

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380106879.8

[51] Int. Cl.

B05B 7/04 (2006.01)

B05B 7/06 (2006.01)

B05B 15/02 (2006.01)

B05B 7/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 9 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100415383C

[22] 申请日 2003.12.22

[21] 申请号 200380106879.8

[30] 优先权

[32] 2002.12.20 [33] DK [31] PA200201987

[86] 国际申请 PCT/DK2003/000932 2003.12.22

[87] 国际公布 WO2004/056487 英 2004.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.20

[73] 专利权人 生命周期药物公司

地址 丹麦赫斯霍尔姆

[72] 发明人 P·霍尔姆 E·尼尔森

[56] 参考文献

FR1125303A 1956.10.29

WO03/051505A 2003.6.26

DE2746489A 1979.4.19

US5884846A 1999.3.23

CN2259230A 1997.8.13

CN2442755Y 2001.8.15

审查员 陈 佳

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 范 莉

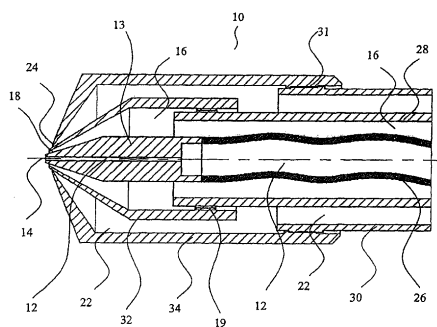
权利要求书 4 页 说明书 36 页 附图 17 页

[54] 发明名称

一种自清洁喷嘴及受控凝聚的装置

[57] 摘要

本发明涉及一种自清洁喷嘴，尤其是一种用于通过受控凝聚方法（即用于颗粒尺寸的受控生长的方法）制备微粒材料的装置中的自清洁喷嘴。该装置特别适用于药剂成分的制备，该药剂成分包含治疗性和/或预防性的活性物质，该活性物质有相对较低的水溶性和/或该活性物质易于化学分解。



1. 一种喷嘴(10), 包括: 中心管(26), 该中心管有一个用于供给液体的中心通道(12), 该通道终止于用于排出液体的孔(14);

第二管(28), 该第二管包围中心管(26), 因此, 第一通道(16)确定于中心管(26)和第二管(28)之间, 用于供给第一空气;

喷嘴锥(32), 该喷嘴锥位于第二管(28)的端部, 并确定了第一通道(16)的第一排出间隙(18)的外周, 从而使得通过第一通道(16)供给的空气与液体混合, 以便提供液体/空气喷雾(20);

第三管(30), 该第三管包围第二管(28), 因此, 第二通道(22)确定于第二管和第三管(30)之间, 用于供给第二空气; 以及

外套筒(34), 该外套筒位于第三管(30)的端部, 并确定了第二通道(22)的第二排出间隙(24)的外周;

其特征在于:

喷嘴锥(32)可调节地位于第二管(28)的端部, 用于调节第一排出间隙(18)的尺寸。

2. 根据权利要求1所述的喷嘴(10), 其中: 喷嘴锥(32)可拆卸地安装在第二管(28)上。

3. 根据权利要求1所述的喷嘴(10), 其中: 外套筒(34)可调节地位于第三管(30)的端部, 用于调节第二排出间隙(24)的尺寸。

4. 根据权利要求1所述的喷嘴(10), 其中: 外套筒(34)可拆卸地安装在第三管(30)上。

5. 根据权利要求1所述的喷嘴(10), 其中: 第一排出间隙(18)位于孔(14)上游一定距离处。

6. 根据权利要求1所述的喷嘴(10), 其中: 第二排出间隙(24)位于第一排出间隙(18)上游一定距离处。

7. 根据权利要求1所述的喷嘴(10), 其中: 中心管(26)可拆卸。

8. 根据权利要求1所述的喷嘴(10), 还包括: 可拆卸的喷嘴末

端(13),该喷嘴末端位于中心管(26)的端部,并包括孔(14)。

9. 根据权利要求8所述的喷嘴(10),其中:中心管(26)和喷嘴末端(13)构成喷嘴(10)的可拆卸单元。

10. 根据权利要求1所述的喷嘴(10),其中:中心管(26)为柔性软管,例如包括Teflon®内衬。

11. 根据权利要求1所述的喷嘴(10),其中:喷嘴锥(32)由不锈钢制成。

12. 根据权利要求11所述的喷嘴(10),其中:第二管(28)由不同类型的不锈钢制成,从而抑制铰孔。

13. 一种用于受控凝聚的装置(40),包括:

根据前述任意一个权利要求所述的喷嘴(10);

流化床(42),用于使第二成分(44)流化,该第二成分(44)的温度最高对应于载体(48)的熔点,喷嘴(10)安装在流化床(42)内,用于将包括液体形式的载体(48)的第一成分(46)喷射至在流化床(42)中流化的第二成分(44)上;

温度和压力控制储罐(50),该储罐(50)装有第一成分(46),且与中心通道(12)连接,该中心通道(12)用于在高于载体(48)熔点的温度下供给第一成分(46);

第一温度控制增压空气供给源(52),该第一温度控制增压空气供给源(52)与第一通道(16)连接,用于将温度控制的第一空气供给喷嘴(10);以及

第二温度控制增压空气供给源(54),该第二温度控制增压空气供给源(54)与第二通道(22)连接,用于将温度控制的第二空气供给喷嘴(10)。

14. 根据权利要求13所述的装置(40),其中:载体(48)的熔点至少是5℃。

15. 根据权利要求13或14所述的装置(40),其中:载体(48)的熔点至少是25℃。

16. 根据权利要求13或14所述的装置(40),其中:第二成分(44)

的温度比载体（48）的熔点低至少 10℃。

17. 根据权利要求 13 或 14 所述的装置（40），其中：供给的第一空气的温度高于所述载体的熔点。

18. 根据权利要求 13 或 14 所述的装置（40），其中：供给的第二空气的温度处于所述载体的熔化温度范围的下端。

19. 根据权利要求 13 或 14 所述的装置（40），其中：流化床是 roto 流化床。

20. 根据权利要求 13 或 14 所述的装置（40），其中：流化床是 Wurster 流化床。

21. 根据权利要求 13 或 14 所述的装置，其中：流化床是 Kugel 涂覆器。

22. 根据权利要求 13 或 14 所述的装置，其中：喷嘴（10）安装在流化床（42）的顶部。

23. 根据权利要求 13 或 14 所述的装置，其中：喷嘴（10）安装在流化床（42）的底部。

24. 一种用于受控凝聚的装置（40），包括：

根据权利要求 1-12 中任意一个所述的喷嘴（10）；

强力混合器，用于混合第二成分（44），该第二成分（44）的温度最高对应于载体（48）的熔点，喷嘴（10）安装在混合器中，用于在强力混合器中混合的过程中将包括液体形式的载体（48）的第一成分（46）喷射至第二成分（44）上；

温度和压力控制储罐（50），该储罐（50）装有第一成分（46），且与中心通道（12）连接，该中心通道（12）用于在高于载体（48）熔点的温度下供给第一成分（46）；

第一温度控制增压空气供给源（52），该第一温度控制增压空气供给源（52）与第一通道（16）连接，用于将温度控制的第一空气供给喷嘴（10）；以及

第二温度控制增压空气供给源（54），该第二温度控制增压空气供给源（54）与第二通道（22）连接，用于将温度控制的第二空气供给

喷嘴(10)。

25. 根据权利要求24所述的装置(40), 其中: 第二成分(44)的温度比载体(48)的熔点低至少10℃。

26. 根据权利要求24所述的装置(40), 其中: 强力混合器是高剪切混合器。

27. 根据权利要求24所述的装置(40), 其中: 强力混合器是低剪切混合器。

28. 根据权利要求24-27中任意一个所述的装置(40), 其中: 强力混合器是水平混合器。

29. 根据权利要求24-27中任意一个所述的装置(40), 其中: 强力混合器是垂直混合器。

30. 一种喷雾干燥器, 具有根据权利要求1-12中任意一个所述的喷嘴。

31. 根据权利要求30所述的喷雾干燥器, 其中: 喷嘴(10)安装在喷雾干燥器的顶部。

32. 根据权利要求30所述的喷雾干燥器, 其中: 喷嘴(10)安装在喷雾干燥器的底部。

一种自清洁喷嘴及受控凝聚的装置

技术领域

本发明涉及一种自清洁喷嘴，特别是，本发明涉及一种在用于通过受控凝聚方法（即控制颗粒尺寸生长的方法）来制备微粒材料的装置中使用的自清洁喷嘴。该装置特别适用于药剂成分的制备，该药剂成分包含治疗性和/或预防性的活性物质，该活性物质有相对较低的水溶性和/或该活性物质易于化学分解。

背景技术

受控凝聚方法在转让给本申请人的国际专利申请 No.PCT/DK02/00472 中所述。该方法能够制备口服使用的药剂成分，该口服使用以合适方式将活性物质从成分中释放，以便能够将活性物质吸收至循环系统中。

受控凝聚方法例如可以在高剪切混合器或低剪切混合器中进行，或者在流化床中进行。根据该方法，载体或载体成分喷射至第二成分上，该第二成分装入混合器或流化床中。通常，载体或载体成分加热至高于载体和/或载体成分的熔点的温度，同时第二成分并不进行任何加热，因此保持在环境温度。在载体和第二成分之间的温度差使得载体快速固化，这又导致颗粒尺寸的受控生长。因此，本发明人发现通过利用这种情况，能够控制凝聚过程，从而控制颗粒尺寸的生长。

在整个说明书中，术语“载体”用作术语“载体成分”的简称。载体成分包括一种或多种载体，也可选择还有一种或多种其它组分。因此，载体成分可以包括亲水性和/或憎水性载体和/或表面活性剂的混合物。载体成分还可以包括一种或多种治疗性和/或预防性活性物质和/或一种或多种可制药赋形剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种自清洁喷嘴，该自清洁喷嘴能够在根据

受控凝聚方法操作的装置中可靠地与剪切混合器或流化床配合。

喷嘴将使得流化颗粒、载体液滴不易于沉积，也不会使载体颗粒固化。

根据本发明，上述和其它目的通过喷嘴来实现，该喷嘴包括：中心管，该中心管有一个用于供给液体的中心通道，该通道终止于用于排出液体的孔；第二管，该第二管包围中心管，因此，第一通道确定于中心管和第二管之间，用于供给第一空气；喷嘴锥，该喷嘴锥位于第二管的端部，并确定了第一通道的第一排出间隙的外周，从而使得通过第一通道供给的空气与液体混合，以便提供液体/空气喷雾；第三管，该第三管包围第二管，因此，第二通道确定于第二管和第三管之间，用于供给第二空气；以及外套筒，该外套筒位于第三管的端部，并确定了第二通道的第二排出间隙的外周；其特征在于：喷嘴锥可调节地位于第二管的端部，用于调节第一排出间隙的尺寸。

而且，提供了用于控制凝聚的装置，它包括本发明的喷嘴以及用于流化第二成分的流化床。

喷嘴可以安装在流化床的顶部、流化床的侧部或流化床的底部，如本领域公知。

流化床例如可以是 Roto 流化床、Wurster 流化床、Kugel 涂覆器、Pharma Steel Phast 流化床等。

而且，提供了一种装置，该装置包括喷嘴和用于混合第二成分的强力混合器。

强力混合器可以是高剪切混合器、低剪切混合器、水平混合器、垂直混合器等。

而且，提供了一种装置，该装置包括安装在喷雾干燥器中的喷嘴，例如安装在喷雾干燥器的顶部或者安装在喷雾干燥器的底部。

第二成分的最高温度等于载体的熔点，例如温度比载体的熔点低至少大约 2℃、至少大约 5℃或至少大约 10℃。在装置中，喷嘴安装成将包括液体形式的载体的第一成分喷射至第二成分上，该第二成分在流化床中流化，或者在强力混合器中混合，或者喷嘴安装成将干燥

的第一成分喷射至喷雾干燥器中。

装有第一成分的温度和压力控制储罐与中心通道连接，用于供给温度高于载体熔点的第一成分。而且，第一温度控制增压空气供给源与第一通道连接，用于将温度控制的第一空气供给喷嘴；第二温度控制增压空气供给源与第二通道连接，用于将温度控制的第二空气供给喷嘴。

在与流化床、强力混合器、喷雾干燥器等配合的过程中，本发明的喷嘴位于复杂气流中，该气流可能将第一成分的颗粒或液滴以及第二成分的颗粒或液滴输送至喷嘴表面上。由喷嘴的第二排出间隙供给的温度控制的第二空气抑制和基本防止该颗粒沉积在喷嘴表面上。因此，喷嘴在整个所需处理时间中保持喷射。

喷射角度还可以通过合适调节第二气流来进行控制。第二气流可以用于增加孔处的压力，从而减小喷雾锥的喷射角度。喷射角度可以设置为小于 20° ，优选是小于 15° ，更优选是小于 10° ，甚至更优选是需要 5° 。较低的喷雾锥值能很好地减小撞在容器壁上的喷射材料量。

喷嘴非常适于在任何环境中喷射高温熔融物。

可以认为，第二空气的优选清洁效果由第二气流本身结合该第二空气对该表面的加热组合而产生。第二空气有最佳温度范围。当第二空气的温度太高时，颗粒或液滴将粘在表面上，而当温度太低时，液滴将在表面上固化。

最佳温度范围与载体的熔点相关。

载体可以有大约 5°C 或更高的熔点，例如为大约 10°C 或更高、大约 20°C 或更高、或者大约 25°C 或更高。

第二空气的温度必须足够低，以便将喷嘴末端的表面冷却至载体的熔化温度范围的下端。当温度更高时，液滴的粘附可能导致固体的第二成分材料沉积。当温度更低时，液滴可能固化，并作为沉积物积累的种子 (seeding)。

如下面进一步所述，第一成分的合适雾化需要使得喷嘴孔处的第一空气温度超过或至少等于载体的熔化温度。因为温度随着远离喷嘴孔而快速降低，因此优选是第一空气为较高温度。温度上限由载体的

沸点确定。不过，第一空气加热喷嘴并因此加热喷嘴的外表面，因此，喷嘴的绝热特性影响可获得的第一空气的最高温度。

喷嘴孔和第一、第二排出间隙的尺寸以及它们的相互位置选择为最佳喷雾形式和能够自清洁。例如，形成的喷雾锥的喷射角度选择为较低值，这样，喷雾不会撞在容器壁上。

在本发明的优选实施例中，第一排出间隙可以大致与孔同心，并位于孔上游的一定距离处。

在本发明的优选实施例中，第二排出间隙可以大致与第一排出间隙同心，并位于该第一排出间隙上游的一定距离处。

喷嘴孔的直径可以在 0.1mm 和 3mm 之间，优选是在 0.5mm 和 2mm 之间。

第一排出间隙的宽度可以小于 3mm，优选是在 0.1mm 和 0.4mm 之间。

第二排出间隙的宽度可以小于 3mm，优选是在 0.1mm 和 0.4mm 之间。

优选是，喷嘴包括喷嘴末端，该喷嘴末端包括孔和一部分中心通道。喷嘴末端可拆卸地定位在喷嘴中，从而便于维护，例如清洁和消毒。

优选是，喷嘴包括中心管，该中心管的内部确定了中心通道。中心管可以由不锈钢制成，例如耐酸钢如 AISI 316、或者双炼钢如 SAF 2205 等。

在优选实施例中，中心管是柔性软管，以便很容易地将该软管安装在喷嘴中。软管可以由耐热塑料制成，例如 PTFE、硅酮、PVC、聚乙烯、Teflon®、聚醚醚酮（PEEK）、荧光剂等，且软管的一端可以提供有螺纹，用于将软管固定在喷嘴末端上。在优选实施例中，中心管构成有 Teflon®内衬，该 Teflon®内衬通过防护盖（cover）来增强，例如不锈钢盖、柔性盖如不锈钢编织盖、或者塑料盖。

优选是，中心管可拆卸地位于喷嘴中，且在使用后可以丢弃，从而便于喷嘴的清洁和消毒。优选是，中心管和喷嘴末端形成单元，该单元可拆卸地位于喷嘴中，并在在使用后可以丢弃，从而便于喷嘴的清

洁和消毒。因此，在批量生产之间清洁中心管和喷嘴末端的麻烦和花费的时间都完全省略。

而且，喷嘴可以包括包围中心管的第二管，第一通道确定于中心管和第二管之间。优选是，第二管由不锈钢制成，例如 AISI 316 或 SAF 2205。

喷嘴可以包括包围第二管的第三管，第二通道确定于第二管和第三管之间。优选是，第三管由不锈钢制成，例如 AISI 316 或 SAF 2205。

可以提供有喷嘴锥，该喷嘴锥位于第二管的端部，从而确定了第一排出间隙的外周。优选是，喷嘴锥由塑料制成，例如聚碳酸酯或尼龙等。更优选是，喷嘴锥由不锈钢制成，例如 AISI 316 或 SAF 2205。喷嘴锥可调节地定位在第二管的端部，用于调节第一排出间隙的尺寸，以便优化喷雾的形成。而且，喷嘴锥可拆卸地安装在第二管上，以便容易维护和修理喷嘴。例如，喷嘴锥可以包括螺纹，用于与在第二管上的相应螺纹啮合。第一排出间隙相对于喷嘴孔的位置可以通过使喷嘴锥相对于第二管旋转而进行调节，螺纹节距确定了作为旋转角度的函数的位置调节。当喷嘴末端朝着孔逐渐变细时，第一排出间隙的位置变化也改变了第一排出间隙的宽度。在第二管上可以提供刻度，而在喷嘴锥上提供标记，或者相反，这样，通过相应旋转喷嘴锥而使标记相对于刻度合适定位，可以设置合适的第一排出间隙宽度。

可以提供有外套筒，该外套筒位于第三管的端部，并确定了第二排出间隙的外周。而且，外套筒可调节地定位在第三管的端部，用于调节第二排出间隙的尺寸，以便优化自清洁性能。而且，外套筒可拆卸地安装在第三管上，以便容易维护和修理喷嘴。

例如，喷嘴外套筒可以包括螺纹，用于与在第三管上的相应螺纹啮合。第二排出间隙相对于第一排出间隙的位置可以通过使喷嘴外套筒相对于第三管旋转而进行调节，螺纹节距确定了作为旋转角度的函数的位置调节。当喷嘴锥朝着第一排出间隙逐渐变细时，第二排出间隙的位置变化也改变了第二排出间隙的宽度。在第三管上可以提供刻度，而在喷嘴外套筒上提供标记，或者相反，这样，通过相应旋转喷

嘴外套筒而使标记相对于刻度合适定位，可以设置合适的第二排出间隙宽度。

优选是，外套筒朝着第二排出间隙逐渐变细，这样，在喷射过程中，外套筒基本没有水平表面，从而进一步减小物质在喷嘴上的沉积。

外套筒可以由不锈钢制成，例如 AISI 316 或 SAF 2205。优选是，外套筒由硬化塑料材料（例如 Peek 等）制成，以便获得热稳定、不粘且不吸潮的外套筒。

优选是，喷嘴的、彼此活动安装（例如螺纹啮合）的不同部件（例如喷嘴锥和第二管）分别由不同类型的不锈钢制成，即，喷嘴锥由不锈钢制成，第二管由不同类型的不锈钢制成，例如分别由 AISI 316 和 SAF 2205 制成，以避免由于部件相对运动而使材料铰孔（reaming）。

喷嘴可以提供有特富龙（teflon）涂覆表面，例如外套筒可以提供有特富龙，喷嘴锥可以涂覆有特富龙等，以便进一步防止颗粒沉积在各表面上。

喷嘴可以成角度或弯曲，这样，它包括：第一部分，该第一部分沿第一轴线延伸；以及第二部分，该第二部分沿第二轴线延伸，该第二轴线与第一轴线形成角度 α 。角度 α 可以近似等于 90° 或者小于 90° ，例如近似等于 60° ，以便于喷嘴在剪切混合器或流化床等中的定位。

为了进一步控制喷嘴锥的喷射角度，可以在喷嘴锥中提供一部件，该部件有助于使第一空气通过的孔或槽道。该孔或槽道的纵向轴线可以与第二管的纵向轴线形成一定角度，因此在第一气流中引起涡流。流体流的涡流运动产生涡旋和相对低压区域，从而增加喷射角度。

该装置能够使固体材料中加入大量载体，这种载体例如由于它的可溶性特征而使得具有相对较低的水溶性的治疗性和/或预防性的活性物质具有较高负荷。载体通常为固体或半固体，且通常有粘性、油性或蜡状特征。不过，载体也可以在室温下为流体，或者甚至在低于 5°C 的温度下为流体，这时，考虑通过使用冷却第二成分来操作装置。通过使用新颖的受控凝聚装置，可以制备具有较大量载体的微粒材料，且所形成的微粒材料表现为固体形式的微粒粉末。通过新颖装置获得

的微粒材料在流动性、容积密度、可压缩性等方面具有优良的特性，因此，它适用于制备例如药片。尽管微粒材料可以有大量基本粘性特征的载体，但是制备的微粒材料在制造药片的过程中很少粘附在药片冲头和/或模具上（当粘附时）。

载体

优选是，载体类型为熔点在至少大约 25℃，例如至少大约 30℃、至少大约 35℃或者至少大约 40℃。实际上，熔点不能太高，因此，通常载体的熔点最多大约 300℃，例如最多大约 250℃、最多大约 200℃、最多大约 150℃、或者最多大约 100℃。当熔点更高时，很难保证在将载体供给所需的喷射设备的过程中保持足够高的温度，以便提供喷雾形式的熔融载体。而且，当在载体中包括治疗性和/或预防性活性物质时，相对较高温度可能促使该物质氧化或其它类型的退化。

在本文中，熔点由 DSC（差示扫描量热法）来确定。熔点确定为当 DSC 曲线的线性增加与温度轴相交时的温度（详细情况见图 6）。

合适的载体通常是在药剂的制造中用作所谓的熔融物粘合剂或固体溶剂（为固体剂量形式）的物质，或者是在局部药剂中用作共同溶剂或组分的物质。

载体可以是亲水性、憎水性，和/或它们可以有表面活性特征。通常，亲水性和/或憎水性载体适用于制造包括治疗性和/或预防性活性物质（该活性物质具有相对较低水溶性）的药剂，和/或适于当设计成立即或不变地从药剂成分中释放活性物质时使用。另一方面，憎水性载体通常用于制造成变化地释放药剂成分。上面所述已经简单地介绍了总体原理，但是有很多其它载体组合和其它目的的情况，因此，上述实例并不是限制本发明。

合适载体的实例是亲水性载体、憎水性载体、表面活性剂或它们的组合。

通常，合适的亲水性载体从以下组中选择：聚醚二醇例如聚乙二醇、聚丙二醇，聚氧乙烯、聚氧丙烯、泊洛沙姆（poloxamer）和它们的组合，或者可以从以下组中选择：木糖醇、山梨糖醇、酒石酸钾钠、

蔗糖三山^艾箭酸酯、葡萄糖、鼠李糖、乳糖醇、山^艾箭酸、对苯二酚一甲醚、醋酸钠、富马酸乙酯、肉豆蔻酸、柠檬酸、Gelucire 50/13、其它类型的 Gelucire, 例如 Gelucire 44/14 等、Gelucire 50/10、Gelucire 62/05、蔗糖-酯 (Sucro-ester) 7、蔗糖-酯 11、蔗糖-酯 15、麦芽糖、甘露醇以及它们的混合物。

用于本发明装置的憎水性载体可以从以下组中选择: 直链饱和烃; 山梨糖醇酐酯; 石蜡; 脂肪和油例如可可脂、牛脂、猪油、聚醚二醇酯; 高级脂肪酸例如硬脂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸; 高级醇例如鲸蜡醇、硬脂醇; 低熔点蜡例如单硬脂酸甘油酯、氢化油脂、肉豆蔻醇、硬脂醇、取代和/或未取代单酸甘油酯、取代和/或未取代甘油二酯、取代和/或未取代甘油三酸酯、黄蜡、白蜡、巴西棕榈蜡、蓖麻蜡、漆蜡、乙酰化单酸甘油酯; NVP 聚合物、PVP 聚合物、丙烯酸聚合物、或者它们的混合物。

在优选实施例中, 载体是平均分子量在从大约 400 至大约 35000 范围内的聚乙二醇, 例如分子量从大约 800 至大约 35000、从大约 1000 至大约 35000 例如聚乙二醇 1000、聚乙二醇 2000、聚乙二醇 3000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 5000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 7000、聚乙二醇 8000、聚乙二醇 9000、聚乙二醇 10000、聚乙二醇 15000、聚乙二醇 20000 或者聚乙二醇 35000。在某些情况下, 聚乙二醇的分子量可以从大约 35000 至大约 100000。

在另一优选实施例中, 载体是分子量从大约 2000 至大约 7000000 的聚氧化乙烯, 例如分子量从大约 2000 至大约 100000、从大约 5000 至大约 75000、从大约 10000 至大约 60000、从大约 15000 至大约 50000、从大约 20000 至大约 40000、从大约 100000 至大约 7000000, 例如从大约 100000 至大约 1000000、从大约 100000 至大约 600000、从大约 100000 至大约 400000、或从大约 100000 至大约 300000。

在另一实施例中, 载体是泊洛沙姆, 例如泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 237、泊洛沙姆 338 或泊洛沙姆 407, 或者氧化乙烯和氧化丙烯的其它块状共聚物, 例如 Pluronic®和/或 Tetronic®系列。合适的 Pluronic®

系列块状共聚物包括分子量为大约 3000 或更高（例如从大约 4000 至大约 20000）和/或粘度（Brookfield）从大约 200 至大约 4000 cps（例如从大约 250 至大约 3000 cps）的聚合物。合适的实例包括 Pluronic®F38、P65、P68LF、P75、F77、P84、P85、F87、F88、F98、P103、P104、P105、F108、P123、F123、F127、10R8、17R8、25R5、25R8 等。合适的 Tetronic®系列块状共聚物包括分子量为大约 8000 或更高（例如从大约 9000 至大约 35000）和/或粘度（布氏）从大约 500 至大约 45000 cps（例如从大约 600 至大约 40000 cps）的聚合物。上述粘度是对在室温下为糊剂的物质在 60℃时确定的以及对在室温下为固体的物质在 77℃时确定的。

载体也可以是失水山梨糖醇酯，例如失水山梨糖醇二异硬脂酸酯、失水山梨糖醇二油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇单异硬脂酸酯、失水山梨糖醇一油酸酯、失水山梨糖醇甘油一棕榈酸酯、失水山梨糖醇一硬脂酸酯、失水山梨糖醇倍半异硬脂酸酯、失水山梨糖醇倍半油酸酯、失水山梨糖醇倍半硬脂酸酯、失水山梨糖醇三异硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、失水山梨糖醇三硬脂酸酯、或者它们的混合物。

当然，载体成分可以包括不同载体的混合物，例如亲水性和/或憎水性载体的混合物。

在另一优选实施例中，载体是表面活性剂或具有表面活性的物质。预计该物质涉及例如稍微可溶活性物质的润湿，因此有助于提高活性物质的可溶性特征。

下面给出表面活性剂的实例。为了适于用作载体，必须满足这里所述的熔点和/或粘度的准则。不过，下面所述的总体包含了表面活性剂，因为表面活性剂也可以以制药上可接受的赋形剂的形式添加至载体成分中。

表面活性剂是用于载体成分的合适赋形剂（以及如上所述自身用作载体），例如亲水性和/或憎水性表面活性剂，如 WO00/50007 中所述，申请人为 Lipocine。合适的表面活性剂的实例是：

i) 聚乙氧基化脂肪酸，例如聚乙二醇的脂肪酸单酯或二酯或者它们的混合物，例如，月桂酸、油酸、硬脂酸、肉豆蔻酸、蓖麻油酸与聚乙二醇的单酯或二酯，聚乙二醇可以从以下组中选择：PEG 4、PEG 5、PEG 6、PEG 7、PEG 8、PEG 9、PEG 10、PEG 12、PEG 15、PEG 20、PEG 25、PEG 30、PEG 32、PEG 40、PEG 45、PEG 50、PEG 55、PEG 100、PEG 200、PEG 400、PEG 600、PEG 800、PEG 1000、PEG 2000、PEG 3000、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、PEG 7000、PEG 8000、PEG 9000、PEG 10000、PEG 10000、PEG 15000、PEG 20000、PEG 35000。

ii) 聚乙二醇甘油脂肪酸酯，即类似于前述的酯，但是为各脂肪酸的甘油酯的形式。

iii) 甘油、丙二醇、乙二醇、PEG 或山梨醇与例如蔬菜油的酯，该蔬菜油例如氢化蓖麻油、杏仁油、棕榈仁油、蓖麻油、杏仁油、橄榄油、花生油、氢化棕榈仁油等；

iv) 聚甘油脂肪酸，例如聚甘油硬脂酸酯、聚甘油油酸酯、聚甘油蓖麻醇酸酯、聚甘油亚油酸酯；

v) 丙二醇脂肪酸酯，例如丙二醇一月桂酸酯、丙二醇蓖麻醇酸酯等；

vi) 甘油一酯和甘油二酯，例如甘油一油酸酯、甘油二油酸酯、甘油一和/或二油酸酯、甘油辛酸酯、甘油癸酸酯等；

vii) 固醇和固醇衍生物；

viii) 聚乙二醇失水山梨糖醇脂肪酸酯（PEG-失水山梨糖醇脂肪酸酯），例如具有上述各种分子量的 PEG 和各种 Tween®系列的酯；

ix) 聚乙二醇烷基醚，例如 PEG 油基醚和 PEG 月桂基醚；

x) 糖酯，例如蔗糖单棕榈酸酯和蔗糖单月桂酸酯；

xi) 聚乙二醇烷基酚，例如 Triton®X 或 N 系列；

xii) 聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物，例如 Pluronic®系列、Synperonic®系列、Emkalyx®、Lutrol®、Supronic®等。这些聚合物的总体术语“poloxamers”和本文中的相关实施例是 Poloxamer 105、

108、122、123、124、181、182、183、184、185、188、212、215、217、231、234、235、237、238、282、284、288、331、333、334、335、338、401、402、403 和 407;

xiii) 失水山梨糖醇脂肪酸酯, 如 Span®系列或 Ariacel®系列, 例如失水山梨糖醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯等;

xiv) 低级醇脂肪酸酯, 例如油酸酯、异丙基豆蔻酸酯、异丙基棕榈酸酯等;

xv) 离子表面活性剂, 包括阳离子、阴离子和两性离子表面活性剂, 例如脂肪酸盐、胆汁盐、磷脂、磷酸酯、羧酸盐、硫酸盐、磺酸盐等。

当在载体成分中存在表面活性剂或表面活性剂的混合物时, 表面活性剂的浓度通常在从大约 0.1-75% w/w 的范围内, 例如从大约 0.1 至大约 20% w/w、从大约 0.1 至大约 15% w/w、从大约 0.5 至大约 10% w/w, 或者也可选择, 当可用作载体或载体成分的一部分时从大约 20 至大约 75% w/w, 例如从大约 25 至大约 70% w/w、从大约 30 至大约 60% w/w。

在载体成分中的其他合适赋形剂可以是溶剂或半固体赋形剂, 例如丙二醇、聚乙二醇甘油酯 (包括 Gelucire 44/14); 来源于植物的复杂脂肪材料, 包括可可油、巴西棕榈蜡、蔬菜油例如杏仁油、椰子油、玉米油、棉花籽油、芝麻油、豆油、橄榄油、蓖麻油、棕榈仁油、花生油、菜油、葡萄籽油等; 氢化蔬菜油, 例如氢化花生油、氢化棕榈仁油、氢化棉花籽油、氢化豆油、氢化蓖麻油、氢化椰子油; 来源于动物的天然脂肪材料, 包括蜂蜡、羊毛脂; 脂肪醇, 包括鲸蜡醇、硬脂醇、月桂醇、肉豆蔻醇、棕榈醇、硬脂醇脂肪醇; 酯, 包括甘油硬脂酸酯、乙二醇硬脂酸酯、乙基油酸酯、异丙基豆蔻酸酯; 液体内酯化的半合成甘油酯, 包括 Miglycol 810/812; 酰胺或脂肪酸醇酰胺, 包括硬脂酰胺乙醇、脂肪椰子酸的二乙醇酰胺。

在载体成分中的其他添加剂可以是抗氧化剂, 例如抗坏血酸、棕

桐酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、次磷酸、一硫代甘油、偏亚硫酸氢钾、丙基没食子酸酯、甲醛合次硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、二氧化硫、生育酚、醋酸生育酚酯、半琥珀酸生育酚酯、TPGS 或其他生育酚的衍生物等。载体成分还可以包含稳定剂。在载体成分中，抗氧化剂和/或稳定剂的浓度通常从大约 0.1% w/w 至大约 5% w/w。

当使用载体成分时，上述对熔点的要求通常也用于载体成分。特别是当载体成分中包含少量水时。不过，当载体成分加热时，载体成分可以成两相或更多相的形式（例如两个不同的液相或者液相包括分散于其中的活性物质）。这时，熔点并不是真正的熔点，而只是载体成分变成适用于喷射装置的液体形式时的热点。通常，该热点的实际目的与载体自身的熔点相同。

载体在载体成分中的总浓度通常在从大约 5 至大约 100% w/w 的范围内，例如从大约 10 至大约 99.5% w/w、从大约 15 至大约 99% w/w、从大约 15 至大约 98% w/w、从大约 15 至大约 97% w/w、从大约 20 至大约 95% w/w，例如至少大约 25% w/w、至少大约 30% w/w、至少大约 35% w/w、至少大约 40% w/w、至少大约 45% w/w、至少大约 50% w/w、至少大约 55% w/w、至少大约 60% w/w、至少大约 65% w/w、至少大约 70% w/w、至少大约 75% w/w、至少大约 80% w/w、至少大约 85% w/w、至少大约 90% w/w、至少大约 95% w/w、或者至少大约 98% w/w。

如上所述，在本发明的装置中，通过将载体和/或载体成分加热至使得载体和/或载体成分熔化的温度而使得载体变成液体形式，且液体形式（即溶液或分散液）的载体喷射至第二成分上。

如上所述，成熔融或液化形式的载体喷射至第二成分上。因此，载体将有合适的粘度。当粘度太高时，载体或载体成分将太“稠（thick）”，并将粘在喷嘴，这可能导致通过喷嘴的供给停止。因此，当在最多 100℃ 下粘度（brookfield DV-III）为最多大约 800 mPas 时（例如最多 700、最多 600、最多 500 mPas），载体和/或载体成分

的粘度合适。当载体的熔点超过大约 80℃ 时，上述粘度值是在高于熔点大约 40℃ 的温度下。

在通过本发明装置获得的微粒材料中，载体的浓度从大约 5 至大约 95% w/w，例如从大约 5 至大约 90% w/w、从大约 5 至大约 85% w/w、从大约 5 至大约 80% w/w、从大约 10 至大约 75% w/w、从大约 15 至大约 75% w/w、从大约 20 至大约 75% w/w、从大约 25 至大约 75% w/w、从大约 30 至大约 75% w/w、从大约 35 至大约 75% w/w、从大约 25 至大约 70% w/w、从大约 30 至大约 70% w/w、从大约 35 至大约 70% w/w、从大约 40 至大约 70% w/w、从大约 45 至大约 65% w/w、或者从大约 45 至大约 60% w/w。

当第二成分包括制药上可接受的赋形剂，且该赋形剂有相对较高颗粒密度时，优选是在通过本发明装置获得的微粒材料中，载体的浓度从大约 5 至大约 95% v/v、例如从大约 5 至大约 90% v/v、从大约 5 至大约 85% v/v、从大约 5 至大约 80% v/v、从大约 10 至大约 75% v/v、从大约 15 至大约 75% v/v、从大约 20 至大约 75% v/v、从大约 25 至大约 75% v/v、从大约 30 至大约 75% v/v、从大约 35 至大约 75% v/v、从大约 25 至大约 70% v/v、从大约 30 至大约 70% v/v、从大约 35 至大约 70% v/v、从大约 40 至大约 70% v/v、从大约 45 至大约 65% v/v、或者从大约 45 至大约 60% v/v。

下面给出计算实例：

从 % w/w 重新计算 % v/v (总成分中)

乳糖的颗粒密度：1.56 g/cm³

无水磷酸氢钙的颗粒密度：2.98 g/cm³

PEG6000 的颗粒密度：1.17 g/cm³

对于乳糖：w/w 比例为 50% 的 PEG 6000 (乳糖 + PEG 6000) 等于 56% 的 a% v/v

对于无水磷酸氢钙：w/w 比例为 50% 的 PEG 6000 (无水磷酸氢钙 + PEG 6000) 等于 71% 的 a% v/v

在很多情况下，希望将治疗性和/或预防性活性物质溶解或分散至

载体或载体成分中。下面将介绍合适的治疗性和/或预防性活性物质。

在本发明的装置中，并不需要使用例如水或含水介质与粘合剂一起来形成合适尺寸的凝聚物。凝聚合适地在无水或基本无水的条件下进行。因此，当使用的活性物质或其他组分易受水影响时（例如在有水情况下降解），该装置也非常有利。不过，需要时，水或含水介质当然也可以包含在载体成分中。尽管载体成分通常基本无水，但是水也可以在一定程度上存在，这时水在载体成分中的浓度为最多大约 20% w/w 水，例如最多大约 15% w/w、最多大约 10% w/w、最多大约 5% w/w、或者最多大约 2.5% w/w。

治疗性和/或预防性活性物质

在本发明的优选实施例中，通过本发明装置获得的微粒材料包括治疗性和/或预防性活性物质。微粒材料也可以选择包括化妆活性物质（即用于化妆成分中的物质）。在本发明装置中，活性物质可以包含在载体成分和/或第二成分中。

在本文中，治疗性和/或预防性活性物质包括任何生物和/或生理活性物质，这些活性物质对动物（例如类似人的哺乳动物）起作用。该术语包括药物、激素、基因或基因序列、含抗原材料、蛋白质、肽、营养物质例如维生素、矿物质、脂类和碳水化合物以及它们的混合物。因此，该术语包括用于治疗性和/或防止影响动物或人的疾病或病症的物质，或者调节任何动物或人的生理状态的物质。该术语还包括生物活性物质，该生物活性物质在供给有效量时将影响活细胞或生物体。

有多种活性物质，预计很多有前途的药物将有不希望的特性，特别是在水溶性和生物可口服性方面。因此，非常需要特别能够以相对容易的方式将治疗性和/或预防性活性物质供给身体内，同时能够有合适的治疗和/或预防响应的新技术。

通过使用本发明装置，能够对于很多这样的物质实现该目的，特别是考虑到本发明人通过对 Beagle 犬的研究而获得良好结果。因此，当本发明的装置用于制备包含具有很低水溶性的活性物质的微粒材料时，本发明人发现了非常有好的结果。因此，本发明的装置特别适用

于制备包含活性物质的微粒材料，该活性物质的水溶性在 25°C 和 pH 值为 7.4 时为最多大约 3mg/ml，例如最多大约 2mg/ml、最多大约 1mg/ml、最多大约 750 μ g/ml、最多大约 500 ML/ml、最多大约 250 ML/ml、最多大约 100 ML/ml、最多大约 50 ML/ml、最多大约 25 ML/ml、最多大约 20 ML/ml、或者最多大约 10 ML/ml。在特定实施例中，活性物质的可溶性可能非常低，例如最多大约 1 ML/ml、最多大约 100 ng/ml、最多大约 75 ng/ml、例如大约 50 ng/ml。

如上所述，本发明的装置优选是可以在不使用水或含水介质的情况下工作。因此，装置特别适用于通过水而降解、分解或产生其他影响的活性物质。

适用于本发明的微粒材料中的活性物质的实例原则上是任何活性物质，例如可自由溶于水的、稍微可溶的或者不可溶的活性物质。因此，适于使用的活性物质的实例为例如：抗菌性物质、抗组胺剂和解充血药、消炎药、抗寄生物药、抗病毒药、局部麻醉剂、抗真菌剂、杀阿米巴剂或杀毛滴虫剂、止痛剂、抗焦虑剂、抗凝血剂、治风湿药、平喘药、治风湿药、抗凝血剂、抗痉挛药、抗抑郁病药、抗糖尿病药、抗青光眼药、抗疟药、抗菌剂、抗肿瘤药、减肥药、安定药、抗高血压药、止咳药、抗免疫失调药、治阳痿药、治帕金森病的药、抗阿尔茨海默药、退热剂、抗副交感神经生理作用的药、治溃疡的药、厌食剂、 β -受体阻滞药、 β -2 兴奋剂、 β 兴奋剂、降血糖药、支气管扩张药、影响中枢神经血糖的药、心血管药、感知增强剂、避孕药、降胆固醇的药、抑制细胞生长的药、利尿剂、杀菌药、H-2 blocker、激素药、催眠药、影响肌肉收缩力的药、肌肉弛缓药、肌肉收缩药、情绪兴奋药、镇静剂、类交感神经药、血管扩张药、血管收缩药镇定剂、电解质补偿剂、维生素、反刺激剂、刺激剂、抗荷尔蒙、麻醉药、脂类调节剂、促尿酸尿药、强心苷、化痰药、泻药、比较材料、放射性药剂、成像剂、缩氨酸、酶、生长素等。

特定实例包括例如；

消炎药，例如布洛芬、吲哚美辛、耐普生、洛粉碱；

抗帕金森病药，例如溴麦角环肽、比哌立登、苯海索、苯托品等；

抗抑郁病药，例如丙咪嗪、去甲替林、pritiptyline 等。

抗生素，例如：氯洁霉素、红霉素、梭链孢酸、庆大霉素、莫匹罗星、安福霉素、新霉素、甲硝唑、硫酸盐、杆菌肽、弗氏菌丝、多粘菌素 B、阿柠檬霉菌素（acitromycin）等；

抗真菌药，例如：咪康唑、酮康唑、克霉唑、I两性霉素 B、制霉菌素、美吡拉敏、益康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、联苯苄唑、阿莫罗芬、制霉菌素、伊曲康唑、特比萘芬、特康唑、托萘酯等；

抗菌剂，例如甲硝唑、四环素、土霉素、青霉素等；

止吐药，例如灭吐灵、氟哌利多、氟哌丁苯、异丙嗪等；

抗组胺药，例如氯屈米、特非那定、曲普利啶等；

抗偏头疼药，例如双氢麦角胺、麦角胺、苯塞啶等；

冠状动脉、脑或外围血管扩张药，例如硝苯地平、地尔硫草等；

防心绞痛药，例如硝酸甘油、硝酸异山梨酯、吗西多明、戊脉安等；

钙的块剂，例如戊脉安、硝苯地平、地尔硫草、尼卡地平等；

激素药，例如雌二醇、埃斯特纶、雌激素三醇、聚雌二醇、聚雌激素三醇、双烯雌酚、二乙基己烯雌酚、孕酮、二氢孕酮、环丙孕酮，达那唑，睾丸激素等；

避孕药，例如肝磷脂、杀鼠灵等；

利尿剂，例如二氢氯噻、氟桂利嗪、米诺地尔等；

皮质类固醇，例如氯地米松、倍他米松、倍他米松-17-戊酸盐、倍他米松-二丙酸盐、氯倍他索、氯倍他索-17-丁酸盐、氯倍他索-丙酸盐、地奈德、去氧米他松、氟美松、二氟可龙、氟米松、氟米松-新戊酸酯、氟轻松、丙酮化合物、醋酸氟轻松、氢化可的松、氢化可的松-17-丁酸盐、氢化可的松丁丙酸酯、甲强龙、去炎松、丙酮化合物、hacinonide、酯酸氟泼尼定、alklometasone-二丙酸盐、氟可龙、丙酸氟替卡松-propionate、莫米松-尿酸盐、去氧米他松、diflurason-双乙酸盐、哈喹诺、氯碘羟喹、chlorchinaldol、氟轻松-丙酮化合物等。

皮肤病药，例如呋喃妥英、地蒽酚、氯碘羟喹、偏苯三酚、异维A酸、甲氧沙林、甲氧蝶呤、维A酸、三甲沙林、水杨酸、青霉胺等。

类固醇，例如雌二醇、孕酮、炔诺酮、左甲基炔诺酮、炔诺醇、左炔诺孕酮、诺孕酯、gestanin、去氧孕烯、3-酮-去氧孕烯、地美孕酮、丙甲雌酚、睾丸激素、安体舒通和它们的酯等。

硝基化合物，例如戊基硝酸盐、硝化甘油和硝酸异山梨酯等。

类阿片，例如吗啡、丁丙诺啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、可待因、曲马多等；

前列腺素，例如PGA、PGB、PGE或PGF系列的成员，例如minoprostol、地诺前列酮、卡前列素、eneprostil等。

缩氨酸，例如生长激素释放素、生长素（例如表皮生长素(EGF)、神经生长素(FGF)、TGF、PDGF、胰岛素生长素(IGF)、纤维原细胞生长素(aFGF、bFGF等)、生长激素抑制素、降血钙素、胰岛素、过氧化歧化酶、促甲状腺素释放激素、促黄体激素释放激素(LH-RH)、促肾上腺皮质激素释放激素、生长激素释放激素(GHRH)、脑下垂体后叶激素、促红细胞生成素(EPO)、群体刺激素(CSF)等。

下面的表中给出稍微可溶、有限可溶或不可溶于水的活性物质的感兴趣实例。

表 1
可溶性较差的候选药物

药物名称	治疗类	在水中的可溶性
阿普唑仑	CNS	不溶
乙胺碘呋酮	心血管病	非常少量
阿姆罗赫	心血管病	少量
阿司咪唑	呼吸病	不溶
氨酰心安	心血管病	少量
咪唑硫嘌呤	抗癌	不溶
Azelastine	呼吸病	不溶

氯地米松	呼吸病	不溶
布地缩松	呼吸病	有限可溶
丁丙诺啡	CNS	少量
山托扑他	CNS	不溶
卡巴咪嗪	CNS	不溶
卡比多巴	CNS	少量
氨中噻肟头孢菌素	抗感染	有限可溶
头孢氨苄	抗感染	少量
消胆胺	心血管病	不溶
卷须霉素	抗感染	不溶
Cisapride	肠胃病	不溶
顺氯氨铂	抗癌	少量
Clarithromycin	抗感染	不溶
氯硝安定	CNS	少量
Clozapine	CNS	少量
Cyclosporin	免疫抑制剂	实际上不溶
安定	CNS	少量
Diclofenac sodium	NSAID	有限可溶
地高辛	心血管	不溶
双嘧呋胺醇	心血管	少量
Divalproex	CNS	少量
多巴酚丁胺	心血管	有限可溶
Doxazosin	心血管	少量
Enalapril	心血管	有限可溶
雌二醇	激素	不溶
依托度酸	NSAID	不溶
Etoposide	抗癌	非常少量
法莫替丁	肠胃病	少量
非洛地平	心血管病	不溶

芬太努	CNS	有限可溶
Fexofenadine	呼吸病	少量
Finasteride	泌尿生殖器	不溶
氟康唑	抗真菌	少量
Flunisolide	呼吸病	不溶
氟联苯丙酸	NSAID	少量
Fluvoxamine	CNS	有限可溶
速尿灵	心血管病	不溶
格列甲嗪	代谢作用	不溶
伏降糖	代谢作用	有限可溶
布洛芬	NSAID	不溶
异山梨醇二硝酸酯	心血管病	有限可溶
异维甲酸	皮肤病	不溶
Isradipine	心血管病	不溶
Itraconazole	抗真菌	不溶
酮康唑	抗真菌	不溶
酮丙酸	NSAID	少量
Lamotrigine	CNS	少量
羊毛二烯	肠胃病	不溶
洛哌丁胺	肠胃病	少量
Loratadine	呼吸病	不溶
氯羟安定	CNS	不溶
Lovastatin	心血管	不溶
甲孕酮	荷尔蒙	不溶
甲灭酸	止痛	少量
甲强龙	类固醇	不溶
咪达唑仑	麻醉	不溶
Mometasone	类固醇	不溶
Nabumetone	NSAID	不溶

萘普生	NSAID	不溶
麦角溴烟酯	CNS	不溶
硝苯吡啶	心血管	实际上不溶
氟哌酸	抗感染	少量
奥美拉唑	肠胃病	少量
Paclitaxel	抗癌	不溶
苯妥英	CNS	不溶
吡氧噻嗪	NSAID	有限可溶
Quinapril	心血管	不溶
Ramipril	心血管	不溶
Risperidone	CNS	不溶
Saquinavir	蛋白酯抑制剂	实际上不溶
Sertraline	CNS	少量
Simvastatin	心血管	不溶
Terbinafine	抗真菌	少量
特非那定	呼吸病	少量
去炎松	类固醇	不溶
丙戊酸	CNS	少量
Zolpidem	CNS	有限可溶

表 2

具有较低生物利用度的可溶性较差的药物

药物名称	指示	在水中的可溶性	生物可用性
阿司咪唑	过敏性鼻炎	不溶	低—中等
环扁桃酯	外围血管病	不溶	低
奋乃静	精神病	不溶	低

睾丸激素	男性激素恢复治疗	不溶	低
法莫替丁	GERD	稍微可溶	低(39-50%)
布地缩松	过敏鼻炎	有限可溶	低(~15%)
Mesalamine	过敏性肠综合症	稍微可溶	低(~20%)
Clemastine fumarate	过敏鼻炎	稍微可溶	低(~39%)
丁丙诺啡	疼痛	稍微可溶	低(<30%)
Sertraline	焦虑	稍微可溶	低(<44%)
醋硫葡金	关节炎	稍微可溶	低(15-25%)
非洛地平	高血压	不溶	低(15%)
Isradipine	高血压	不溶	低(15-24%)
炔羟雄烯异唑	子宫内膜异位	不溶	低
Loratadine	过敏鼻炎	不溶	低
异山梨醇二硝酸酯	咽痛	有限可溶	低(20-35%)
氟非那嗪	精神病	不溶	低(2-3%)
安体通舒	高血压浮肿	不溶	低(25%)
安克痉	帕金森病	有限可溶	低(29-33%)
环孢子菌素	移植	稍微可溶	低(30%)
氟哌酸	细菌感染	稍微可溶	低(30-40%)
Cisapride	GERD	不溶	低(35-40%)
Nabumetone	关节炎	不溶	低(35%)
Dronabinol	止呕吐	不溶	低(10-20%)
Lorastatin	高血脂	不溶	低(~5%)
Simvastatin	高血脂	不溶	低(<5%)

包含在微粒材料(和/或药剂、化妆品或食品成分)中的活性物质的量可以根据药剂配方的已知原理来进行选择。通常,在本发明的微粒材料中的活性物质的剂量特别取决于特定药物、病人的年龄和情况以及要治疗的疾病。

本发明的微粒材料可以包括化妆活性组分和/或食品组分。特殊实例包括维生素、矿物质、蔬菜油、氢化蔬菜油等。

第二成分

如上所述，载体或载体成分喷射至第二成分上。为了能够在最终微粒材料中获得较大量的载体和为了能够使包含在第二成分中的颗粒受控凝聚，本发明人惊讶地发现在特定实施例中，第二成分的初始温度应当为低于载体或载体成分的熔点（或者如上所述，载体成分的热点）至少大约 10°C，例如至少大约 15°C、至少大约 20°C、至少大约 25°C 或至少大约 30°C。不过，如上所述，并不总是需要至少大约 10°C 的温度差。因此，第二成分的温度最高可以等于载体和/或载体成分的熔点，例如至少大约 2°C、至少大约 5°C。通常，在本发明装置中并不使用第二成分的外部加热，但是在某些情况下，优选是可以通过进口空气来冷却。不过，由于成分做功，因此第二成分的温度可以增加的程度很小。不过，温度必须（或将）不高于载体或载体成分的最高熔点，例如低于载体熔点最多大约 5°C、例如最多大约 10°C、最多大约 15°C 或最多大约 20°C。因此，本发明装置能够在不对第二组分进行任何加热的情况下工作，即它能够在环境温度或室温下工作（即通常从大约 20°C 至大约 25°C 的范围内）。

相反，已知的熔融物粒化方法包括对要粒化的材料和熔融物粘合剂一起进行外部加热。

第二成分包括在制药和/或化妆上可接受的赋形剂，而且，在第二成分中可以存在治疗性和/或预防性活性物质。

在本文中，术语“制药上可接受的赋形剂”和“化妆上可接受的赋形剂”将表示为惰性的材料，它自身基本没有任何治疗性和/或预防性效果。添加这样的赋形剂的目的是为了使得药剂和/或化妆成分获得可接受的技术特征。

用于第二成分中的合适赋形剂的实例包括：填料、稀释剂、分解质、粘合剂、润滑剂等或它们的混合物。因为通过本发明装置获得的微粒材料可以用于不同目的，因此赋形剂的选择通常考虑不同用途。

用于第二成分（和/或载体成分）中的其它制药上可接受的赋形剂是例如：酸化剂、碱化剂、防腐剂、抗氧化剂、缓冲件、螯化剂、着色剂、配位剂、乳化和/或加溶剂、香料和香水、湿润剂、甜味剂、润湿剂等。

合适的填料、稀释剂和/或粘合剂的实例包括乳糖（例如喷雾干燥塔格糖、乳糖-乳糖、 β -乳糖、Tabletose®、各种等级的 Pharmatose®、Microtose®或 Fast-floc®），微晶纤维素（各种等级的 Avicel®、Elcema®、Vivacel®、Ming Tai®或 Solka-floc®）、羟基丙烷纤维素、L-羟基丙烷纤维素（低替代）羟基丙烷甲基纤维素（HPMC）（例如 Methocel E, F and K, Metolose SH of Shin-Etsu, Ltd 例如 4000 cps 等级的 Methocel F and Metolose 65 SH、4000、15000 和 100000 cps 等级的 Metolose 90 SH）、甲基纤维素聚合物（例如 Methocel A、Methocel A4C、Methocel A15C、Methocel A4M）、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、carboxymethylene、羧甲基羟乙基纤维素和其他纤维素衍生物、蔗糖、琼脂糖、山梨糖醇、甘露醇、糊精、麦芽糊精、淀粉或改性淀粉（包括马铃薯淀粉、玉米淀粉和稻米淀粉）、磷酸钙（例如基本磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙水合物）、硫酸钙、碳酸钙、藻酸钙、胶原质等。

稀释剂的特殊实例是例如：碳酸钙、二盐基磷酸钙、三盐基磷酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、粉末纤维素、右旋糖苷、糊精、葡萄糖、果糖、高岭土、乳糖、甘露醇、山梨糖醇、淀粉、胶状淀粉、蔗糖、糖等。

分解质的特殊实例是例如褐藻酸、藻酸、微晶纤维素羟基丙烷纤维素和其他纤维素衍生物、croscarmellose sodium、聚乙烯聚吡咯烷酮, polacrillin 钾、钠淀粉乙二醇、淀粉、胶状淀粉、羧甲基淀粉（例如 Primogelo®和 Exptotab®）等。

粘合剂的特殊实例是例如阿尔伯树胶、褐藻酸、琼脂、钙角叉胶、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、糊精、乙烷基纤维素、凝胶、液体葡萄糖、guar 树胶、羟基丙烷、甲基纤维素、甲基纤维素、胶质、PEG、聚乙烯吡咯烷酮、胶状淀粉等。

助流剂和润滑剂也可以包含在第二成分中，它们的实例包括：硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙或其他硬脂酸金属盐、滑石、蜡、甘油酯、轻矿物油、PEG、甘油山俞酸酯、硅胶、氢化植物油、玉米淀粉、硬酯基富马酸钠、聚乙二醇、烷基硫酸盐、苯酸钠、乙酸钠等。

可以包含在第二成分（和/或载体成分）中的其他赋形剂是例如着色剂、味道遮掩剂、pH 值调节剂、加溶剂、稳定剂、润湿剂、表面活性剂、抗氧化剂、用于变化释放的药剂等。

在某些情况下，优选是在微粒材料中包含镁的明矾硅酸盐。它可以是第二成分的一部分，或者它可以随后添加，以便于进一步处理微粒材料（例如制备固体药剂形式，如胶囊或药片）。

镁的明矾硅酸盐的销售名称是 Neusilin，可由 Fuji Chemical Industries 购得。当添加时，Neusilin 通常用于提高粉末和颗粒的填充能力和压缩特性。还认为 Neusilin 能够减小药片的重量变化，并提高药片的硬度和分解性。最后，Neusilin 可吸收，这使得当将蜡材料状油提出物和蜡处理至药剂成分中时适于使用。特别是，Neusilin UFL2 和 US2 据说适于该用途。

因此，在一个方面，本发明涉及一种装置，其中，第二成分包括镁的铝矽酸盐和/或镁的明矾硅酸盐，例如 Neusilin S1、Neusilin FH2、Neusilin US2、Neusilin UFL2 等。可以考虑斑脱土、高岭土、三硅酸镁、蒙脱石和/或皂石。在还一实施例中，第二成分包括镁的铝矽酸盐和/或镁的明矾硅酸盐，例如 Neusilin，且获得的微粒材料的载体含量为至少大约 30% v/v，例如至少大约 30% v/v、至少大约 40% v/v、至少大约 50% v/v、至少大约 60% v/v、至少大约 70% v/v、至少大约 75% v/v、至少大约 80% v/v、至少大约 85% v/v、或至少大约 90% v/v。

除了已知使用 Neusilin，本发明人还发现由于 Neusilin 的多孔结构，特定量的镁明矾硅酸盐（Neusilin）具有作为滑动剂的良好特性或者防粘。因此，优选是添加 Neusilin，以便减少微粒材料粘附在制造设备上，特别是粘附在压片机上。在本文的实例中给出了 Neusilin 的防粘特性与已知润滑剂的比较，Neusilin 似乎是作为润滑剂的良好和

新颖的候选材料。

附图说明

图 1 示意表示了本发明优选实施例的用于受控凝聚的装置；

图 2 表示了分别在 40 - 45℃ 和 50 - 60℃ 的产品温度下在喷射至乳糖 125 网上的 PEG 6000 的量和平均颗粒尺寸（几何重量平均直径）之间的关系。点划线表示在 50 - 60℃ 的产品温度下在大约 25% PEG 浓度时的非受控凝聚。产品未过筛。

图 3 表示了在不同载体浓度下在可获得的剂量和药剂在载体中的可溶性之间的关系，假定公式单位重量为 500mg；

图 4 是喷射至乳糖 125 网（mesh）上的 PEG 的 SEM 显微照片；PEG 浓度为 48% w/w。放大 45 倍；

图 5 是喷射至乳糖 125 网上的 PEG 的 SEM 显微照片；PEG 浓度为 25% w/w。放大 45 倍，表示实例 4 的结果；

图 6 表示了通过 DSC 曲线确定熔点；

图 7a 表示了本发明的喷嘴的优选实施例；

图 7b 表示了本发明的喷嘴末端和部件；

图 8 - 16 表示了在不同工作温度下在受控凝聚装置中工作之后在喷嘴上的沉积物的照片；以及

图 17 表示了以较低喷射角度工作的喷嘴的照片。

具体实施方式

本发明的装置可以包括高剪切混合器或低剪切混合器或者流化床。包括载体的第一成分通过喷嘴而喷射至第二成分上，该第二成分装入混合器或流化床中。通常，将载体加热至高于载体和/或载体成分的熔点的温度。对第二成分并不进行任何加热，其通常为环境温度。在载体和第二成分之间的温度差使得载体快速固化，这又导致颗粒尺寸的受控生长。

在本文中，术语“受控凝聚”的意思是，材料的平均几何直径的增加是在载体成分中的载体浓度的线性函数或近似线性函数（见图 2）。当包含 20% 载体的载体成分被添加至第二成分时，如果获得小于或等

于 $500\mu\text{m}$ 的几何重量平均直径 d_{gw} ，则也存在受控凝聚。

几何重量平均直径可以通过利用将所获得的微粒材料（或起始材料）分散在空气中的激光衍射方法来确定。测量在 Sympatec Helos 设备中在 1 巴分散压力下进行，该设备记录等效球直径的分布。该分布适合对数正态容积-尺寸分布。

在本文中，“几何重量平均直径”的意思是对数正态容积-尺寸分布的平均直径。

图 1 示意表示了本发明优选实施例的用于受控凝聚的装置 40。所示装置 40 包括本发明的喷嘴 10。

装置 40 还包括流化床 42，用于在环境温度下流化第二成分 44。喷嘴 10 安装在流化床 42 上面，用于将第一成分 46（包括液体形式的载体 48）喷射至在流化床 42 中流化的第二成分 44 上。

装置 40 的温度和压力控制储罐 50 装有第一成分 46，并与具有中心通道 12 的中心管 26 连接，该中心通道 12 用于在高于载体 48 的熔点的温度下供给第一成分 46。

温度控制的第一空气从与第二管 28 相连的第一温度控制增压空气供给源 52 供给到喷嘴 10。

温度控制的第二空气从与第三管 30 相连的第二温度控制增压空气供给源 54 供给到喷嘴 10。

能够控制凝聚的能力使得能够获得具有非常高的载体负载的微粒材料—比当采用普通方法例如熔融物粒化时所获得的高得多。如上所述，当制备的微粒材料包含稍微可溶于水、可少量溶于水或不可溶的活性物质时，载体的高负载特别重要。图 3 是理论计算曲线，表示在微粒材料中在不同载体浓度下在所获得的剂量和药物在载体成分中的可溶性之间的关系，假定总成分重量为 500mg。可以看见，通过使载体的浓度从 20% 增加至 70%，剂量可以增加大约 3.5 倍。通过普通熔融物粒化方法（即加热熔融物粘合剂和赋形剂的方法），通常获得最多大约 15% w/w 负载量的熔融物粘合剂（对最终成分进行计算）。另一粒化方法（使用相同温度的粘合剂和要粒化的材料）是通过湿或干粒

化处理来进行的普通粒化处理。

在图 4 中的 SEM 显微照片表示了通过本发明装置制备的微粒材料。PEG 6000 用作载体，乳糖用作第二成分。图 4 表示了通过浸入 PEG 6000 液滴或通过更大凝聚物之间的聚结而凝聚的第一乳糖颗粒。凝聚物局部涂覆有 PEG 6000。通过由于使产品温度保持低于 PEG 熔点至少 10°C 而快速固化，可以降低通过聚结而使凝聚物生长的可能性。

相反，在图 5 中表示了未受控凝聚的 SEM 显微照片。利用作为载体的 PEG 6000 和作为赋形剂的乳糖而根据这里所述的实例 2 来制备微粒材料（非受控凝聚）。图 5 表示了微粒材料有更大凝聚物，且在凝聚物的表面有剩余的液化 PEG，从而增加了凝聚物在升高的产品温度下通过聚结而生长的可能性。

通过本发明装置获得的微粒材料的几何重量平均直径 $d_{gw} \geq 10\mu\text{m}$ 例如 $\geq 20\mu\text{m}$ 、从大约 20 至大约 2000、从大约 30 至大约 2000、例如从大约 50 至大约 2000、从大约 60 至大约 2000、从大约 75 至大约 2000、例如从大约 100 至大约 1500 μm 、从大约 100 至大约 1000 μm 、或者从大约 100 至大约 700 μm 。在特定实施例中，几何重量平均直径 d_{gw} 最大为大约 400 μm ，或者最大为 300 μm ，例如从大约 50 至大约 400 μm 、从大约 50 至大约 350 μm 、从大约 50 至大约 300 μm 、从大约 50 至大约 250 μm 、或者从大约 100 至大约 300 μm 。

已经介绍了通过本发明装置获得的微粒材料的很多特征。简而言之，微粒材料具有良好的压片特性，包括良好的可流动性和可压缩性。不粘附或很少粘附在压片设备（该设备自身或者在添加正常量的润滑剂之后）上。对于具有非常低的水溶性和/或非常低的生物可利用性的活性物质或者易于在存在水时分解的活性物质（可以在没有任何水的情况下进行处理）的结合，它是极好的选择。

因此，本发明的微粒材料能很好地用于进一步处理成例如药片。与胶囊相反，药片通常更容易和更便宜地制造，且病人通常更愿意使用药片。而且，药片配方比较容易根据特定需要进行调节，例如相对

于活性物质的释放、尺寸等。

通过本发明装置获得的微粒材料可以这样使用，或者可以通过添加一种或多种在制药和/或美容上可接受的合适赋形剂而进一步处理它，以便制造药剂和/或化妆品成分。而且，所获得的微粒材料可以有涂层，以便获得带涂层的颗粒、细粒或药丸。可以使用合适涂层，以便获得用于即刻或改进释放活性物质的成分，且所使用的涂层通常从以下组中选择：薄膜涂层（用于即刻或改进释放）和肠溶涂层、或者其它种类的改进释放涂层、保护涂层或防粘接涂层。

通过本发明装置获得的微粒材料特别适于进一步处理成药片。该材料有用于压片目的的合适特性（参考下面），但是在某些情况下，可以在制造药片之前向微粒材料中适当添加其它治疗性和/或预防性的活性物质和/或赋形剂。例如，通过使用 i) 包含在改进的释放材料形式的改进的释放涂覆颗粒中的活性物质和 ii) 呈可自由接近的形式的活性物质的混合物，可以设计合适的释放形式，以便相对较快地释放活性物质，随后改进（即通常为延长）释放相同或不同活性物质。

如上所述，通过本发明装置获得的微粒材料适用于通过直接压缩来制造药片。而且，微粒材料自身可以用作在干颗粒处理中使用的粘合剂。

通过本发明装置获得的微粒材料可以用于使用固体微粒材料的任意药剂成分。因此，相关药剂成分例如为固体、半固体、射流形式的流体或液体成分。微粒材料也可以包含在合适的药物供给装置中，例如皮肤膏药、阴道使用的装置或植入件。

固体成分包括粉末以及呈计量单元形式的成分，例如药片、胶囊、小袋、膏药、用于注射的粉末等。

半固体成分包括软膏、乳剂、洗剂、栓剂、vagitories、凝胶、水凝胶、肥皂等。

流体或液体成分包括溶液、分散液例如乳状液、悬浮液、混合物、糖浆等。

图 7a 表示了本发明优选实施例的喷嘴 10。喷嘴 10 包括中心管 26，

该中心管 26 确定了用于将液体供给喷嘴末端 13 的中心通道 12。中心管 26 为柔性软管，其包括由保护塑料盖增强的 Teflon® 内衬。软管 26 安装在喷嘴末端 13 上。软管 26 和喷嘴末端 13 形成可拆卸地安装在喷嘴 10 上的单元，这样，在批量处理之间，该单元可以被拆卸和丢弃以及由新单元代替，从而能够简单地使该喷嘴清洁和消毒。喷嘴末端 13 包括一部分中心通道 12，该通道终止于用于排出液体的喷嘴孔 14。中心管 26 由第二管 28 包围，因此，第一通道 16 确定于中心管 26 和第二管 28 之间，该第一通道 16 基本包围中心通道 12 并与该中心通道 12 同心，用于供给第一空气。

第二管 28 终止于在第二管 28 端部处的喷嘴锥 32，因此，第一通道 16 的一部分确定于喷嘴末端 13 和喷嘴锥 32 之间。第一排出间隙 18 在靠近孔 14 的喷嘴锥 32 端部处形成于喷嘴锥 32 和喷嘴末端 13 之间。在第二管 28 的端部提供了螺纹 19，用于与喷嘴锥 32 内部的相应螺纹啮合。喷嘴锥 32 以螺纹啮合方式可拆卸地安装在第二管 28 上。第一排出间隙 18 的大小可以通过喷嘴锥 32 的旋转来调节。

第二管 28 由第三管 30 包围，因此，第二通道 22 确定于第二管 28 和第三管 30 之间，该第二通道 22 包围第一通道 16 并与该第一通道 16 同心，用于供给第二空气。外套筒 34 布置在第三管 30 的端部，因此，第二通道 22 的一部分确定于喷嘴锥 32 和外套筒 34 之间。基本与第一排出间隙 18 同心的第二排出间隙 24 在第一排出间隙 18 的上游的一定距离处确定于外套筒 34 和喷嘴锥 32 之间。在第三管 30 的端部提供有螺纹 31，用于与喷嘴外套筒 34 中的相应螺纹啮合。外套筒 34 以螺纹啮合形式安装在第三管 30 上。第二排出间隙 24 的大小可以通过外套筒的旋转来调节。

通过第二通道 22 供给的温度控制的空气将防止材料在靠近孔 14 处沉积在喷嘴 10 的外表面上。

管 28、30、喷嘴末端 13 和喷嘴锥 32 由不同类型的不锈钢例如 AISI 316 和 SAF 2205 制成。重要的是，彼此活动啮合的部件（例如第一管 28 和喷嘴锥 32）由不同类型的不锈钢制成，以便防止绞孔

(reaming)。

外套筒 34 朝着第二排出间隙逐渐变细,这样,在喷射过程中,外套筒 34 基本没有任何水平表面,因此,物质在喷嘴上的沉积将减至最小。

而且,喷嘴表面可以涂覆有例如特富龙,特别是在孔 14 附近,用于进一步防止材料沉积在喷嘴 10 处,该材料沉积可能堵塞喷嘴和阻止在不进行清洁的情况下继续工作。

图 7b 表示了喷嘴末端 13 的两个实施例,其中部件 15 有用于使第一空气通过的孔或槽道 17。在上侧的实施例中,槽道 17 引导第一空气沿直线通过部件 15,而不改变第一空气流的方向。在下侧的实施例中,孔或槽道 17 的纵向轴线与中心管的纵向轴线形成一定角度,因此在第一空气流中引起旋流。旋流运动产生旋涡和相对低压区域,因此喷射角度增加。

图 8-16 中表示了在第一空气和第二空气的不同工作温度下在受控凝聚装置中工作后在喷嘴 10 上的沉积物的照片。

下面的参数值可用于全部图 8-16:

喷雾器空气流量: $1.9 \text{ m}^3/\text{h}$

第二空气流量: $2.4 \text{ m}^3/\text{h}$

载体储罐 50 的温度设置: 90°C

供给管温度: 85°C

第一成分流量: $10\text{-}20\text{g}/\text{min}$

第二成分: 300g 乳糖 200 网

流化空气流量: $20\text{-}40 \text{ m}^3/\text{h}$, 在环境温度下 ($20\text{-}23^\circ\text{C}$)

载体施加量: 250g

在图 8-12 中,熔化温度在 $48\text{-}54^\circ\text{C}$ 范围内的 PEG 3000 喷射至第二成分上。图 8 和 9 表示了喷雾器空气温度设置为 100°C 和第二空气温度设置为 60°C 的情况下工作之后的喷嘴。如图 8 和 9 所示,材料沉积在喷嘴上,雾化中断。在该状态下(但是没有第一和第二成分),在喷嘴处的温度测量为 48°C ,即在 PEG 3000 的熔融范围的下端。可

以认为这使得熔融载体在喷嘴末端固化。

图 10 表示了喷雾器空气温度设置为 140℃ 和第二空气温度设置为 80℃ 的情况下工作之后的喷嘴。如图 10 所示，材料沉积在喷嘴，不过雾化并不中断。在该状态下（但是没有第一和第二成分），在喷嘴处的温度测量为 59℃，即高于 PEG 3000 的熔融范围。可以认为喷嘴表面温度太高，使得熔融载体粘在喷嘴末端上。

图 11 和 12 表示了喷雾器空气温度设置为 140℃ 和第二空气温度设置为 60℃ 的情况下工作之后的喷嘴。如图 11 和 12 所示，材料沉积在喷嘴，不过雾化并不中断。在该状态下（但是没有第一和第二成分），在喷嘴处的温度测量为 58℃，即高于 PEG 3000 的熔融范围。可以认为喷嘴表面温度太高，使得熔融载体粘在喷嘴末端上。

在图 13 - 16 中，熔化温度在 55 - 63℃ 范围内的 PEG 6000 喷射至第二成分上。

图 13 表示了喷雾器空气温度设置为 140℃ 和第二空气温度设置为 100℃ 的情况下工作之后的喷嘴。如图 13 所示，材料沉积在喷嘴，不过雾化并不中断。在该状态下（但是没有第一和第二成分），在喷嘴处的温度测量为 59℃。可能由液滴引起粘接，该液滴作为固体颗粒进一步粘接的种子。

图 14 表示了喷雾器空气温度设置为 140℃ 和第二空气温度设置为 70℃ 的情况下工作之后的喷嘴。如图 14 所示，材料沉积在喷嘴，且雾化很差。在该状态下（但是没有第一和第二成分），在喷嘴处的温度测量为 52℃，即低于 PEG 6000 的熔融范围。可以认为固化的液滴和粘接的第二成分固体颗粒使得材料沉积。

图 15 表示了喷雾器空气温度设置为 140℃ 和第二空气温度设置为 40℃ 的情况下工作之后的喷嘴。如图 15 所示，大量材料沉积在喷嘴，雾化不能进行。

图 16 表示了喷雾器空气温度设置为 140℃ 和第二空气温度设置为 80℃ 的情况下工作之后的喷嘴。如图 16 所示，非常少的材料沉积在喷嘴，并能可靠进行雾化。在该状态下（但是没有第一和第二成

分), 在喷嘴处的温度测量为 54°C, 即接近 PEG 6000 的熔融范围的下限。

因此, 第一成分的合适雾化需要使得在喷嘴孔处的雾化温度超过或至少等于载体的熔化温度。而且, 雾化气流必须足以使第一成分雾化。

第二空气的温度必须足够低, 以便将喷嘴末端的表面冷却至载体的熔化温度范围的下端。当温度更高时, 液滴的粘接可能导致固体的第二成分材料沉积。当温度更低时, 液滴可能固化, 并作为沉积物积累的种子。

在流化床的逆流气流中, 第二气流应当足以在喷嘴周围产生加热区域, 并减小固体颗粒在孔周围的沉积。

下面将给出通过本发明装置制备微粒材料的一些实例。

材料

采用的所有材料是制药级的。

磷酸氢钙 (Di-cafos A): Budenheim

croscarmellose sodium Ac-Di-Sol: FMC

硬脂酸镁: 氧化镁 GmbH

聚乙二醇: Hoechst

乳糖: DMV

采用的其它材料由下面的实例可知。

实例 1

通过本发明装置制备微粒材料

实例表示了微粒材料的制备, 该微粒材料包括相对大量的载体。获得的微粒材料具有良好的流动性、良好的可压缩性, 并有优良的压片特性。因此, 微粒材料能够制备例如药片, 且尽管有非常大量的载体, 但是在压缩过程中, 药片对药片冲头和/或模具的粘附性(粘接)最小。而且, 药片在碎裂、重量变化和硬度方面具有可接受的特性。

起始材料

乳糖的一水合物 (DMV) 125 网

无水磷酸氢钙 (Di-Ca-Fos P)

熔点为大约 60℃ 的聚乙二醇 6000 (PEG 6000)

设备

流化床 Strea-1 (来自 Aeromatic-Fielder), 安装有本发明的喷嘴, 该喷嘴有 0.8mm 的孔。

颗粒成分

成分 1.1

乳糖 500g

PEG 6000 420g (喷射在乳糖上)

成分的载体浓度为 45.6% w/w。

成分 1.2

无水磷酸氢钙 500g

PEG 6000 210g (喷射在磷酸氢钙上)

成分的载体浓度为 29.6% w/w。

处理条件说明

乳糖 (或者成分 1.2 中的无水磷酸氢钙) 在合适的进口气流中流化。进口空气并不被加热。PEG 6000 利用电加热压力储罐而熔化。温度保持在大约 85℃, 即高于 PEG 6000 的熔点。熔融物通过加热管而从储罐泵送至喷嘴。在管中, 温度保持在 80℃。在储罐中的压力决定熔融物的流量。喷嘴通过加热由喷嘴顶供给的雾化空气而被加热, 以便使液滴保持液化状态。

设置

进口气流: 30-50m³ 每小时

进口空气温度: 环境温度 (20-25℃)

储罐温度: 85℃

储罐压力: 1.5 巴, 相当于 14-15g/min 的流量

管温度: 80℃

第一空气温度: 100℃

处理时间: 28 分钟

平衡时产品温度: 40℃ (在 15 分钟之后)

产品特征

产品 (成分 1.1 和 1.2) 表现为自由流动颗粒产品, 平均颗粒尺寸为大约 300-500 μm 。

实例 2

受控凝聚-验证

方法

通过使产品温度保持在低于载体熔点最少 10℃以便减小由于聚结而凝聚的可能性, 从而获得受控凝聚。受控凝聚的特征在于平均颗粒尺寸 (几何重量平均直径 d_{gw}) 作为载体施加量的函数而逐渐增加。相反, 非受控凝聚表示为颗粒尺寸快速增加。作为证明, 颗粒生长形式对应于以下条件而进行比较:

进口流化空气的温度为环境温度: 20-25℃

85℃的进口流化空气温度导致产品温度为大约 50-60℃。

起始材料:

乳糖的一水合物 125 网

聚乙二醇 6000

设备

流化床 Strea-1, 安装有本发明的喷嘴。

颗粒成分

乳糖 400g

PEG 6000 在不同试验中逐步增加 (从 0%至最终成分中的大约 60% w/w)

处理条件

条件与实例 1 中所述相同。

设置 (受控凝聚)

进口气流: 30-50 m^3 每小时

进口空气温度: 环境温度 (20-25℃)

储罐温度: 90℃

储罐压力：1.5 巴，相当于 14-15g/min 的流量

管温度：85℃

雾化空气温度：100℃

平衡时产品温度：40℃

设置（非受控凝聚）

进口气流：30-50m³ 每小时

进口空气温度：85℃

储罐温度：90℃

储罐压力：1.5 巴，相当于 14-15g/min 的流量

管温度：85℃

雾化空气温度：100℃

平衡时产品温度：55-65℃

产品特征

增加量的 PEG 喷射至流化乳糖颗粒上，分布通过将凝聚物分散在空气中的激光衍射方法来分析产品的颗粒尺寸。在平均颗粒尺寸（几何重量平均直径 d_{gw} ）和载体施加量之间的关系证明了在受控和非受控凝聚之间的差异，如图 2 和表 1 所示。表 1 包括关于尺寸分布宽度的几何标准偏离 s_g 。

产品温度：40 - 45℃ 进口空气温度：环境温度			产品温度：50 - 60℃ 进口空气温度：85℃		
PEG , w/w %	D_{gw} , μm	S_g	PEG , w/w %	D_{gw} , μm	S_g
0	55	2.37	0	55	2.37
17	151	2.09	13	343	1.98
26	261	2.09	15	513	1.48
38	328	2.06	25	980	1.43
48	332	1.95			
60	450	1.8			

表 1. 在不同的 PEG 6000 浓度施加量下在加热和未加热进口空气条件下在流化床中通过熔融物喷射而由凝聚产生的微粒产品的颗粒尺寸特性。 D_{gw} : 几何重量平均直径。 S_g : 几何标准偏离。

图 17 是本发明优选实施例的喷嘴以大约 5° 的低喷射角度工作的照片。

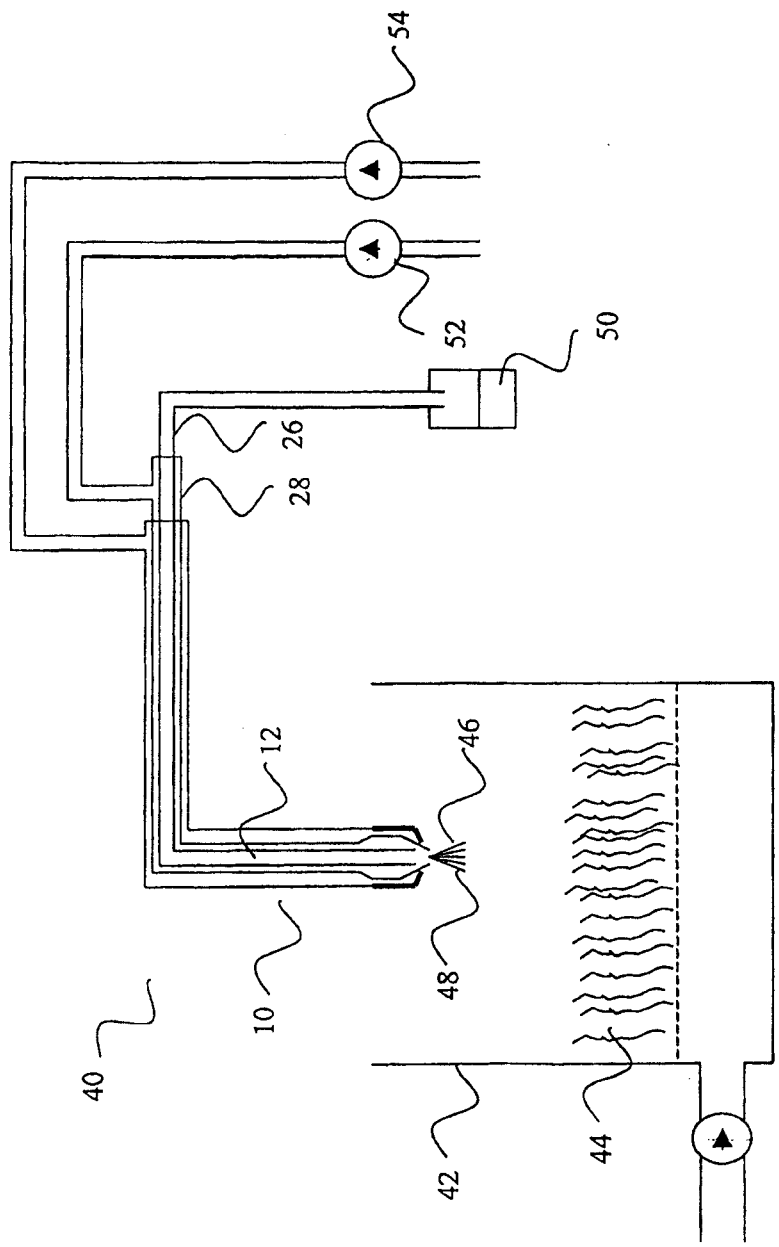


图 1

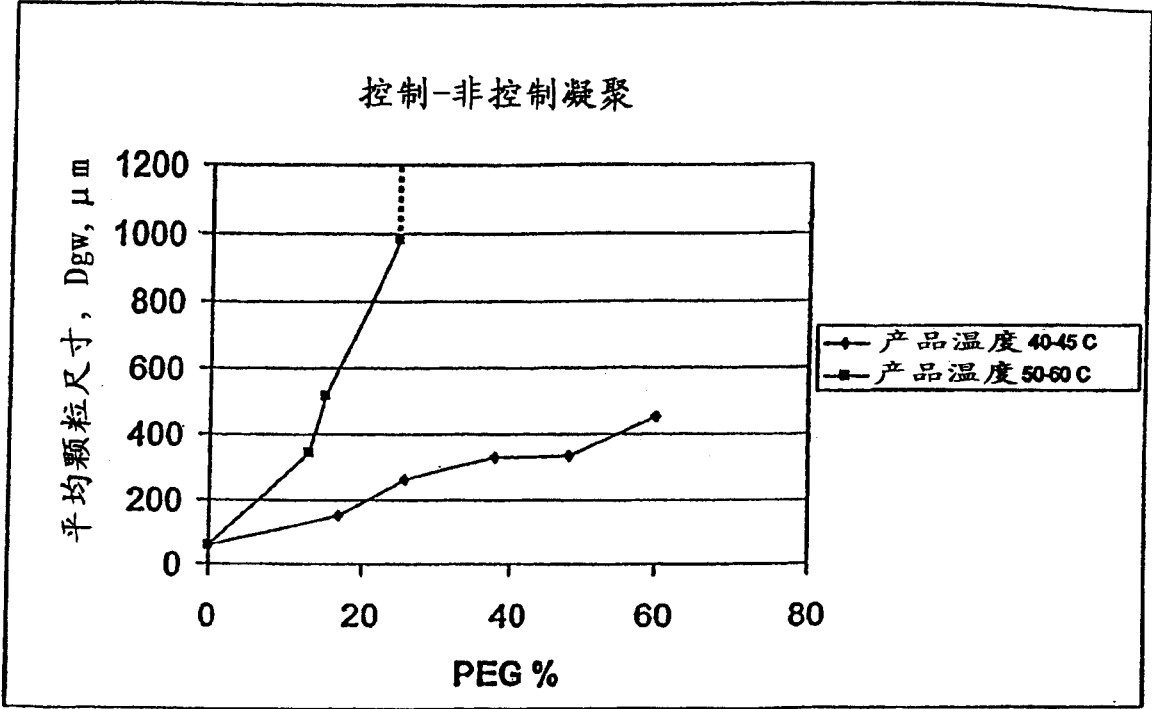


图 2

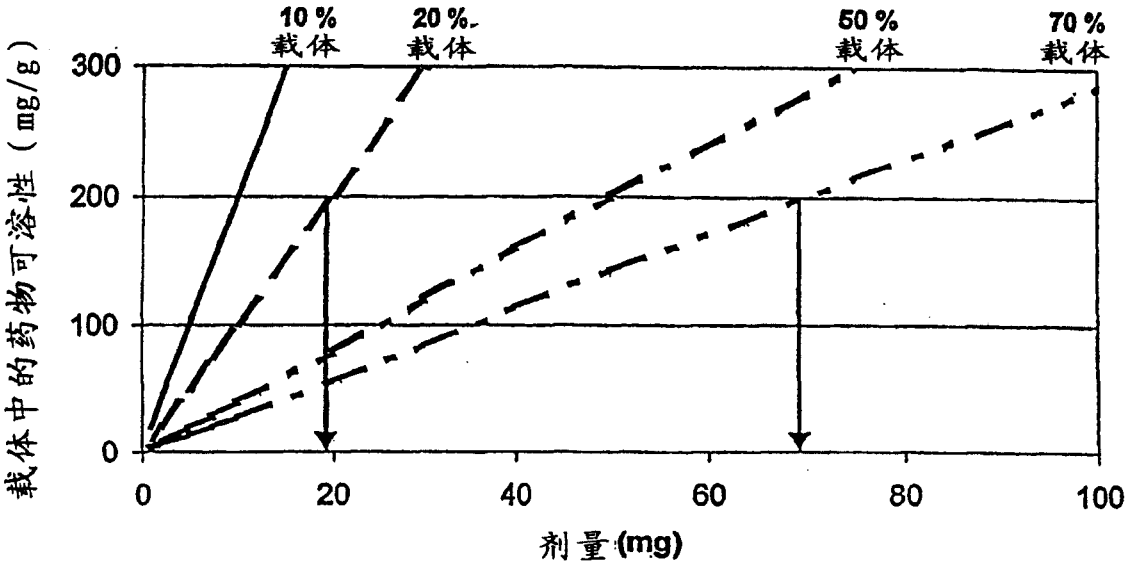


图 3

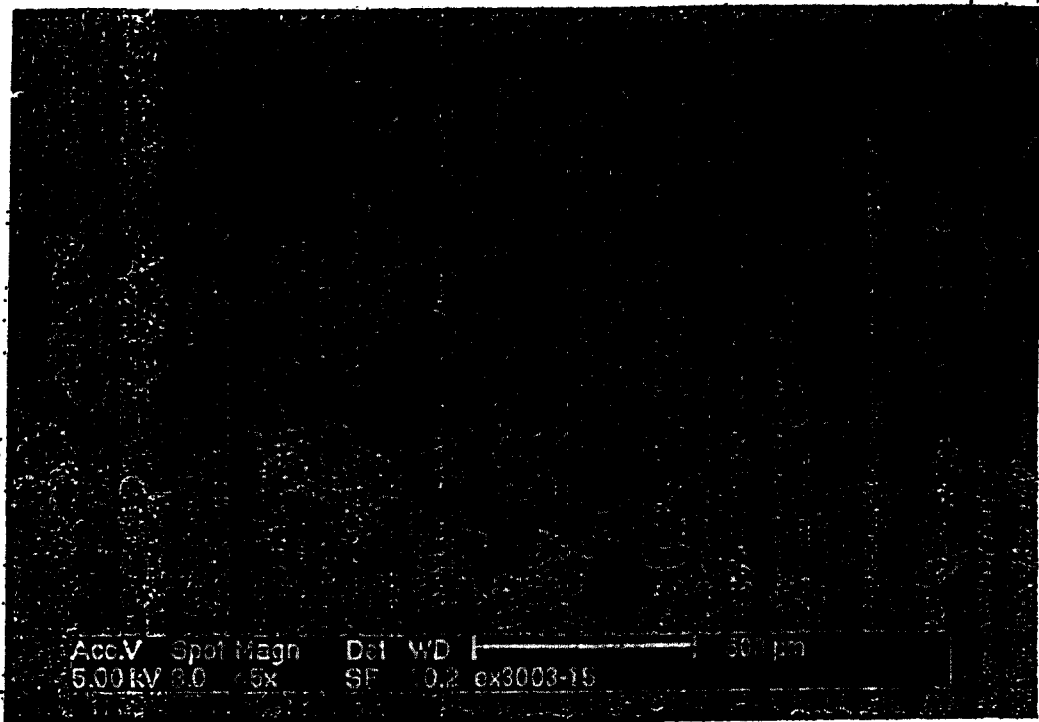


图 4



图 5

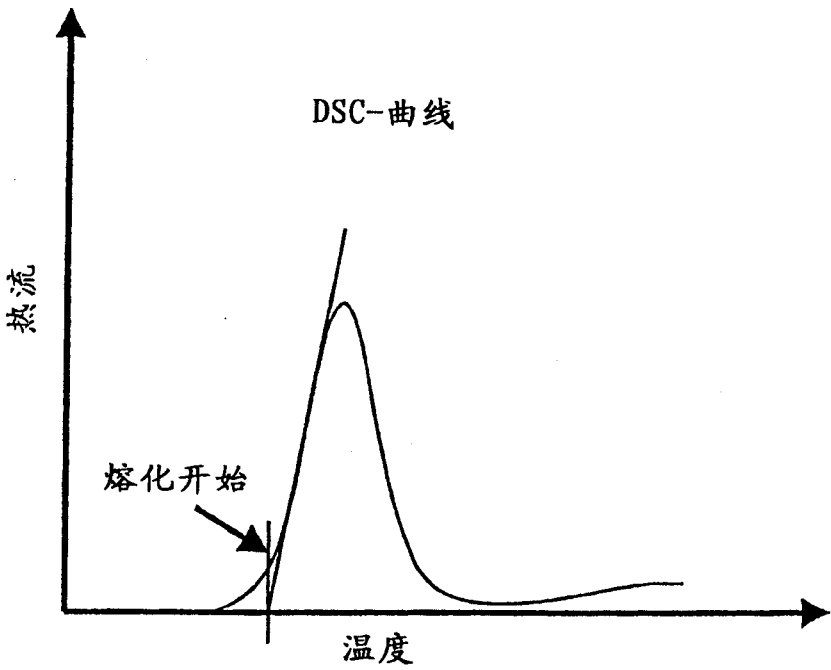


图 6

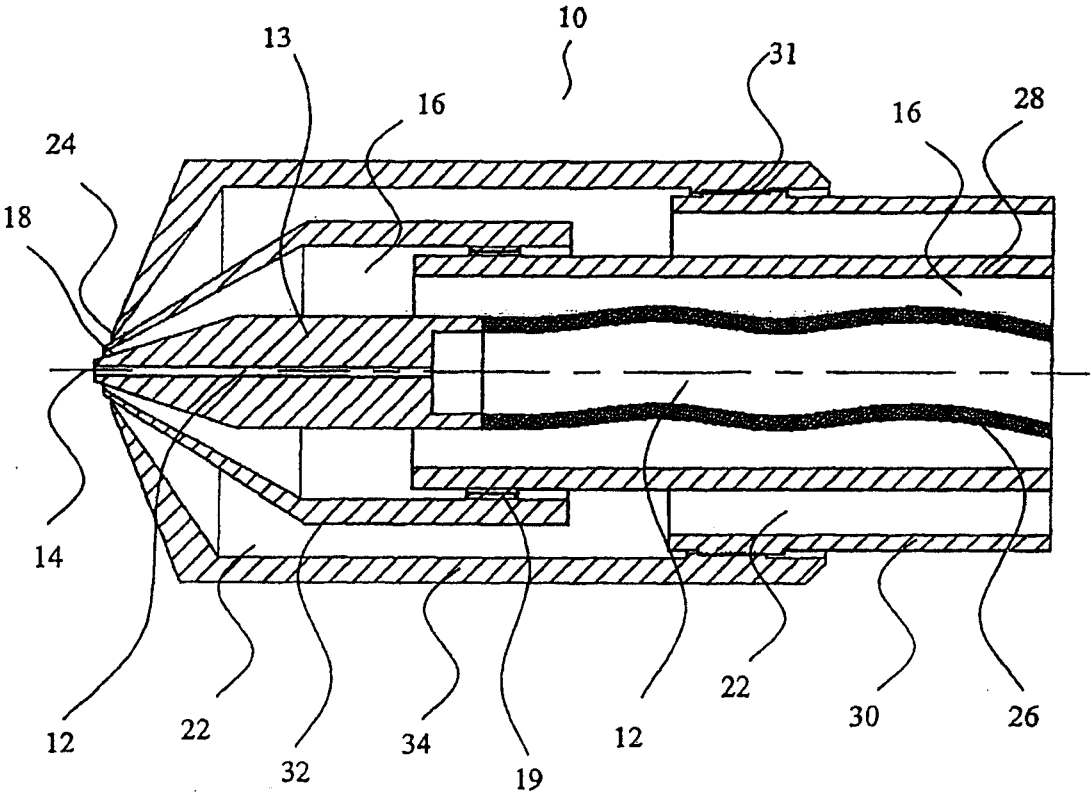


图 7A

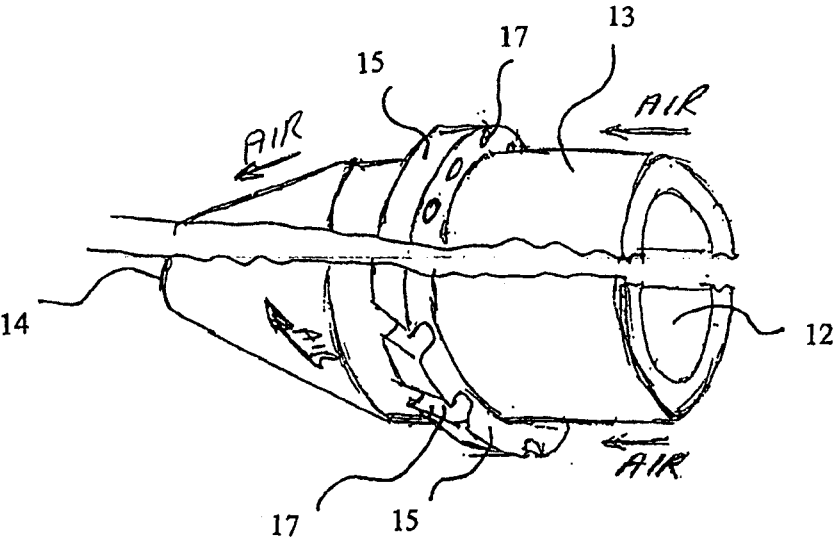


图 7B

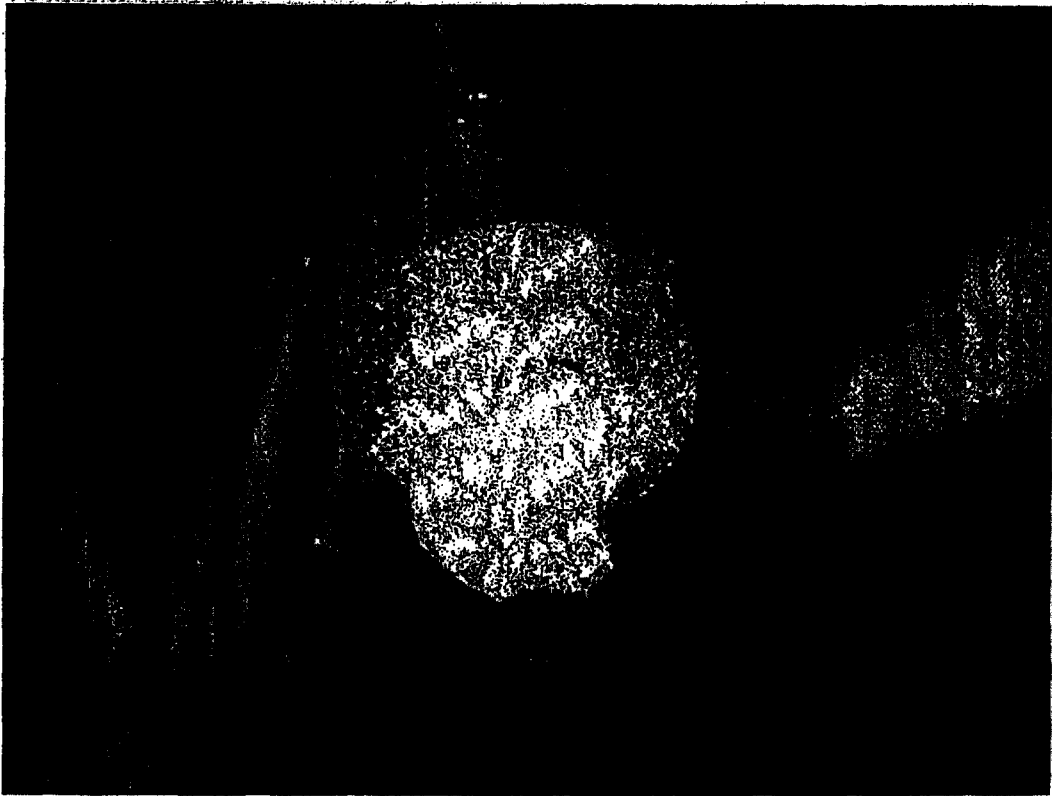


图 8

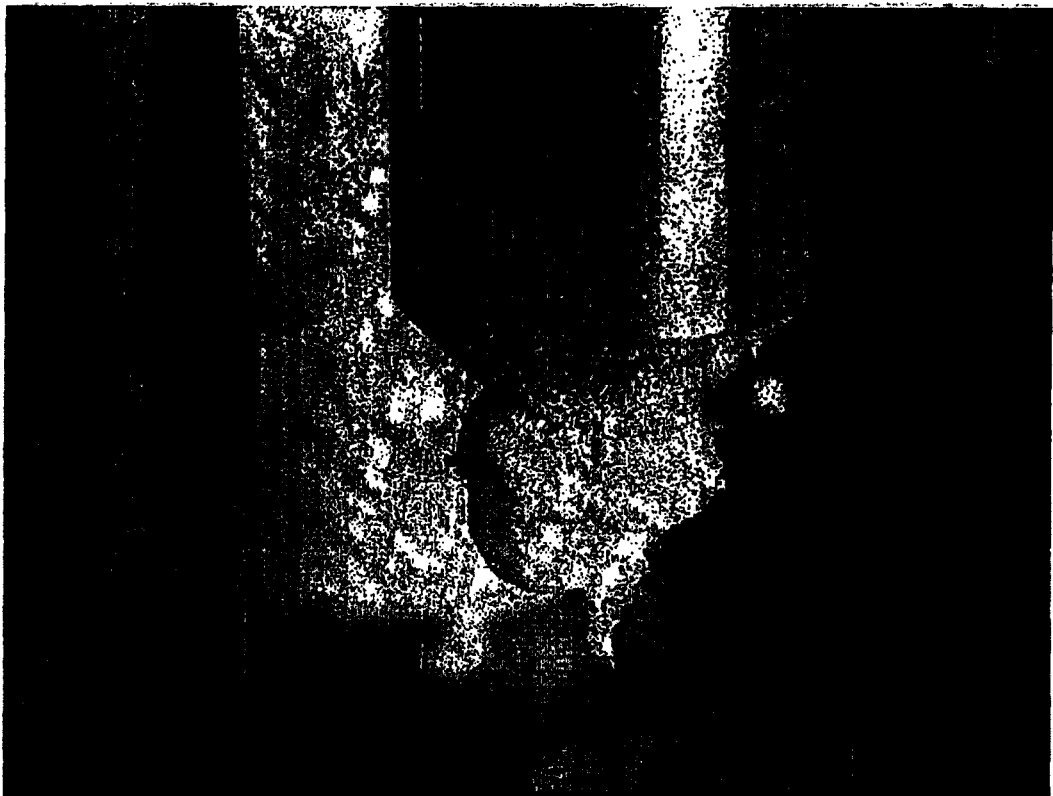


图9

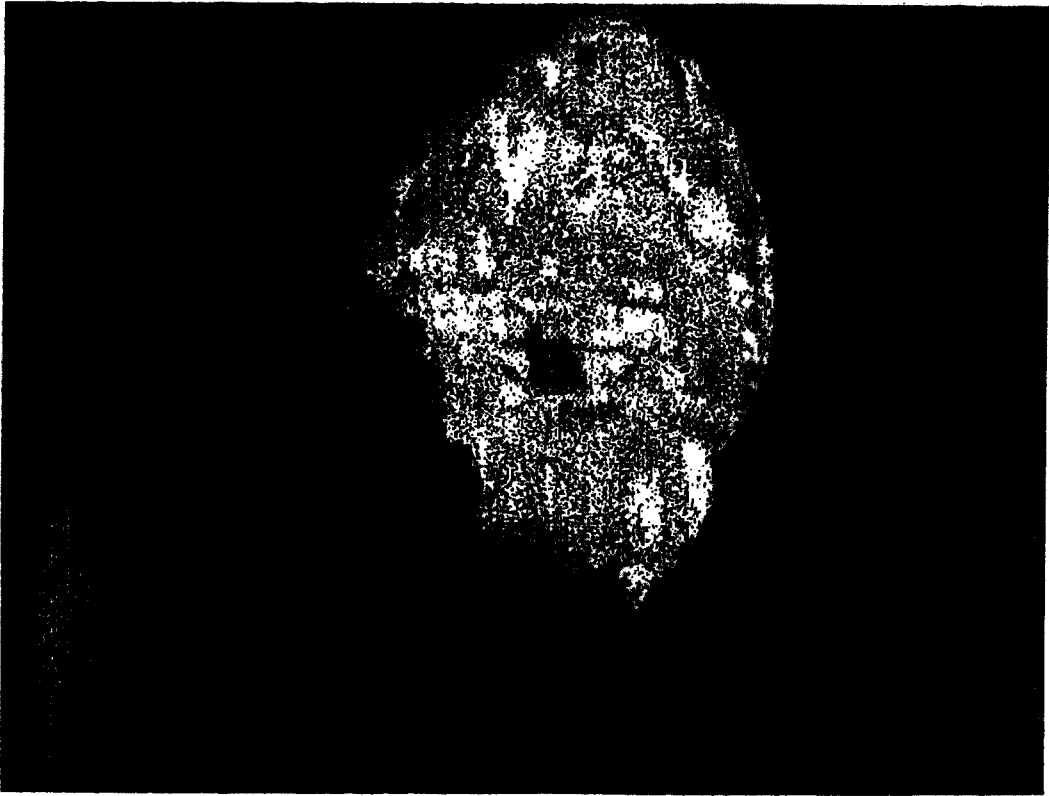


图10

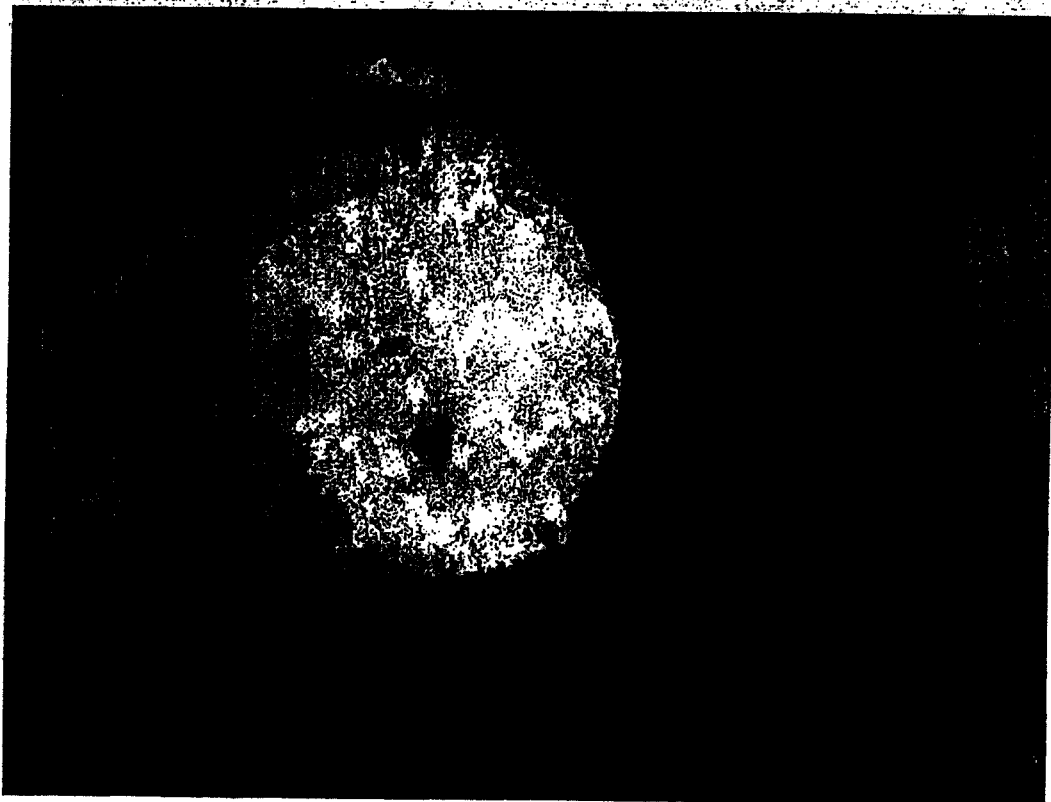


图11

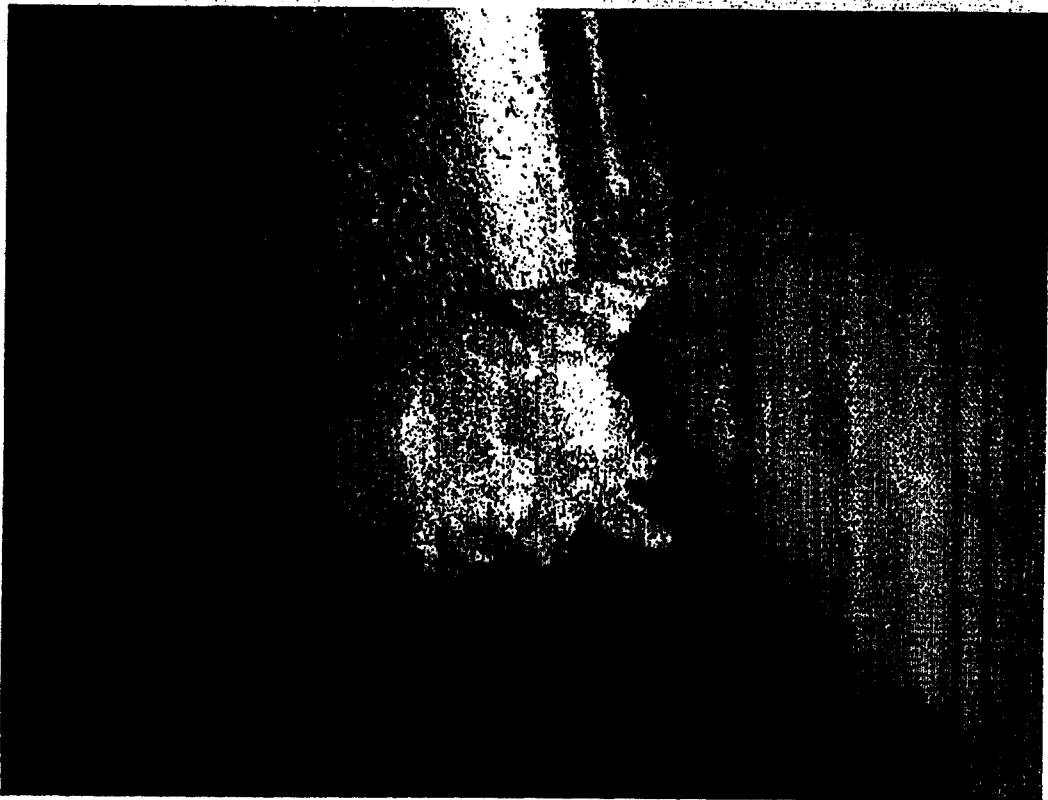


图 12



图13

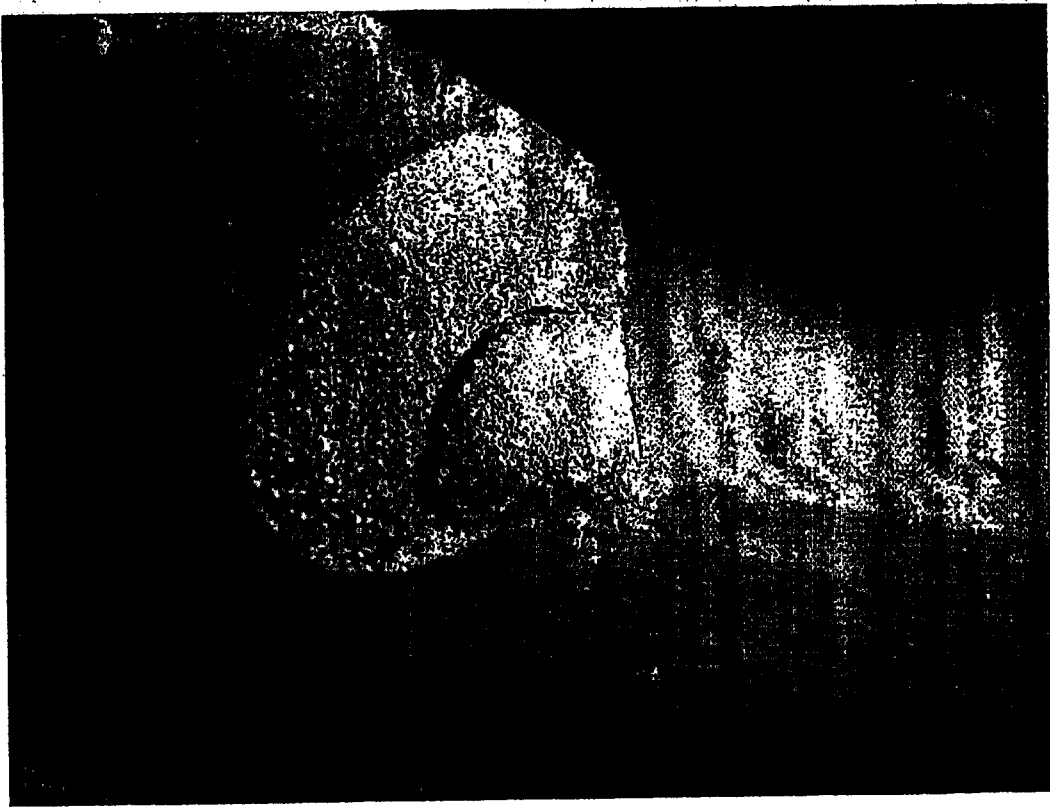


图 14



图15

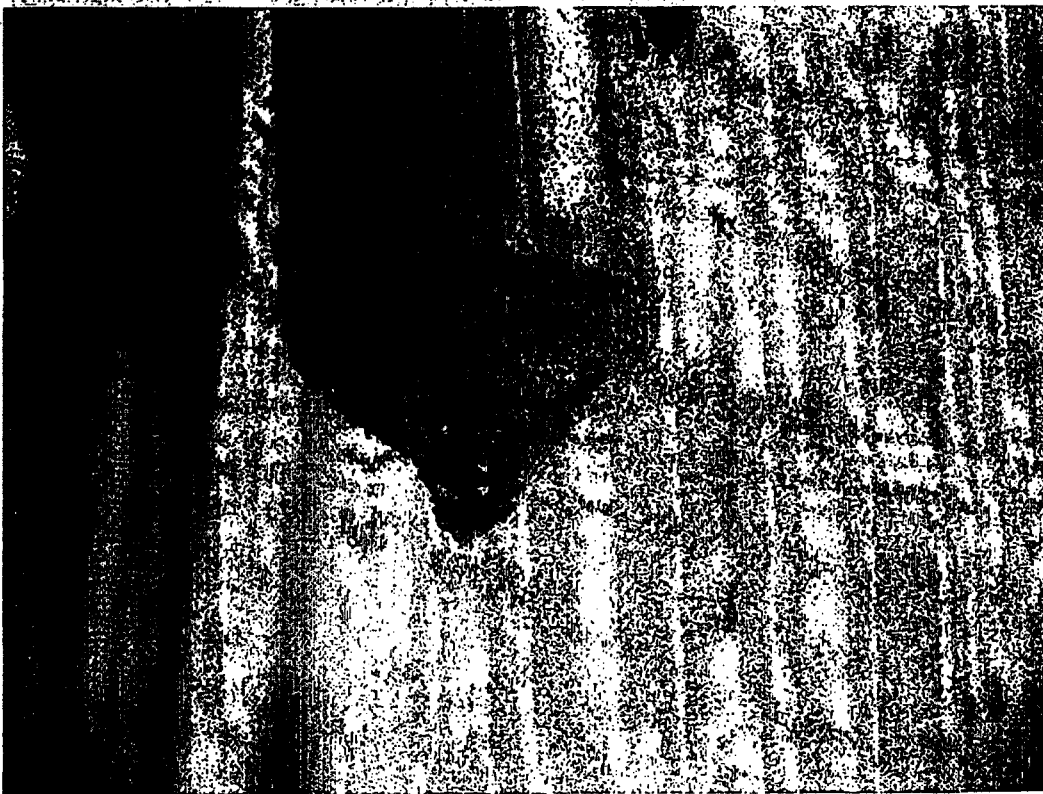


图16

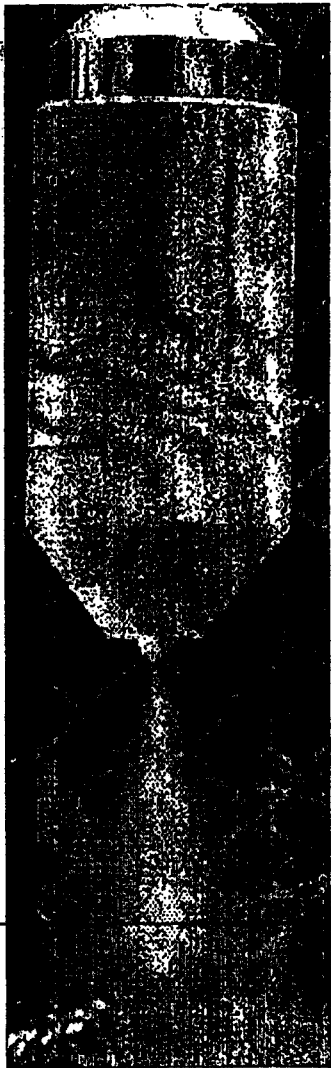


图 17