熔融混合物施加恒定但低的压力来进行分配)，以及

[0109] d.允许液滴从所述至少一个孔口滴落到至少一个液滴形成空间中，所述空间可能包括气体气氛，并且滴落到收集表面上，所述收集表面可以包括固体表面，所述固体表面被设置成与所述至少一个孔口足够大的距离(从约1mm到约4mm)和时间(可能经由陡峭角度的抛物线状弯曲表面或槽到达)，以允许实质上的液滴分离以及球体形成和固化发生。

[0110] 在另一种示例性的实施方案中，可以通过将液滴收集到超疏油柔软且松散的纤维织物上来实现静止冷却微滴的温和不变形的收集，所述纤维织物例如气凝胶，具有基本上更大的孔隙率，以及是所需微球的直径的数倍的深度，所述微滴在它们完成冷却时可以通过所需微球缓慢下落。

[0111] 超疏油性表面与热熔液滴喷射设备的热分离是优选的。这可以通过多种方式来实现，包括在液滴形成空间中悬浮热屏障，例如膜或片材。这将被选择和构造成优选地将所有或大部分热熔设备与相对“较冷的”超疏油性表面物理地和热地分离。优选的是，喷嘴的一个或多个尖端70通过设置在热屏障200中的一个或多个开孔(aperture)向下突出，这些开孔不干扰液滴形成过程(参见图7D)。

[0112] 在可选选的示例性实施方案中，一种用于生产半径小于500μm的微球的方法包括以下程序：所述微球具有基本上(至少75％)球形的外表面，所述外表面包括生物相容性的热熔载体媒介物以及待被递送的有效负载物质，其中所述有效负载物质具有适当地类似于载体媒介物的熔点的熔点，所述方法，

[0113] a.在一个储器(reservoir)中熔化载体媒介物材料，并且任选地，在可热分离的储器中熔化或简单地容纳有效负载物质；

[0114] b.在混合储器中将有效负载物质混合、溶解或分散到熔融载体媒介物中;和

[0115] c.通过经由施加脉冲压力(或通过施加恒定压力并且在打开和关闭挤出阀之间循环,或两者的一些组合),将熔融载体媒介物/有效负载物质溶液或分散体通过至少一个孔口推入到微滴形成空间中并到达收集表面上,来形成微滴。

[0116] 通过本文描述的技术生产的微球具有小于约500μm的平均尺寸直径 (size diameter),并且优选具有小于约200μm的平均尺寸直径。更优选地,对于某些应用以及施用方法和途径,微球应当具有80μm或更小的平均直径。对于某些应用、施用方法和途径,例如对于深度吸入到肺中,通过所描述的技术生产的微球的平均直径应该在直径方面小于10μm或者甚至小于约2μm。

[0117] 微球可以使用本发明的技术制造,其中有效负载物质的负载范围平均为每个微球的从50%w/w至约91%w/w。实施例将阐明,制造在9%w/w 鲸蜡醇中的布洛芬91%w/w的微球,所述微球具有170°的接触角θ_c,并且具有80μm的直径。

[0118] 温度、粘度、压力

[0119] 这些都是在控制离开熔体设备喷嘴的液滴的体积和速度方面的重要因素。这当然决定了液滴的尺寸、其在球体形成空间中的“悬挂时间”及其撞击时的速度。甚至其中喷嘴(或通向孔口的管)指向的方向,通常是直下的,可能对熔体与喷嘴分离的总速度或时间具有影响。

[0120] 用于熔化聚合物载体媒介物的温度范围(比玻璃化转变温度高达20℃) 可以是从约45℃到高达200℃的任何温度。API具有与载体媒介物相似的熔化温度是有利的,但是在其中分散体是期望的情况下,这并不重要(例如,根本不熔化的有机材料在载体媒介物或聚合物中的分散体)。

[0121] 取决于载体媒介物的性质,并且假设API可容许该范围,起始优选的温度为80℃-90℃,并且可以向下的范围为低至45℃,并可以高达约200℃。一个重要的因素是具有在赋予所得粘度的温度在分配喷嘴附近终止的熔体,所述粘度不至于低到在分配操作之间通过微分配阀的喷嘴产生不希望的泄漏。通常,发现在100mPa和2500mPa之间的粘度工作良好,并且产生可接受的结果。

[0122] 参考图2A-图2E,实例中使用的设备是LIQUIDYN(最近由Nordson EFD购买)的分配系统,该系统包括压力和温度控制器以及微型分配阀(参见图2A)。将材料放置在储器中,熔化,通过毛细管或管道输送,并且通过可变类型的喷嘴分配。喷嘴的孔口尺寸目前可以在50μm-150μm之间变化,尽管可能的是,可以开发更小的喷嘴。实例中使用的两个阀门之一是Liquidyn P-Dot CT®,一种用于无接触分配高度粘性材料(50-200,000mPas) 的气动高性能阀门。P-Jet CT®阀适合于分配低到中等粘度的材料(0.5- 10,000mPas)。实例中熔体的粘度范围为从100mPa至约2500mPa。用于所生产的微球的熔体的粘度为约1500mPa。应当理解,在用于商业数量的扩大规模中,使这样阀的阵列同步操作是可行的。此外,可能优选的是具有喷射阀的阵列,所述喷射阀的阵列在每次喷射操作定时完成后可以被快速重新定位,而不是等待微球冷却。例如,在图7A中,可以看到,当微滴线实际上从喷嘴分离并且开始在较冷的超疏油性表面上聚集成微球时,过去了约46.477毫秒。因此,操作者将知道对喷射阀的阵列进行编程,以准备移动到超疏油性表面上方的不同喷射位置,以开始下一个喷射循环,即使先前的微球仍在形成并冷却。参见图7D.3,当图7D.4及其后中的微球冷却至足够

坚固以避免因移动超疏油性表面造成损害时，阵列可以远离该喷射位置移动。

[0123] 超疏油性表面-铝载片通过用市售产品UltraEverDry www.spillcontainment.com/products/ever-dry/分两个阶段涂覆进行预处理，其中一种市售产品包括：二甲苯、石脑油、己烷、甲基乙基酮和甲苯。另一种这样的涂层可以是环戊硅氧烷。

[0124] 扩大规模-选项：[1]使用大面积的滴头，例如10,000cm^2，并且在滴之间以毫秒周期运行；或者[2]使用本文所用类型的多重Liquidyn阀的阵列，或使用打印头(多喷口)，甚至可能使用喷墨打印技术。

[0125] 为了实现赋形剂和API的均匀性，按照标准规范，在Brabender®混合机或双螺杆挤出机中进行两种成分的预混合。

[0126] 垂直下落——实验发现，1mm-2mm与被使用的材料一起工作，并且其中在室温通过环境空气下落到超疏油性表面上。也预期使用可选择的收集表面，例如超疏油性漏斗或抛物线斜槽或气凝胶，或者通过填充有冷却的惰性气体来改变球体形成空间的气氛。

[0127] 将每个微滴滴入到微型向上指向的冷空气中可以提高微球形状稳定的速率，所述冷空气在概念上类似于温和且无磨损的流化床。

[0128] 发现，将超疏油性收集表面温度提高到约Tm(或Tg)-(负)20℃，或甚至-80℃，球体开始时“更完美”，但如果在不添加用于获得更好结果的外部冷却(诸如强制空气)的情况下留下冷却，则稍微更容易塌陷。

[0129] 柱压力-施加至热熔体/分散体的柱的背面的压力。实验上，柱压力通常在0.2-0.8巴的数量级。

[0130] 阀压力—这是施加至喷嘴阀的压力，该压力控制喷嘴打开和关闭的速度—因此该压力控制将被阀门打开以让熔体流动的时间的量。对于实例，这种压力通常保持在2.0巴，但是它将随着载体媒介物/API组合的特定熔体/分散体的粘度而变化。

[0131] 熔体粘度、柱压力、阀压力和喷嘴尺寸(使用70μm和150μm的喷嘴的实例)的组合将决定微滴的尺寸，并且因此决定所得微球的尺寸。

[0132] 球体形状稳定化的时间是从仅仅几十微秒到小于120秒，优选地小于 60秒，并且最优选地小于10秒。

[0133] 形成微滴的方式—在示例性的实施方案中，以垂直方向示出了单个喷嘴，并且当微滴下落时，垂直下落微滴以形成微球。虽然在其他示例性实施方案中，熔体或分散体可以被挤压通过孔、筛网(mesh)、丝网(screen)、烧结的金属过滤器，由此形成多个液滴并且尽可能几乎同时地滴下(喷射或分离)，但是认为所公开的布置提供了高度期望的质量控制程度。因此，喷射阀的阵列或喷淋头型系统被视为最合理的扩大规模装置。

[0134] 微滴可以从喷嘴喷射到受控的气氛中：真空、氮气、氩气、氙气、低湿度、低温、过冷。

[0135] 球体尺寸可能受到影响，并且因此受以下控制：[a]小心控制和改变熔体温度；即提高熔体温度通常降低粘度，从而增加流速，并且需要更好地控制喷嘴阀打开和关闭的打开和关闭速度；[b]增加或减少压力柱压力或阀压力；或[c]控制球体在表面上的撞击速度(例如，将球体落下约2mm的距离，并使它们逐渐接触超疏油性弯曲斜面的上部，如弯曲的漏斗—用于微球的滑动跳跃(ski-jumping))。

[0136] 定尺寸

[0137] 所得微球的所需尺寸取决于它们将被置于的预期用途，并且在药物递送的情况下，取决于所需的施用模式。例如，它们是被吸入的—经口腔或鼻腔吸入。必须渗透到细支气管中的微球将必须是直径小于10μm，优选地小于5μm，并且最优选地小于2μm。

[0138] 在另一个示例性实施方案(未示出)中，代替滴落到固体超疏油性表面上，微滴可以通过球体形成空间滴落到一层或多层厚度的大编物超疏油性气凝胶上，微球可以在它们冷却时安全地反弹通过该气凝胶，而不会由于撞击固体表面而变形。

[0139] 现在参考图3C，图3C是根据公开的技术的实施方案所生产的246μm 微球的照片。用于生产该实施例的材料和条件如下：聚乙烯蜡颗粒，A-C® 629，在130℃熔化；通过尺寸为70微米的喷嘴分配，其也被加热至130℃的温度，柱压力P1：0.3-0.8巴，喷嘴阀压力P2：2.0巴，挺杆弹簧设置：6次点击。

[0140] 现在参考图3D，图3D是根据公开的技术的实施方案所生产的311μm 鲸蜡醇微球的照片。用于生产该实例的材料和条件如下：1克的CA，沉积在储器内，在80℃熔化，将挺杆设置为4次点击；

[0141] 现在参考图3B，图3B是根据公开的技术的实施方案所生产的在鲸蜡醇中的158μm布洛芬的微球的照片。用于生产该实例的材料和条件如下：使用所公开的发明的技术，在鲸蜡醇(CA)9％w/w中的布洛芬91％w/w。

[0142] 现在参考图4A，图4A是根据公开的技术的实施方案所生产的PCL 微球的照片。用于生产该实例的材料和条件如下：聚己内酯微球，其通过本发明的技术生产并且具有153.4°的接触角θc，其使用尺寸为150μm的针状喷嘴、在150℃的熔化温度制成，柱压力P1：0.2巴，P1：2.5巴，挺杆： 4个滚花和超疏油性表面，其具有室温约25℃的环境温度；

[0143] 现在参考图4B，图4B是根据公开的技术的实施方案所生产的微球的照片。用于生产该实例的材料和条件如下：聚己内酯微球，其通过本发明的技术生产；并且具有168.4°的接触角θc，其使用尺寸为150μm的针状喷嘴、在150℃的熔化温度制成，P1:0.2巴，P1:2.5巴，挺杆：4个滚花和超疏油性表面，其具有室温约25℃的环境温度；

[0144] 现在参考图5A-5C，图5A-5C示出了使用微球所产生的参数和溶解速率数据，所述微球使用本发明的技术生产并且具有在其中并入的罗丹明染料来代替API。

[0145] 现在参考图7D.1-图7D.6，图7D.1-图7D.6是从高速视频中获取的一系列帧。从图7D.1中微滴从分配喷嘴开始分离到图7D.6中微球完全冷却的时间的流逝的时间为约6秒至约8秒。所得微球的接触角为约168°。在图8A-图8G所示的微球中可以看到更高的接触角。

[0146] 与雾化或流化床滚圆技术相比，上述技术的效率(材料损失)非常高，雾化或流化床滚圆技术难以实现50％的效率。相比之下，所公开的技术具有容易超过60％的效率，通常达到95％或更多(即，在该工艺中几乎没有有效载荷材料损失)。

[0147] 具有精油和其他室温液体的实例

[0148] 为了递送精油和大多数其他在室温通常为液体并保持液体的物质，精油可以被呈熔融状态的聚合物吸收，并且当冷却时，聚合物固化，并且油缓慢地从聚合物中扩散出来。为了改进这样的系统的负载能力，可以使用无机吸附剂(即热解法二氧化硅)来吸收油，作为将无机吸附剂添加至聚合物熔体之前的初步步骤。这样的组合具有增加吸收油的量以及进一步增加释放概况可能性的组合效果。

[0149] 再次参考图6和图7，本发明的无溶剂方法教导直接从熔体中印刷微球，这消除了当今技术的大多数缺点。图2A-图2E示出的类似喷墨的系统产生从每个喷嘴垂直滴落的单个熔体液滴。液滴与图2F中看到的超疏油性非润湿表面相互作用，在表面张力下聚集成基本上球形形状并且固化。由高速照相机记录，明显的是，在球体形成之前，发生细丝断裂现象，这是在聚合物熔体中的首次观察。首先，柱压力和加热允许喷嘴或孔口中的毛细作用力被熔体克服，并且形成细丝。其次，在高度粘性和弹性状态下，细丝在奇点(singular point)处变薄和夹断，表现出大的奥内佐格 (Ohnesorge)(Oh)数、弹性-毛细(Elasto-capilary)(Ec)数和固有德博拉(Intrinsic Deborah)(Deo)数。最后，熔体表面的低表面张力允许细丝的球形形状(高表观静态接触角)的初始形成，然后形成液滴，并且由于与固化时间相比短的距离冲击和在高温的扩散时间而以准平衡形状结束。

[0150] 参考图8A-图8G，示出了在不同的冷却温度(25℃，-20℃和-80℃)下，负载有10-50％布洛芬(IBU)的PCL产生球形微球(154°-176°)，其中尺寸在 350±7-480±15μm的范围内，具有87％至100％的负载效率，以及方法收率为～100％。DSC测量揭示了，随着IBU的引入，PCL的熔点被降低(从 53℃降低至47℃)。在低IBU含量时，不存在IBU结晶的证据。然而，与纯PCL相比，在IBU的情况下，PCL的结晶度明显更高，并且随着共混物中IBU的量的增加而降低。

[0151] 参考图10A-图10D，作为冷却温度的函数的释放概况遵循早期近似行为，而平台部分对应于晚期近似。不希望受任何特定理论的约束，IBU 和PCL结晶之间的竞争可以控制不同微球在获得的释放状况中的显著差异，并且可以与热力学评估相关联。如本文以上所述，最重要的是，图10C 和图10D示出了使用30％的IBU-PLGA制成一级或零级释放概况，并且花费38天以释放约60％的API。

[0152] 本申请描述了用于通过小心地将聚合物微球滴到超疏油性表面上来直接地由熔体生产聚合物微球的方法。所得的载有API的聚合物微球表现出(1)可再现的尺寸和球形形状，(2)符合文献模型的控制释放动力学，和(3) 具有高工艺收率(～100％)的高药物包封率。

[0153] 再现性

[0154] 表1示出了微球在尺寸方面的再现性的结果。约来自两个不同批次的微球由30％的IBU-PCL生产，并且在-20℃冷却。计算平均直径以及平均值周围的标准偏差。

[0155] 表1.

[0156]

	A[μm]	B
1	398.34	435.68
2	423.24	436.70
3	425.33	439.91
4	431.54	435.69
5	427.41	448.14
6	443.99	419.17
7	425.31	439.85
8	419.09	438.72
9	435.70	419.11
10	421.58	414.65
11	435.78	448.13
12	406.64	466.77
13	431.54	452.86
14	385.90	466.97
15	404.57	431.71
16	433.65	446.06
17	437.80	462.04
18	446.08	448.31

[0157]

19	425.32	450.79
20	398.34	439.71
21	413.12	458.98
22	425.32	
平均值	425.57	441.65
S.D.	12.28	13.53

[0158] 本领域技术人员应当理解,所公开的技术不限于已经在上文被特别示出和描述的内容。相反,所公开的技术的范围将仅由权利要求限定,类似于但不限于所附实例的范围。

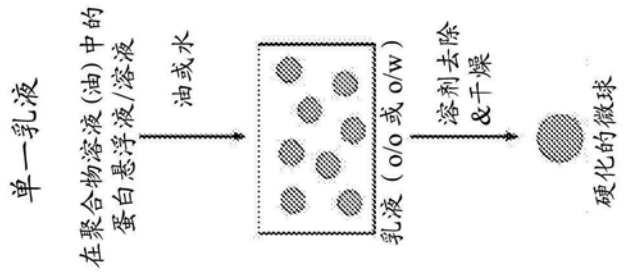

单一乳液
在聚合物溶液(油)中的
蛋白悬浮液/溶液
油或水
乳液（o/o 或 o/w）
溶剂去除
&干燥
硬化的微球

图1A

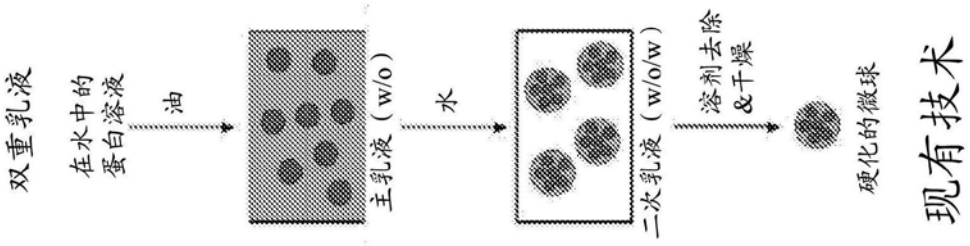

双重乳液
在水中的
蛋白溶液
油
主乳液（w/o）
水
二次乳液（w/o/w）
溶剂去除
&干燥
硬化的微球
现有技术

图1B

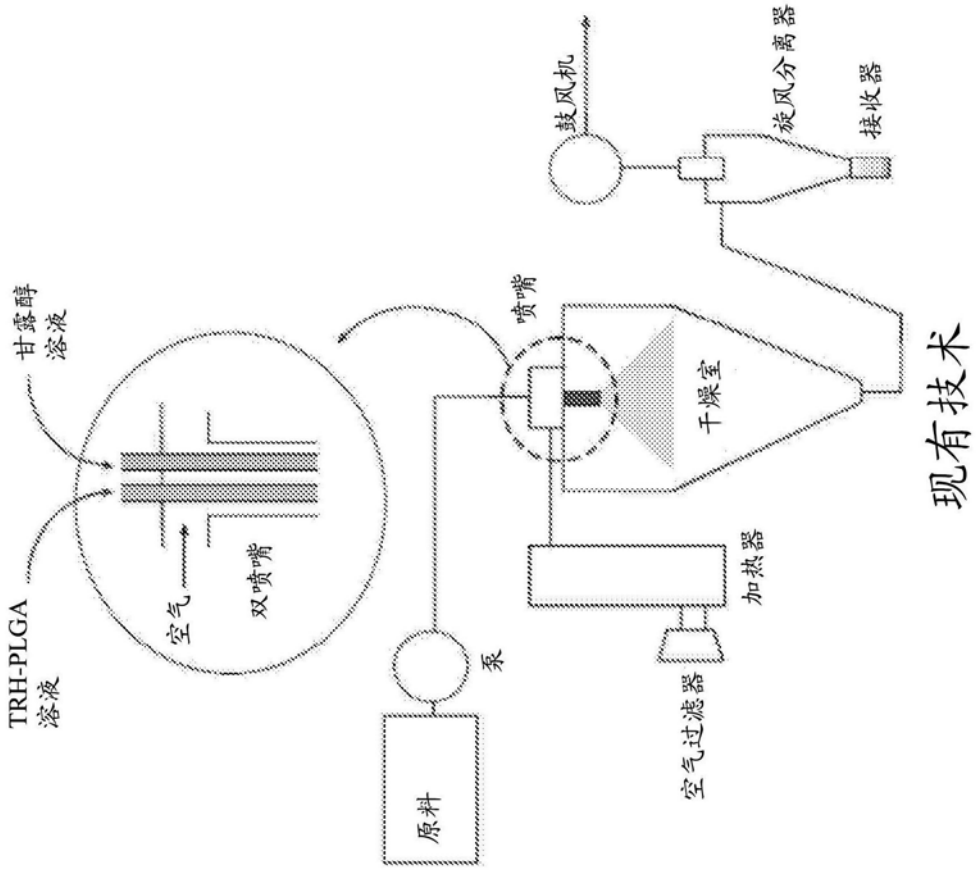

甘露醇
溶液
TRH-PLGA
溶液
空气
双喷嘴
喷嘴
鼓风机
旋风分离器
接收器
干燥室
加热器
空气过滤器
泵
原料
现有技术

图1C

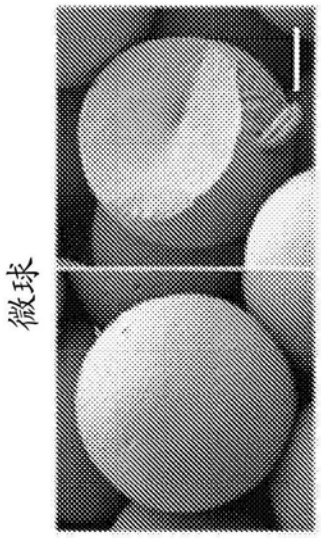


图1D

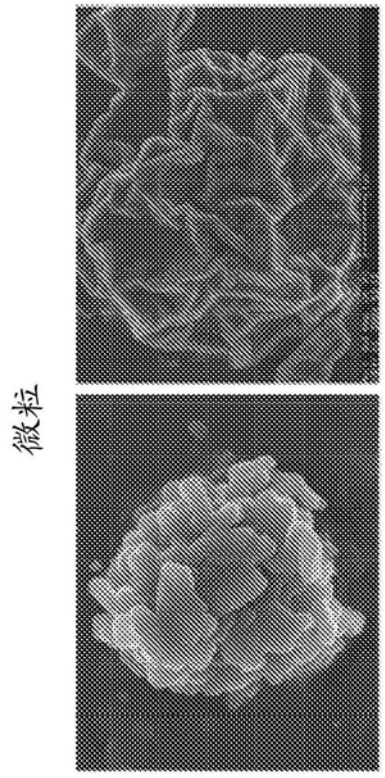


图1E

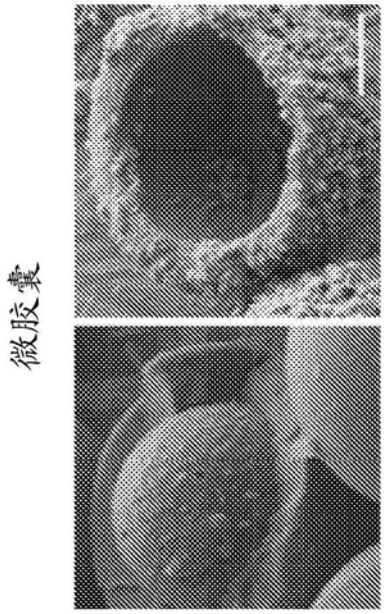


图1F

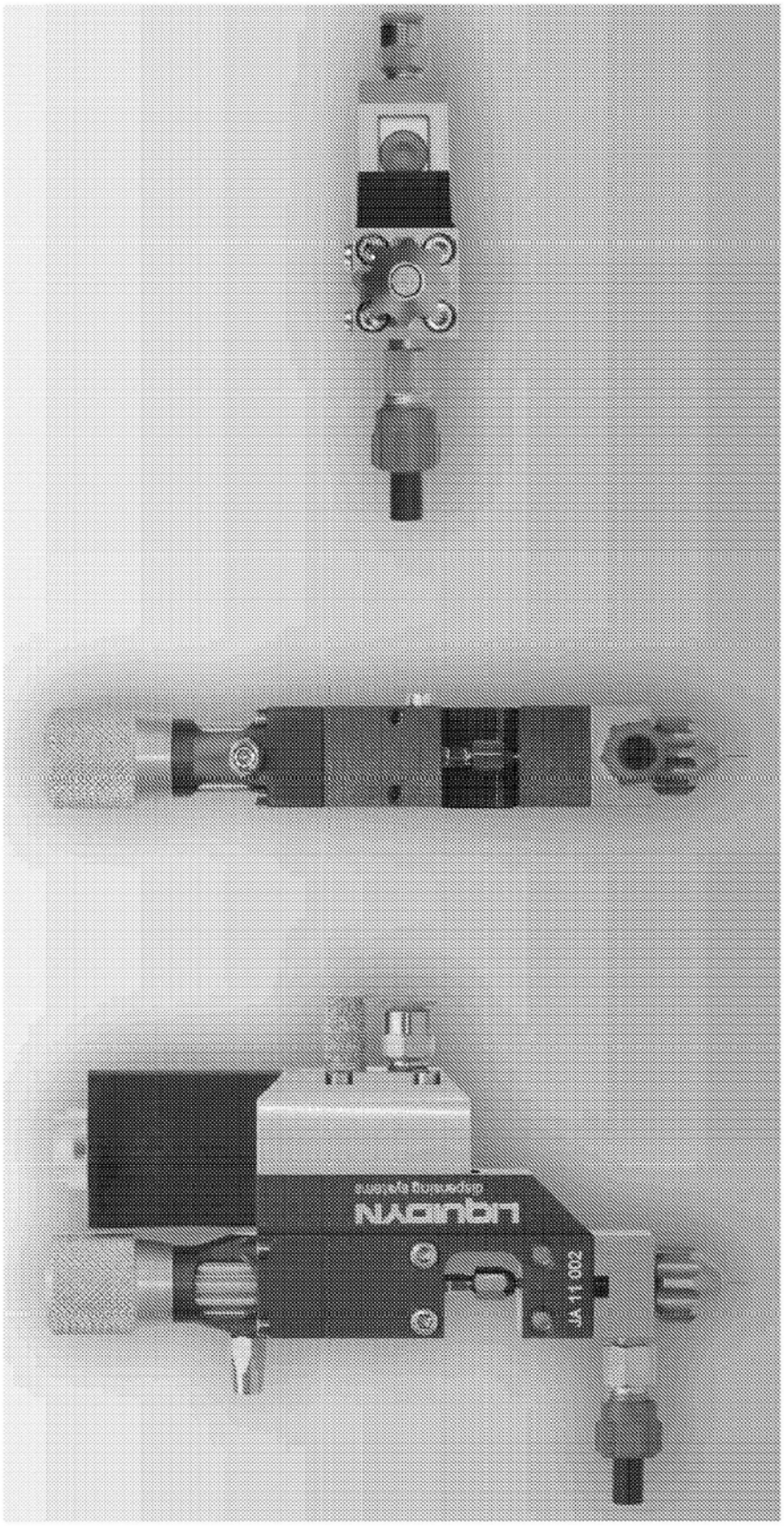


图2C

图2B

图2A

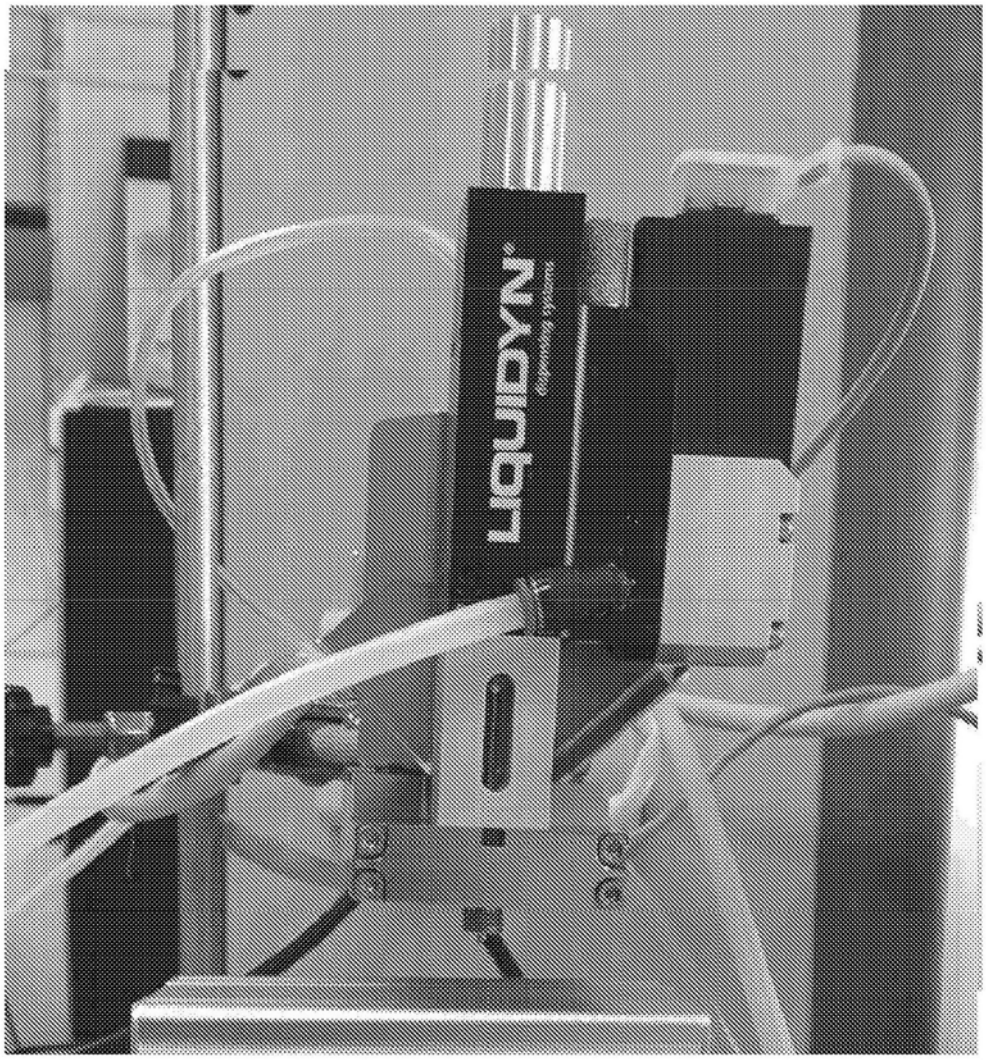


图2D

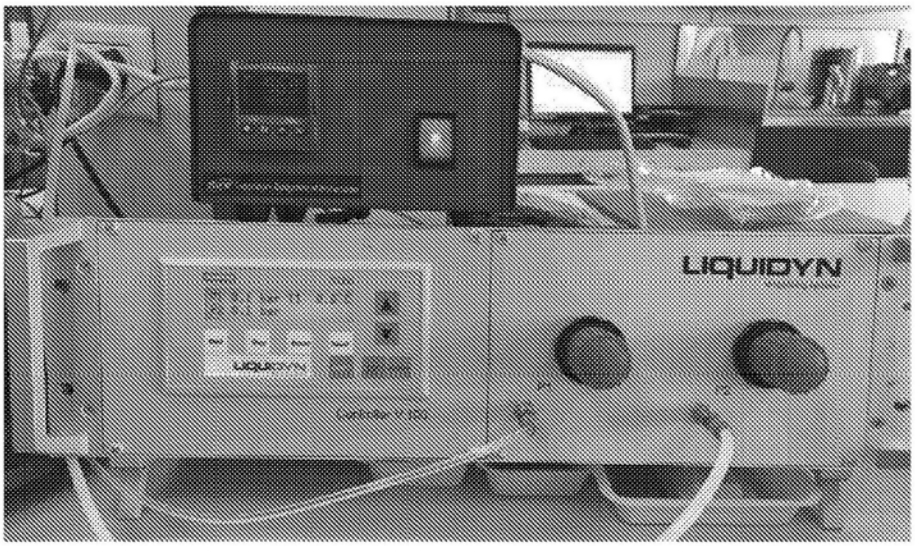


图2E

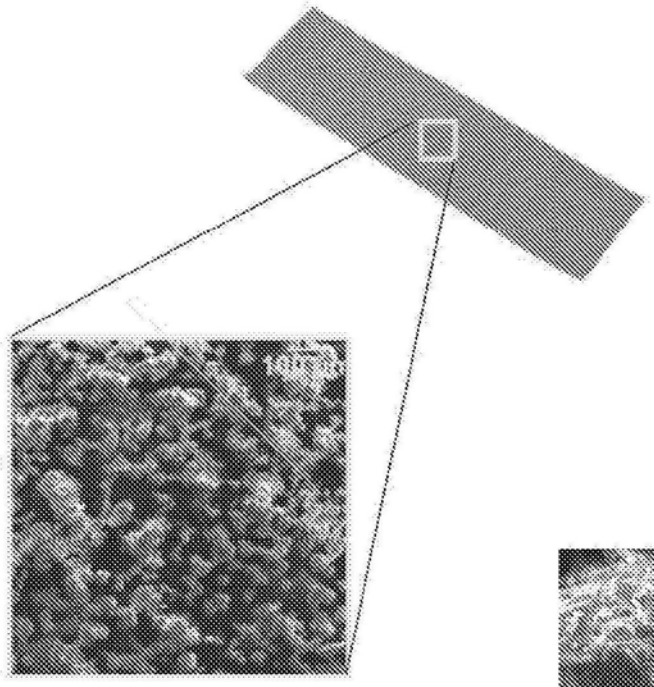


图 3A

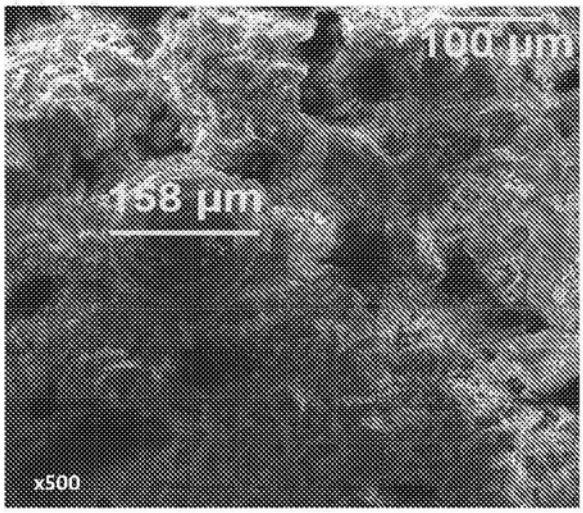


图 3B

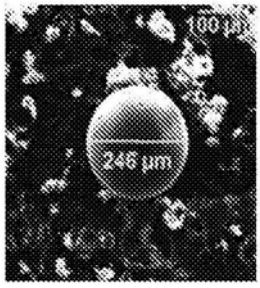


图3C

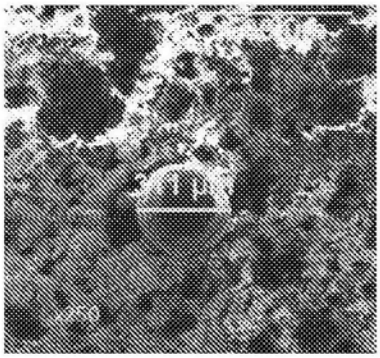


图3D

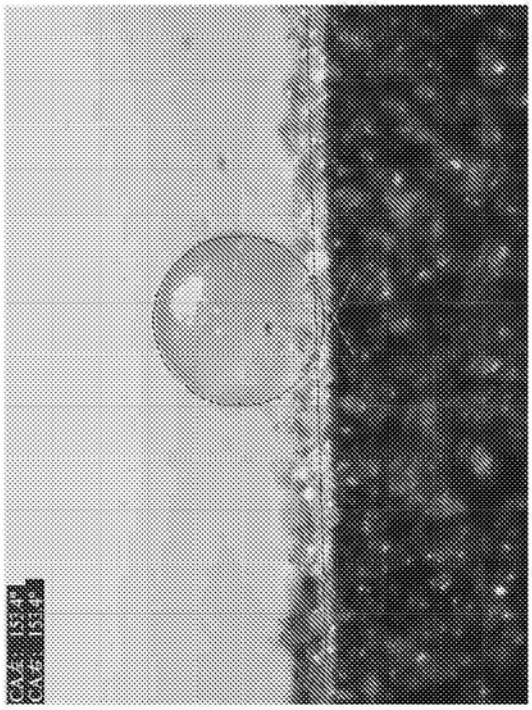


图4A

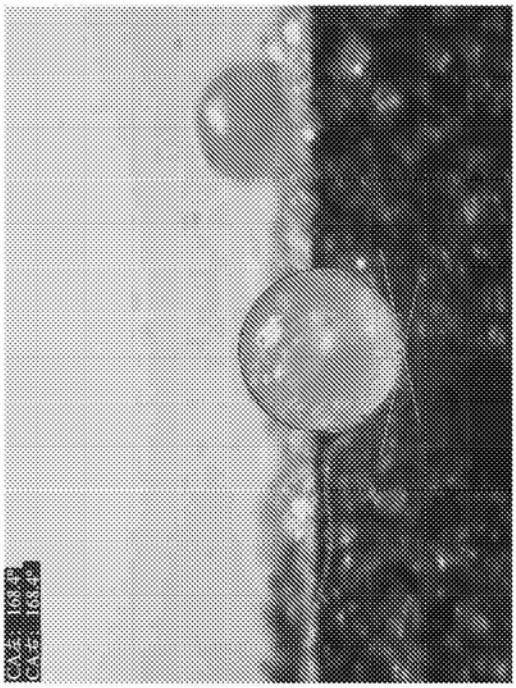
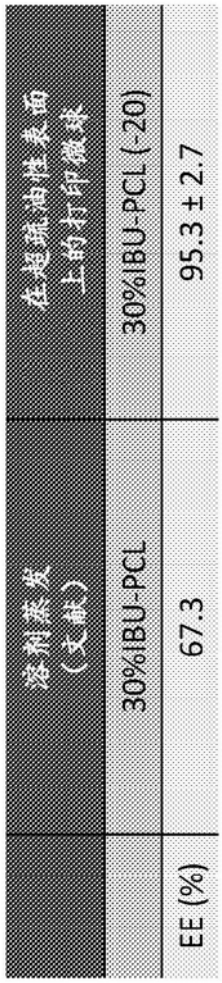


图4B



	溶剂蒸发（文献）	在超疏油性表面上的打印微球
	30%IBU-PCL	30%IBU-PCL (-20)
EE (%)	67.3	95.3 ± 2.7

图5

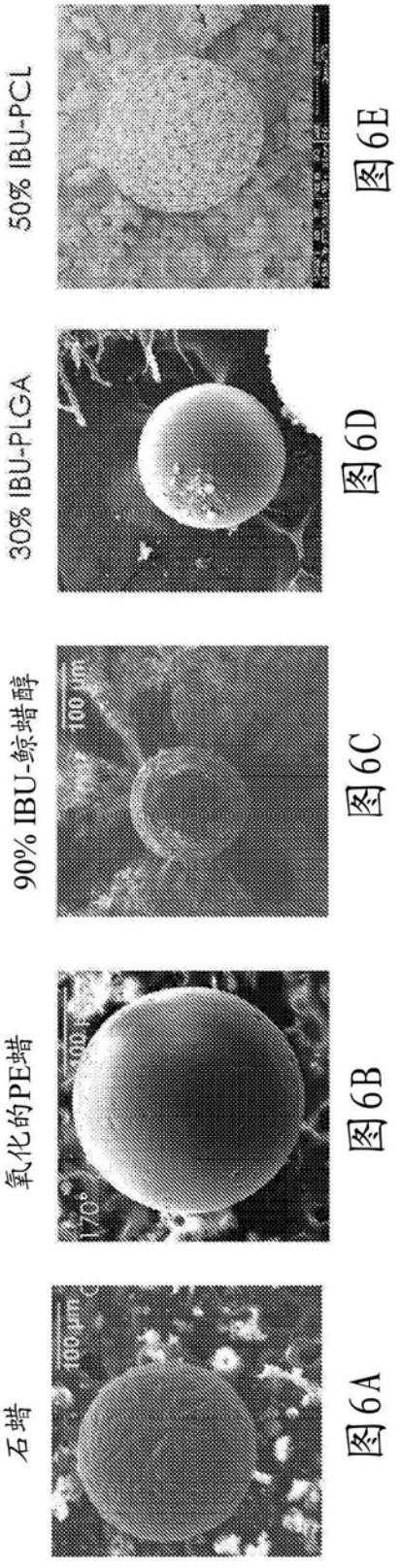

石蜡
100 μm
图6A
氧化的PE蜡
170°
100 μm
图6B
90% IBU-鲸蜡醇
100 μm
图6C
30% IBU-PLGA
图6D
50% IBU-PCL
图6E

图6

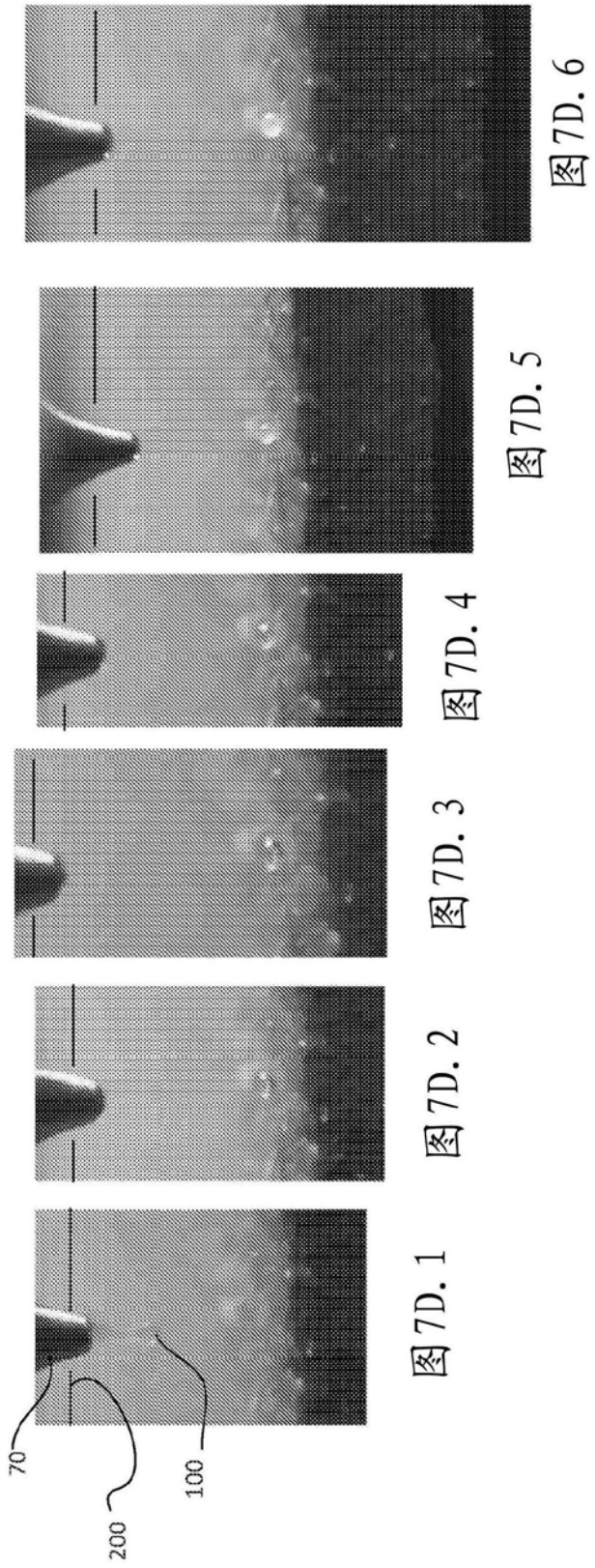


图7

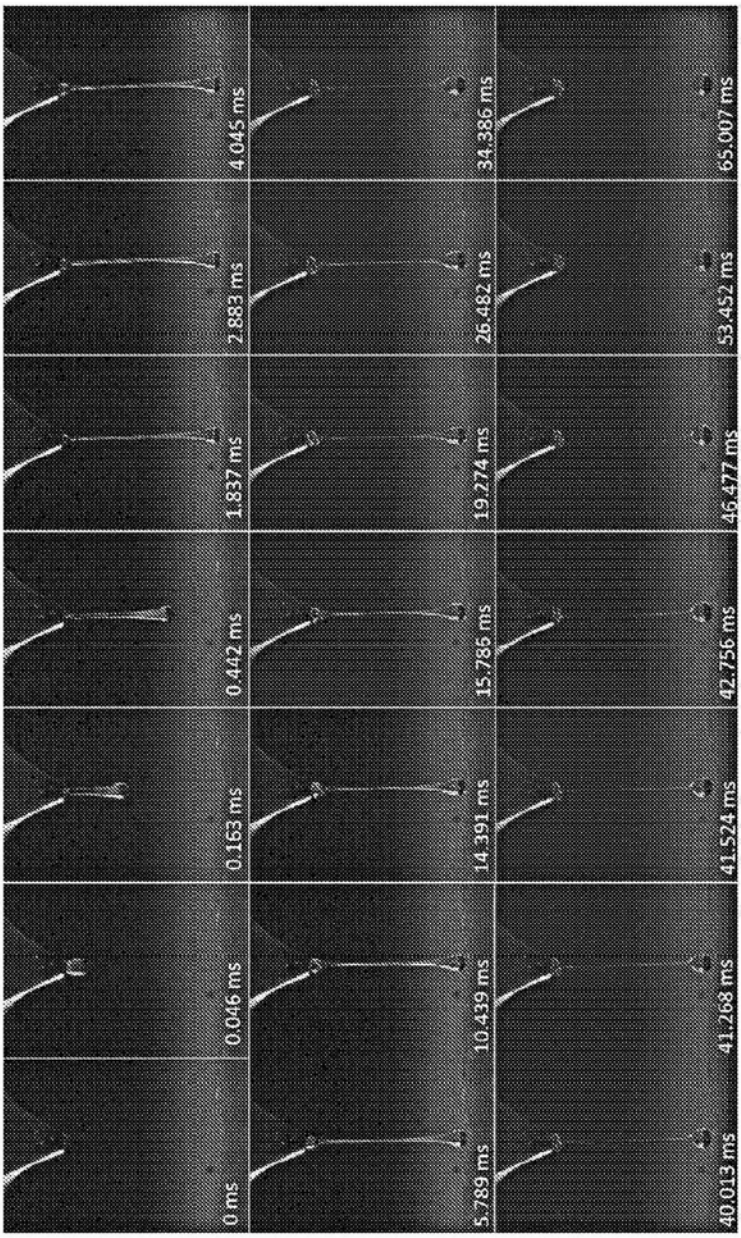
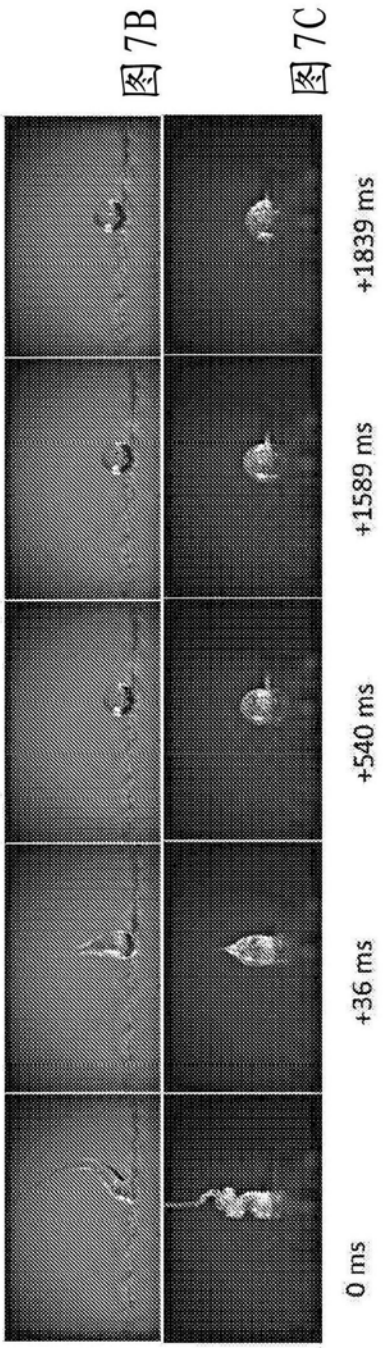

0 ms
0.046 ms
0.163 ms
0.442 ms
1.837 ms
2.883 ms
4.045 ms
5.789 ms
10.439 ms
14.391 ms
15.786 ms
19.274 ms
26.482 ms
34.386 ms
40.013 ms
41.268 ms
41.524 ms
42.756 ms
46.477 ms
53.452 ms
65.007 ms

图7A


图7B
图7C
0 ms
+36 ms
+540 ms
+1589 ms
+1839 ms

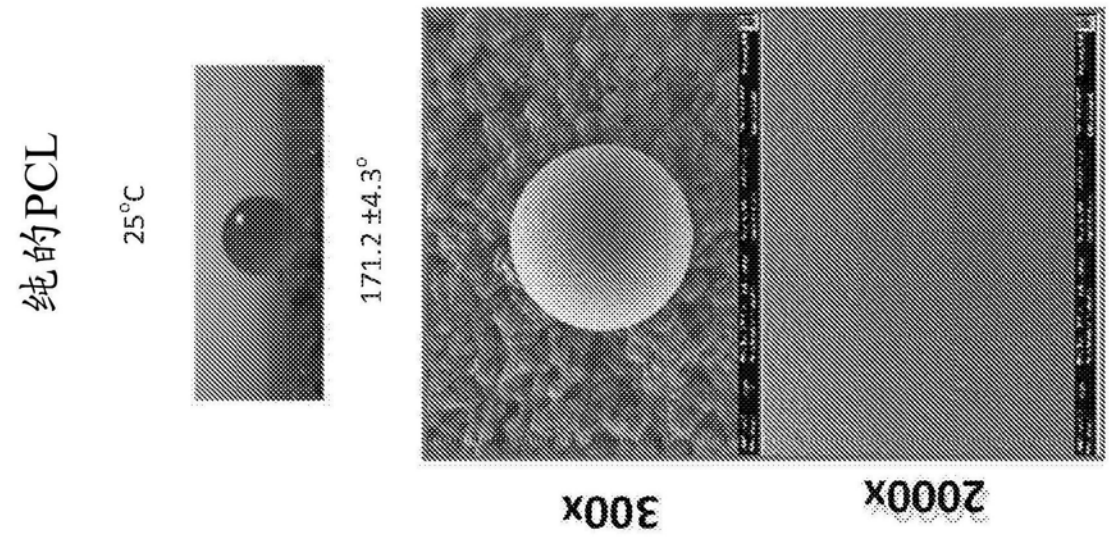

纯的PCL
25°C
171.2 ±4.3°
300x
2000x

图8A

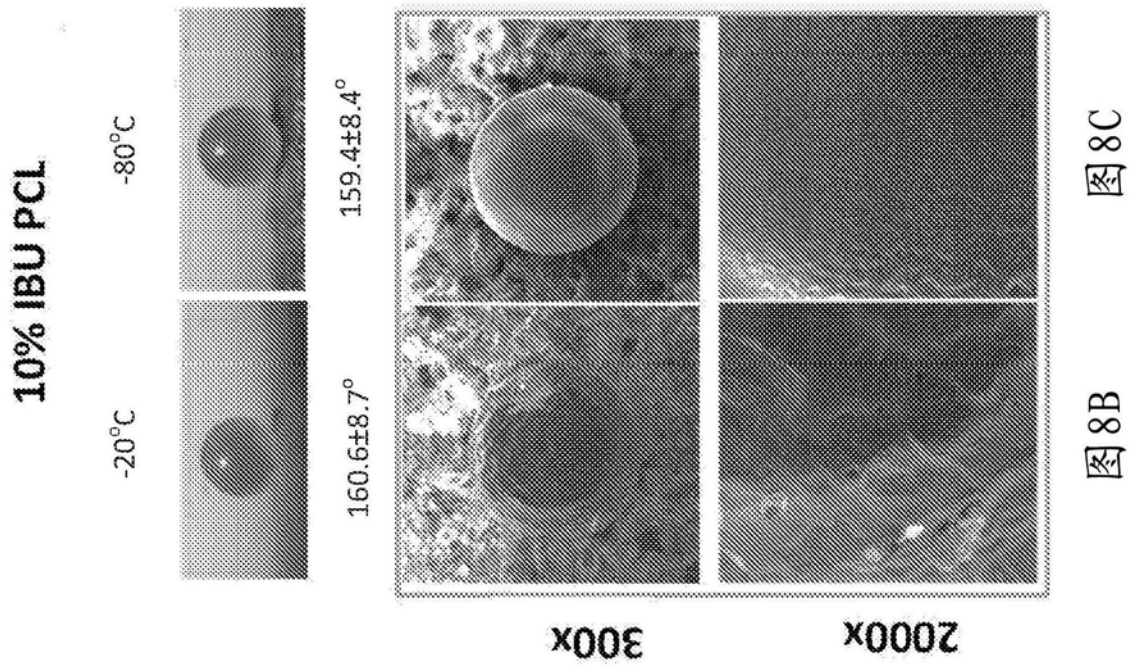

10% IBU PCL
-20°C
-80°C
160.6±8.7°
159.4±8.4°
300x
2000x

图8B 图8C

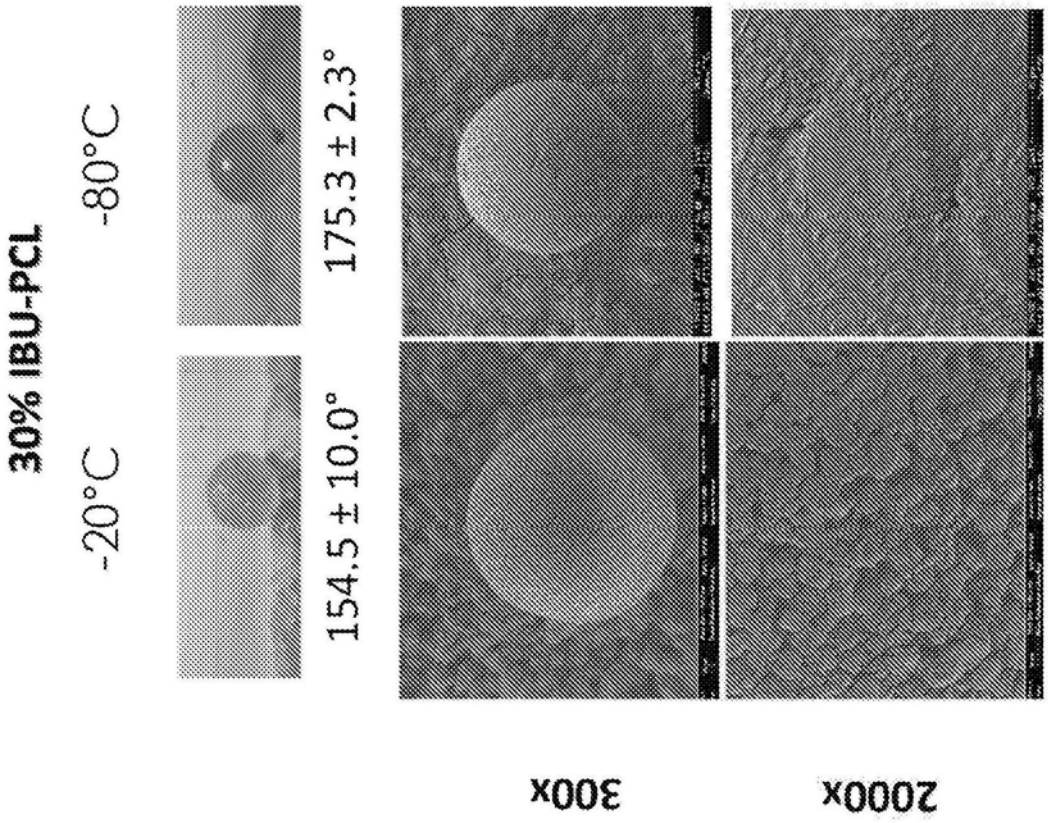


图8D 图8E

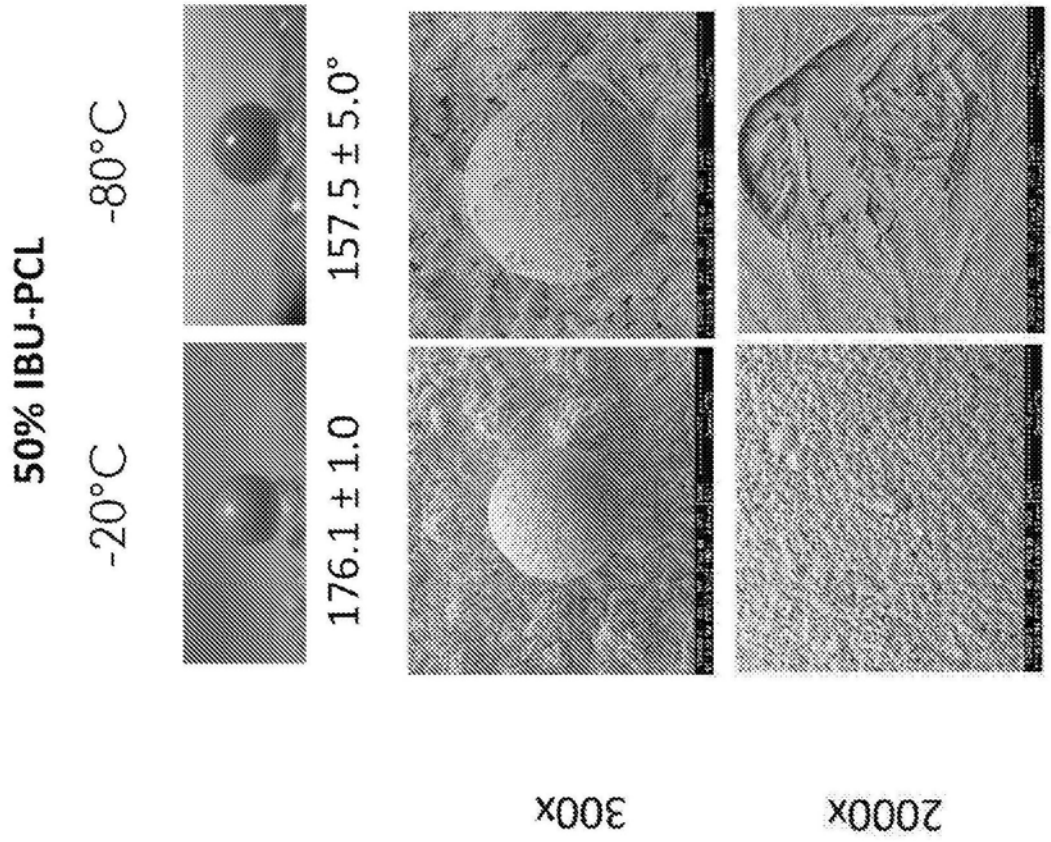


图8F 图8G

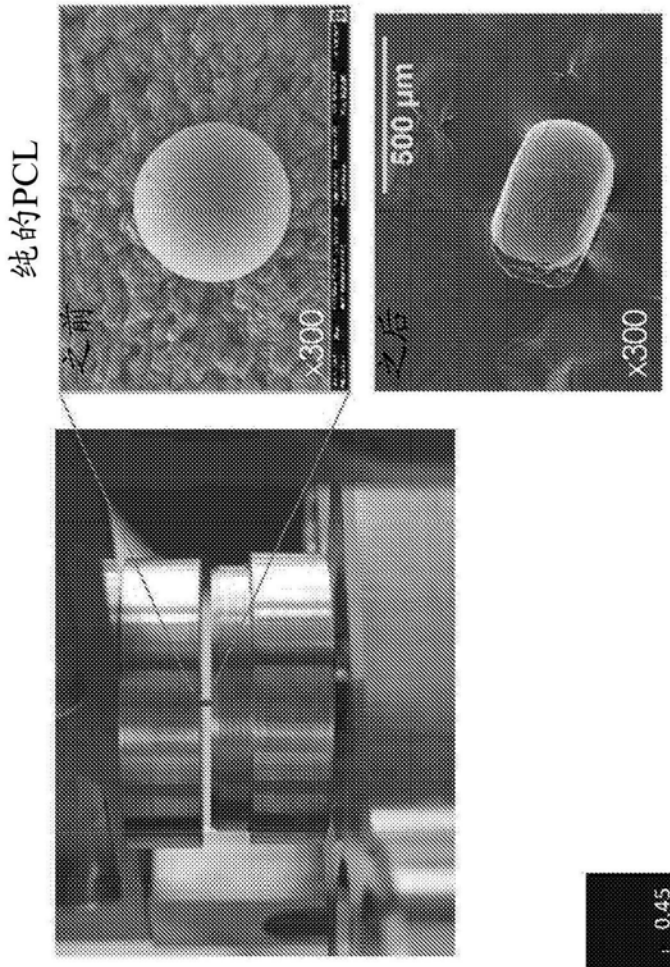

纯的PCL
之前
x300
500 μm
之后
x300

图9A

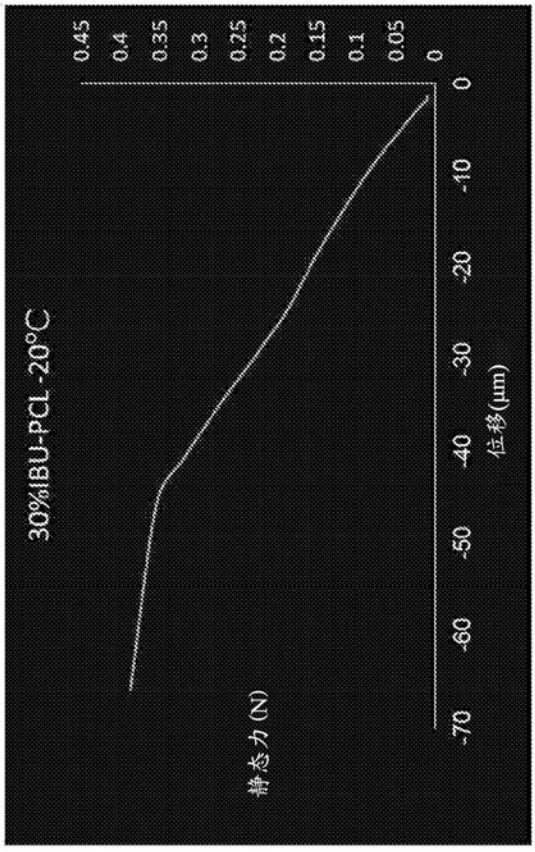

30%IBU-PCL -20°C
静态力 (N)
位移(μm)
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
-70
-60
-50
-40
-30
-20
-10
0

图9B

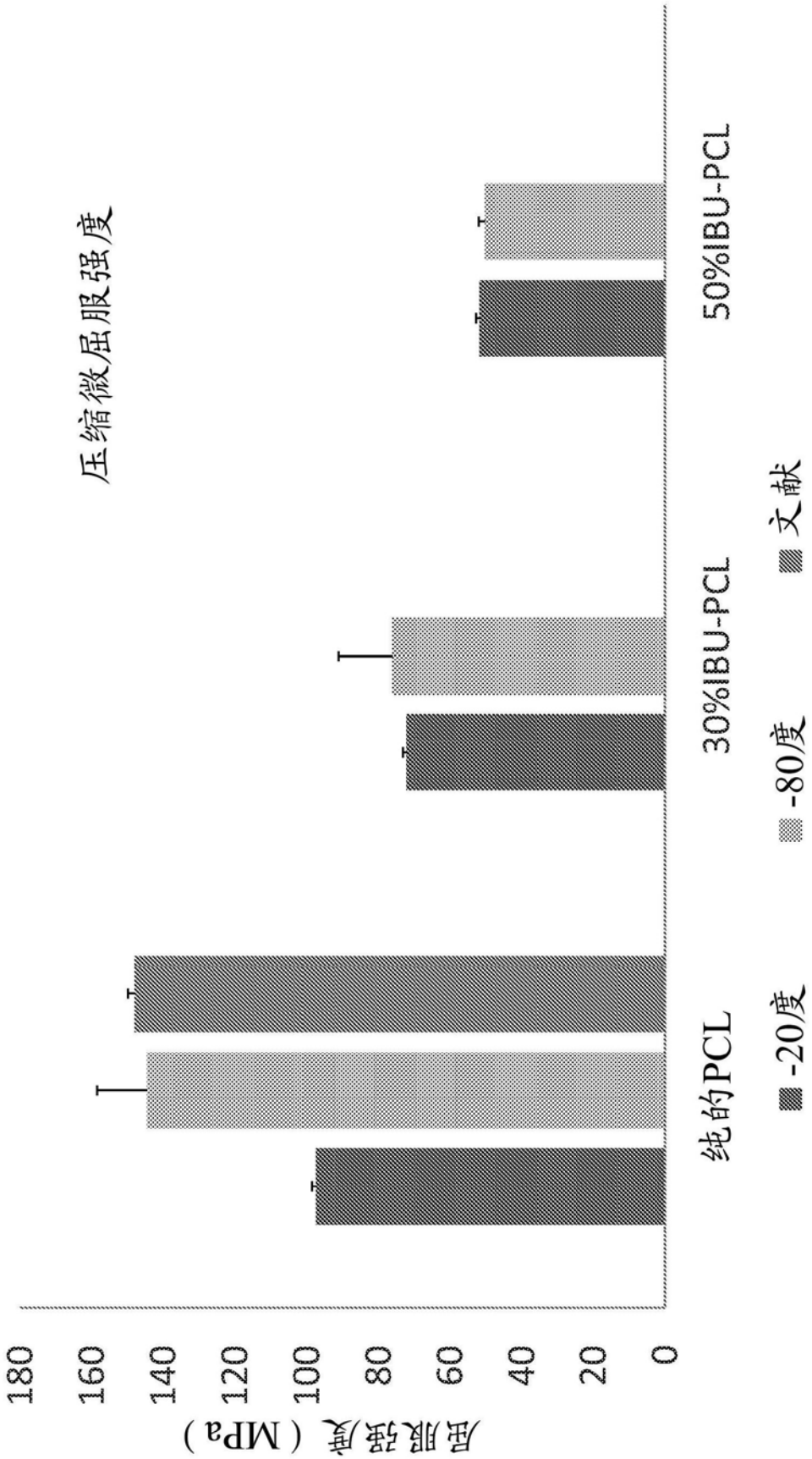

压缩微屈服强度
屈服强度（MPa）
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
纯的PCL
30%IBU-PCL
50%IBU-PCL
-20度
-80度
文献

图9C

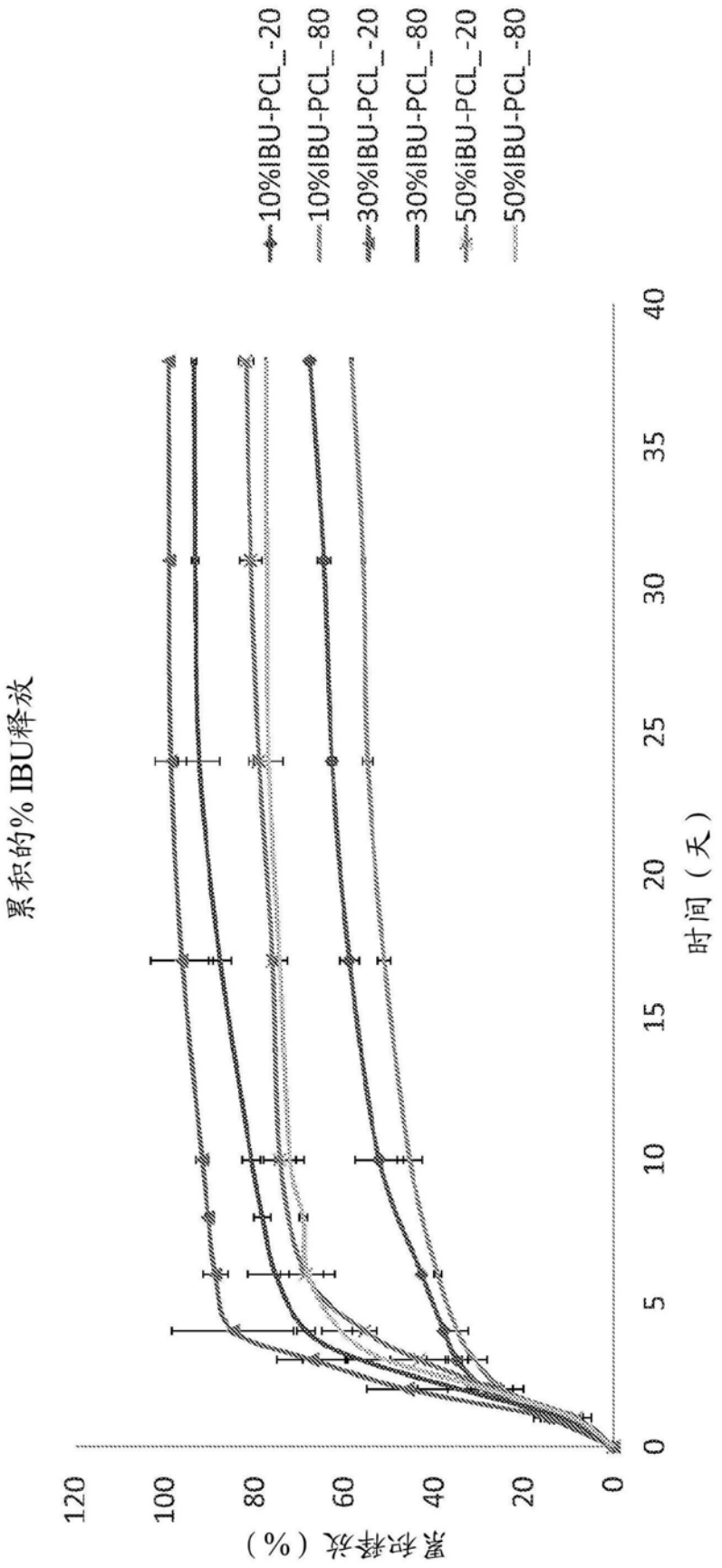

累积的% IBU释放
累积释放（%）
时间（天）
0
20
40
60
80
100
120
0
5
10
15
20
25
30
35
40
10%IBU-PCL_-20
10%IBU-PCL_-80
30%IBU-PCL_-20
30%IBU-PCL_-80
50%IBU-PCL_-20
50%IBU-PCL_-80

图10A

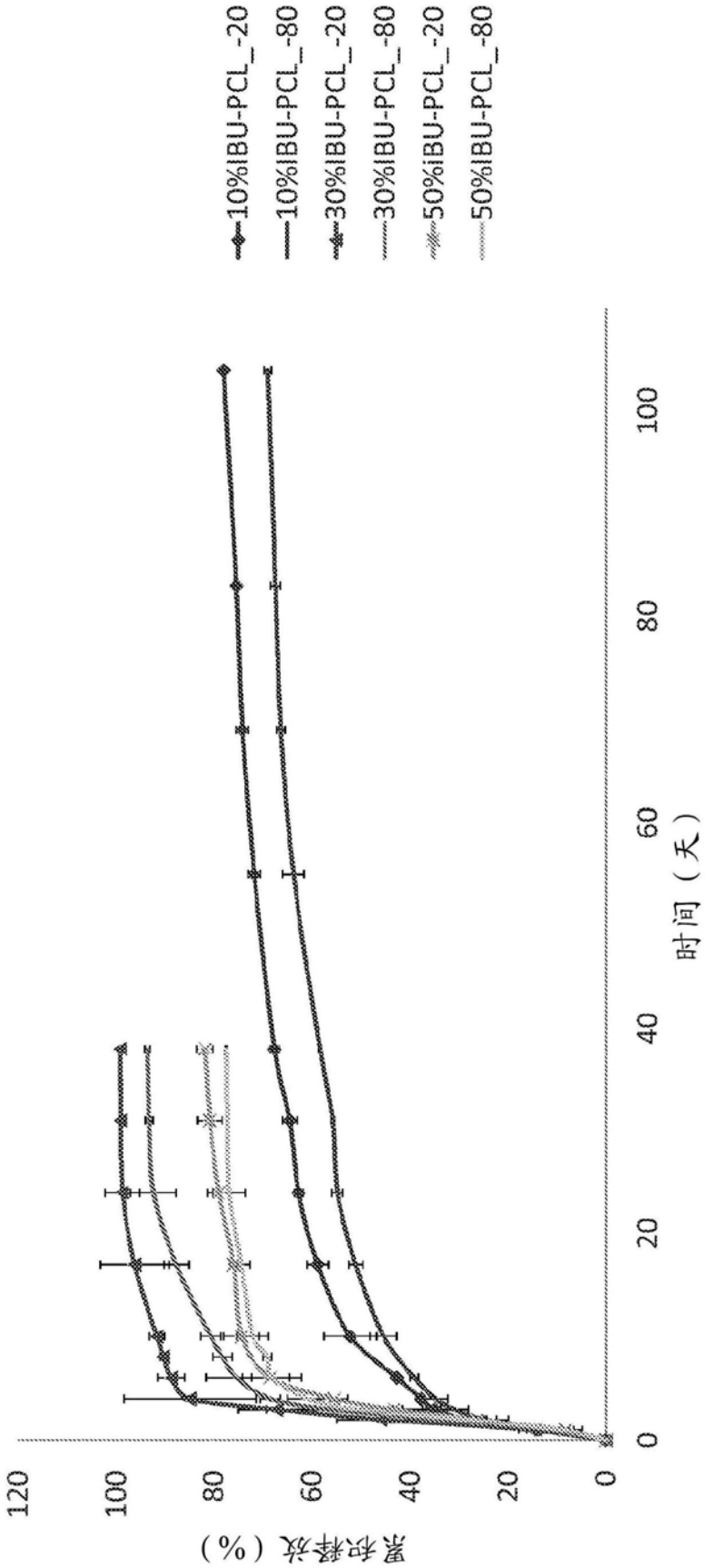

10%IBU-PCL_-20
10%IBU-PCL_-80
30%IBU-PCL_-20
30%IBU-PCL_-80
50%IBU-PCL_-20
50%IBU-PCL_-80
累积释放（%）
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
时间（天）

图10B

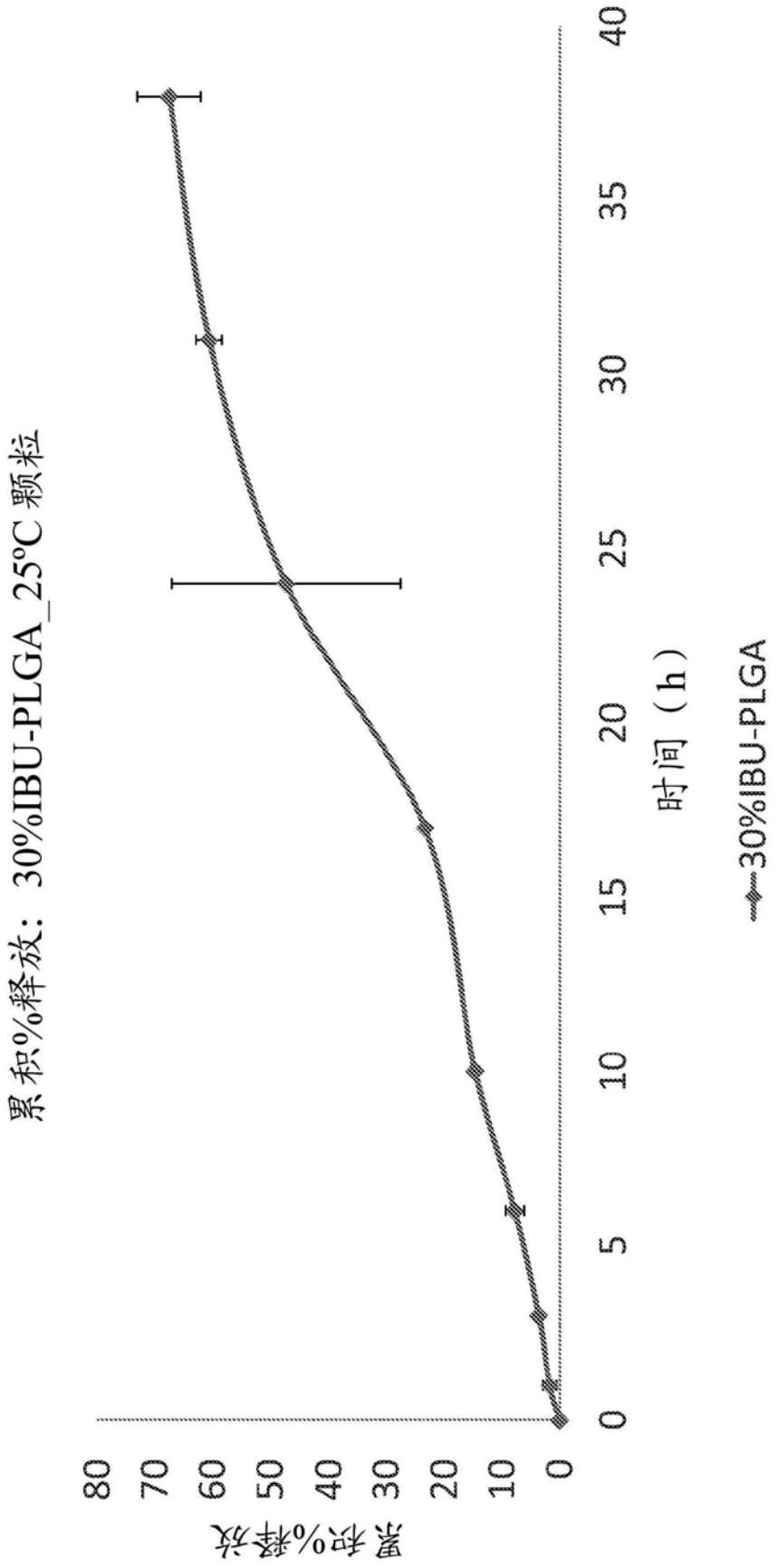

累积%释放：30%IBU-PLGA_25ºC 颗粒
累积%释放
0
10
20
30
40
50
60
70
80
0
5
10
15
20
25
30
35
40
时间（h）
30%IBU-PLGA

图10C

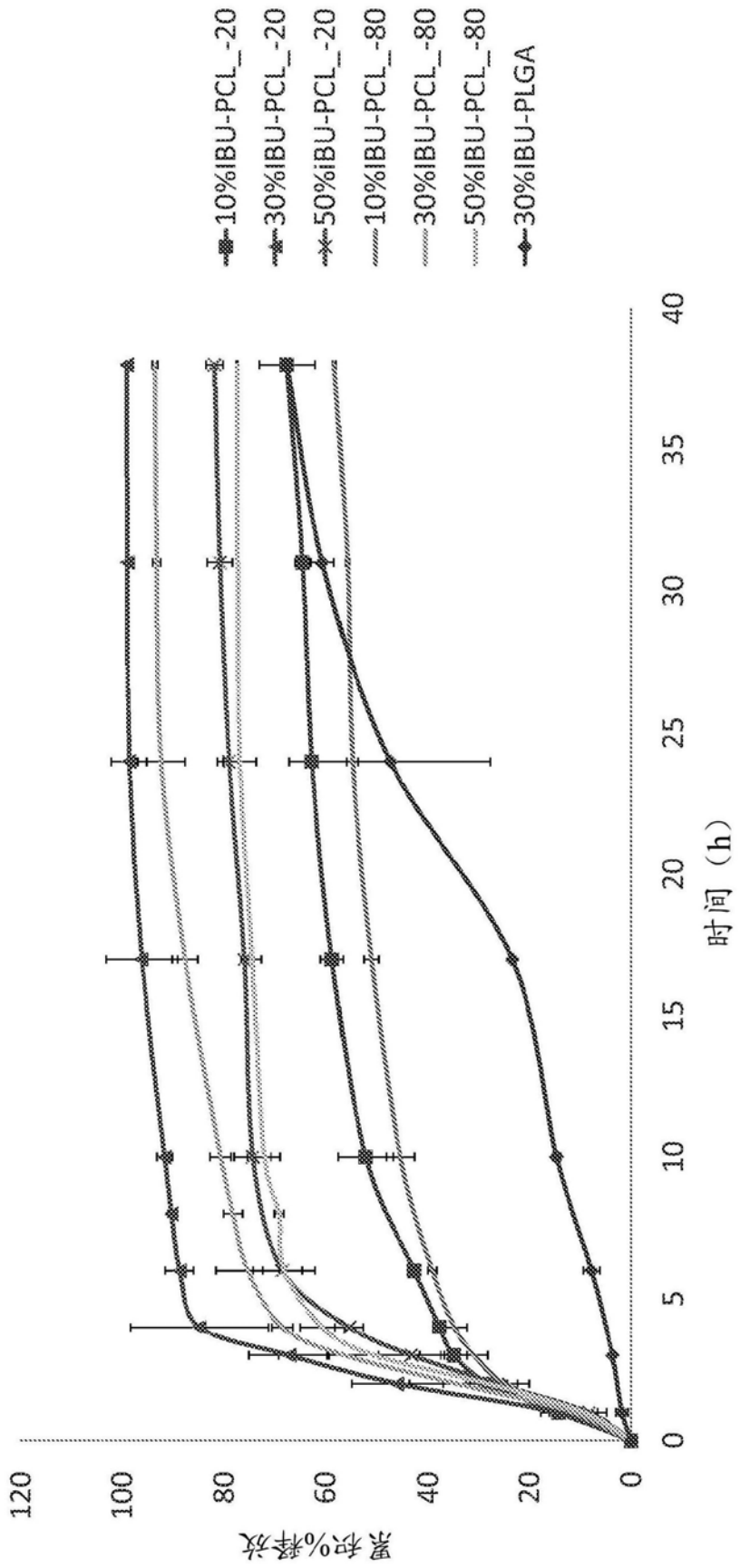

10%IBU-PCL_-20
30%IBU-PCL_-20
50%IBU-PCL_-20
10%IBU-PCL_-80
30%IBU-PCL_-80
50%IBU-PCL_-80
30%IBU-PLGA
累积%释放
时间（h）
0
20
40
60
80
100
120
0
5
10
15
20
25
30
35
40

图10D