



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106924193 A

(43)申请公布日 2017. 07. 07

(21)申请号 201710166717.7

(22)申请日 2017.03.20

(71)申请人 谭淞文

地址 410000 湖南省长沙市开福区金霞十
号重建地22栋金汇客房

(72)发明人 谭淞文 谭松林 谭越 谭旭

(51)Int. Cl.

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/72(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61K 31/405(2006.01)

A23L 29/30(2016.01)

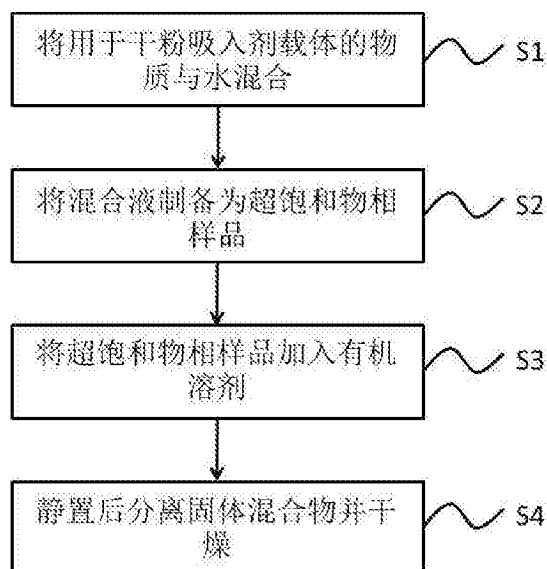
权利要求书1页 说明书9页 附图4页

(54)发明名称

一种高孔隙率干粉吸入剂载体及其超饱和合成法和应用

(57)摘要

本发明涉及一种高孔隙率干粉吸入剂载体及其超饱和合成法和应用,所述载体为表面粗糙的花形多孔干粉微粒,单颗粒在电镜显示下的中值直径大小为0.5-50微米,药物分子的承载量为5-50%的质量分数,所述载体的N₂吸附比表面积为10-100平方米每克,含微、中、大孔。本发明首次将超饱和合成技术和花形材料制备技术相结合,并应用于干粉吸入剂领域,采用本发明提供的合成方法,制备得到的高孔隙率干粉吸入剂载体,尺寸大小可控,具有高孔隙率纳米孔系统,应用于纳米级、分子级成分的吸附、承载、运输,均一度、稳定性、传输效率较好。本发明实现了高效高质量地、廉价实用地量产出纳米、微米级高孔隙率干粉吸入剂载体材料。



1. 一种高孔隙率干粉吸入剂载体, 其特征在于: 所述高孔隙率干粉吸入剂载体为表面粗糙的花形多孔干粉微粒, 单颗粒在电镜显示下的中值直径大小为0.5-50微米(受制备方法的参数控制), 药物分子的承载量为5-50%的质量分数, 承载药物分子的方式包括物理接触吸附、微孔毛细作用吸附、分子间力吸附; 所述高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子前的N₂吸附比表面积为10-100平方米每克, BET孔径分布范围包括微(<2纳米)、中(2-50纳米)、大孔(>50纳米); 所述高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子后的N₂吸附比表面积下降至原有的1-50%, 且微观形貌改变上主要体现为表面粗糙度下降。

2. 根据权利要求1所述的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的超饱和合成法, 其特征在于, 包括如下步骤:

S1: 将用于干粉吸入剂载体的物质与水混合;

S2: 将混合液制备为超饱和物相样品;

S3: 将超饱和物相样品加入有机溶剂;

S4: 静置后分离固体混合物并干燥。

3. 根据权利要求2所述的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的超饱和合成法, 其特征在于: 所述用于制备干粉吸入剂载体的物质优选为水溶性糖类、多糖、糖醇、糖苷、氨基酸、碳水化合物, 浓度为5-500克每百毫升水。

4. 根据权利要求2所述的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的超饱和合成法, 其特征在于: 所述超饱和物相样品为通过高温溶解制备的超饱和液相样品或通过喷雾干燥制备的非晶质固相样品。

5. 根据权利要求2所述的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的超饱和合成法, 其特征在于: 所述有机溶剂优选为易挥发、毒性小的醇、醚、酯类, 其中乙醇(酒精)为最优选。

6. 根据权利要求2所述的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的超饱和合成法, 其特征在于: 所述静置过程即发生晶态转化, 时间为5-30分钟, 温度采用为-30~50度, 且所述温度与制备的所述高孔隙率干粉吸入剂载体的直径呈正相关性; 静置完成后, 将过滤出来的固体材料风干或在40-60度下无水干燥30-300分钟, 即得未承载药物分子的所述高孔隙率干粉吸入剂载体。

7. 根据权利要求1所述的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的应用, 其特征在于: 将所述的高孔隙率干粉吸入剂载体加入含有药物成分的有机溶剂进行分子吸附, 过滤并烘干后得到药物产品; 或通过将高浓度药物溶液直接滴加到所述高孔隙率干粉吸入剂载体上, 边滴加边烘干, 制得药物产品; 或通过物理混合的方式制得药物产品。

8. 根据权利要求7所述的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的应用, 其特征在于: 所述药物成分为包括β₂-受体激动剂(优选为沙丁胺醇、沙美特罗)、M-受体拮抗剂(优选为溴化异丙托品、噻托溴铵)、皮质激素剂(优选为布地奈德、氟替卡松)、抗肿瘤药物、特布他林、酚丙喘宁、福米特罗、丙卡特罗、氨茶碱、茶碱、羟丙茶碱、二羟丙茶碱、二丙酸培氯米松、氟尼缩松、曲安缩松及其衍生物在内的一种或多种混合药物。

9. 根据权利要求7所述的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的应用, 其特征在于: 所述分子吸附过程的吸附时间为0.5-6小时, 所述烘干过程为在温度45-65度下烘0.5-6小时。

10. 根据权利要求1所述的一种高孔隙率干粉吸入剂载体在制备其他药品、食物和化工产品, 以及作为催化媒介、能源储藏和气体分离上的应用。

一种高孔隙率干粉吸入剂载体及其超饱和合成法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物载体技术领域,具体涉及一种高孔隙率干粉吸入剂载体及其超饱和合成法和应用。

背景技术

[0002] 干粉吸入剂是用肺部用药的常用喷雾剂,由药物分子和载体颗粒组成,其中药物分子作用于肺部,载体材料用于承载药物分子达到传输药物的作用。而用作干粉吸入剂的载体有严格的健康要求,必须是可被呼吸道、肺部细胞吸收或无影响的物资,如糖类、类糖醇;考虑到肺部末端通道尺寸,直接药物或载体材料的形态以尺寸在1-5微米的颗粒为宜,同时基于肺部呼吸道的结构,前段输送用的载体材料可选用大粒度的颗粒。

[0003] 现有技术中记载了一种干粉吸入剂及其制备方法(申请号CN201310581101.8),它是以乳糖、甘露醇或硬脂酸镁为载体材料,通过吸附药物颗粒制备的干粉吸入剂。由于采用气流粉碎法对药物及载体材料进行多级粉碎,得到1-5微米的药物颗粒及直径为10-50微米的传输载体颗粒,通过混合获得的干粉吸入剂达到了标准要求;但由于物理粉碎造成的颗粒大小均一度不高,形态不规整,作为载体的功能质量不佳,且物理混合吸附的均一度也不高,导致产品的药物分布不均匀,吸收也不好。

[0004] 现有技术中记载了干扰素 α 的干粉吸入剂(申请号CN201210235907.7),它是以氨基酸和甘露醇为载体材料,通过喷雾干燥制粒获得作为小颗粒载体产品的干粉吸入剂。由于通过改进喷雾干燥参数,各药物成分的混合度有较好的提高,产品颗粒由于经过喷雾干燥处理,能达到较小的颗粒大小,满足标准要求;但由于喷雾干燥制粒对溶质溶解度要求较大,药物产品不能充分溶解在水中,导致产品结晶且药物分布不均匀,吸收不好,同时喷雾干燥制粒的粒径范围分布较广,常为1-20微米(以中值粒径10微米为例),则尺寸的均一度也不高,影响肺部用药的药物传送效率。

[0005] 为了提高载体微粒材料的孔隙率以用于吸附药物颗粒,现有技术中记载了一种花形颗粒材料,为Jun Ge等人在《Nature Nanotechnology》2012年第7期上发表的名为“Protein-inorganic hybrid nanoflowers”的蛋白质材料,指明多孔花形颗粒材料在作为药物载体的时候,能极大的提高药物的承载量、效率和保质期;但该蛋白载体材料不能作为肺部用药载体,而肺部用药载体材料也不能用该方法合成类似该形态的花形颗粒材料。

[0006] 因此,寻求新型形态的适合肺部用药的载体材料,以提高载体上的药物分子的均一度、稳定性、传输效率和药用疗效,是当前需要解决的问题。

发明内容

[0007] 针对现有技术中的缺陷,本发明目的在于提供一种高孔隙率干粉吸入剂载体及其超饱和合成法和应用,通过运用超饱和合成法高效高质量地、廉价实用地生产载体材料,应用于干粉吸入剂的肺部用药领域,且具有优秀的药物均一度、稳定性、传输效率和药用疗效。

[0008] 为实现上述目的,本发明提供的技术方案为:

第一方面,本发明提供了一种高孔隙率干粉吸入剂载体,其特征在于:所述高孔隙率干粉吸入剂载体为表面粗糙的花形多孔干粉微粒,单颗粒在电镜显示下的中值直径大小为0.5-50微米(受制备方法的参数控制),药物分子的承载量为5~50%的质量分数,承载药物分子的方式包括物理接触吸附、微孔毛细作用吸附、分子间力吸附。

[0009] 应当说明的是,所述载体材料的形态由电镜扫描显示,呈花形多孔微粒,且单颗粒的尺寸大小十分均一,且直径大小通过改变工艺参数(主要为温度)可将直径大小在0.5-50微米间调节,其他直径也是可以获得的(用于其他用途),但不适用于干粉吸入剂;由于材料具备多孔性,且孔隙率较高,测得的药物分子的承载量能高达5-50%,当通过物理接触吸附时能直径调控承载量,但混合的均一度不高,而采用溶液吸附法吸附药物分子时能通过微孔毛细作用吸附、分子间力吸附达到极高的均一度,有利于肺部用药的药物均匀释放,当然,小于5%或高于50%的药物承载量也是可行的,但承载较少药物浪费了载体空间,承载较多药物则影响药物的均一分布,从而降低本发明的功能性。

[0010] 同时,所述的高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子前的 N_2 吸附比表面积为10-100平方米每克,BET孔径分布范围包括微(<2纳米)、中(2-50纳米)、大孔(>50纳米);所述高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子后的 N_2 吸附比表面积下降至原有的1-50%,且微观形貌改变上主要体现为表面粗糙度下降。

[0011] 需要说明的是,所述干粉吸入剂载体在承载药物分子前为高孔隙率材料,氮气气体吸附测试表征出其吸附比表面积为10-100平方米每克,受实验参数控制,主要跟颗粒的尺寸大小呈负相关;由于承载药物分子的过程即利用孔空间吸附、结合药物分子达到强效结合,则所述高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子后的 N_2 吸附比表面积下降至原有的1-50%,下降率由承载药物分子的量决定,吸附得越多则所述比表面积降低得越多,但当吸附后比表面积小于原有1%时(过量吸附)会导致药物分布不均匀、药效下降,当吸附后比表面积大于原有50%时(较少吸附)会导致药物较少、功效不佳,应当说明的是,对于特殊的过量使用或微量使用的药物,采用所述过量吸附或所述较少吸附的药物承载模式也是可行的。

[0012] 也就是说,本发明提供的大小可控的干粉吸入剂载体微粒,通过设计干粉吸入剂载体的高孔隙率纳米孔系统,提高了干粉吸入剂载体的运载药物的均一度、稳定性和传输效率,实用性较高。

[0013] 第二方面,本发明提供了一种高孔隙率干粉吸入剂载体的超饱和合成法,即将饱和溶液进行突然地将环境改变,得到超饱和溶液从何析出晶体材料,其特征在于,包括如下步骤:将用于干粉吸入剂载体的物质与水混合;将混合液制备为超饱和物相样品;将超饱和物相样品加入有机溶剂;静置后分离固体混合物并干燥。

[0014] 在本发明的进一步实施方式中,所述用于制备干粉吸入剂载体的物质优选为水溶性糖类、多糖、糖醇、糖苷、氨基酸、碳水化合物,浓度为5-500克每百毫升水;需要说明的是,由于生物可利用、降解物质多为水溶性,在本发明中,优选的用于制备干粉吸入剂载体的物质为水溶性材料,通过以5-500克每百毫升水的浓度制备混合液,由于水的使用量并不高,多数所述的水溶性材料在此浓度范围均能达到饱和,但当升高温度或改变气压能调节溶解度,因此选用其它浓度也是可行的,只需要保证下面步骤能制备出超饱和溶液。

[0015] 在本发明的进一步实施方式中,所述超饱和物相样品为通过高温溶解制备的超饱和液相样品或通过喷雾干燥制备的非晶质固相样品;需要说明的是,所述超饱和液相样品即在高温溶液中溶解的大量所述的水溶性材料,由于高温下的溶解度较高,则高温下的饱和溶液即相对于常温为超饱和溶液,能通过降温 and 改变溶剂达到瞬间析出晶体的目的,此外,喷雾干燥是制备非晶质(玻璃态)固相样品的技术,则制备的喷雾干燥颗粒即固相超饱和样品(溶剂可视为空气),能通过重新加入有机溶剂达到超饱和溶液。

[0016] 在本发明的进一步实施方式中,所述有机溶剂优选为易挥发、毒性小的醇、醚、酯类,其中乙醇(酒精)为最优选;应当说明的是,所述有机溶剂是用作改变溶质溶解度,制备超饱和溶液,含有大量水溶性溶质的少量水或喷雾干燥颗粒在加入常温或低温有机溶剂中,由于所述水溶性溶质的溶解度极低,即得到超饱和溶液,考虑到低毒性和经济性,最优选乙醇(酒精)作为常用有机溶剂。

[0017] 在本发明的进一步实施方式中,所述静置过程即发生晶态转化,时间为5-30分钟,温度采用为-30~50度,且所述温度与制备的所述高孔隙率干粉吸入剂载体的直径呈正相关性,静置完成后,将过滤出来的固体材料风干或在40-60度下无水干燥30-300分钟,即得未承载药物分子的所述高孔隙率干粉吸入剂载体;需要说明的是,所述静止过程(晶态转化)发生的是超饱和溶液中的物质由于溶解度瞬间降低,大量溶质析出而自组装的过程,以5-30分钟为宜,虽然自组装过程能瞬间完成,但低于5分钟则晶态转化后系统不稳定,均一度不完美,而高于30分钟则导致重结晶或晶体再转化,例如乳糖的晶态会从较稳定的 α 晶态逐渐转变为十分稳定的 β 晶态,从而导致载体材料过度稳定,造成其吸附能力、溶解度和生物利用率的下降;同时静止过程(晶态转化)中温度优选-30~50度,主要是针对溶质在不同温度下的溶解度以及分子自组装的热动力能量,当温度低时,溶质的超饱和度更高(溶解度更低),则晶体析出和结晶的速度较快,形成大量细小的晶核,合成的载体材料尺寸较小,当温度高时则刚好相反,晶核的形成速度较慢,但晶核形成后晶体的生长较为均一、活跃,则形成的载体材料尺寸较大,且微观形态较为好看,当然,选用其它温度也是可行的,但过低的温度会导致晶核过度、晶体生长空间较小,则颗粒的比表面积不高,而过高的温度会导致晶核较少、晶体过度生长,则颗粒的尺寸太大不适用于干粉吸入剂载体;形成好的所述干粉吸入剂载体即可通过所述干燥作用制得干燥的载体成品。

[0018] 本发明提供的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的超饱和合成法,首次将超饱和合成技术和花形材料制备技术相结合,并应用于干粉吸入剂领域,采用本发明提供的合成方法,制备得到的高孔隙率干粉吸入剂载体,尺寸大小可控,且具有高孔隙率纳米孔系统,能用于纳米药物吸附、承载、运输。

[0019] 第三方面,本发明提供了一种高孔隙率干粉吸入剂载体的应用,其特征在于:将所述的高孔隙率干粉吸入剂载体加入含有药物成分的有机溶剂进行分子吸附,过滤并烘干后得到药物产品;或通过将高浓度药物溶液直接滴加到所述高孔隙率干粉吸入剂载体上,边滴加边烘干,制得药物产品;或通过物理混合的方式制得药物产品。

[0020] 由于具备高孔隙率纳米孔系统,制备的所述干粉吸入剂载体微粒能通过物理接触吸附、微孔毛细作用吸附、分子间力吸附等作用下将药物分子包裹在载体颗粒中,制备干粉吸入剂成品的方法中,将所述的高孔隙率干粉吸入剂载体加入含有药物成分的有机溶剂进行分子吸附的方式有利于均匀吸附药物分子到孔结构中,稳定性和均一度较高,工艺操

作难度较低;而将高浓度药物浓缩溶液直接滴加到所述高孔隙率干粉吸入剂载体上的方法则能承载吸附任意的药物量,但对工艺操作要求较严格,需要均匀地边滴加边烘干;直接物理混合的方式是传统干粉吸入剂的混合方式,均一度不够好,但工艺成本较低。

[0021] 在本发明的进一步实施方式中,承载的所述药物成分为包括 β_2 -受体激动剂(优选为沙丁胺醇、沙美特罗)、M-受体拮抗剂(优选为溴化异丙托品、噻托溴铵)、皮质激素剂(优选为布地奈德、氟替卡松)、抗肿瘤药物、特布他林、酚丙喘宁、福米特罗、丙卡特罗、氨茶碱、茶碱、羟丙茶碱、二羟丙茶碱、二丙酸培氯米松、氟尼缩松、曲安缩松及其衍生物在内的一种或多种混合药物;应当说明的是,这些药物是用作干粉吸入剂载体的常用药物,但常规制备干粉吸入剂的载体性能较差,本发明中运用新的载体材料,能达到优秀的药物均一度、稳定性、传输效率和药用疗效,当然,采用其它药物或添加剂作为药物成分也是可行的,只是简单的成分替换。

[0022] 在本发明的进一步实施方式中,所述分子吸附过程的吸附时间为0.5-6小时,所述烘干过程为在温度45-65度下烘0.5-6小时;需要说明的是,吸附时间过低则导致吸附量较少,吸附时间长于6小时则导致结构变化、影响颗粒的药物结构,而烘干程度太低则导致产品含有残余有机溶剂,过度烘干则会浪费能量,也影响颗粒中的药物活性和结构。

[0023] 采用本发明提供的一种高孔隙率干粉吸入剂载体的应用,利用干粉吸入剂载体的高孔隙率纳米孔系统,可提高干粉吸入剂载体运载药物的均一度、稳定性、传输效率和药用疗效。

[0024]

第四方面,本发明提供的一种高孔隙率干粉吸入剂载体在制备其他药品、食物和化工产品,以及作为催化媒介、能源储藏和气体分离上的应用。现有技术提供的干粉吸入剂载体仅能运用于吸附肺部用药承载和运输,不具备其它用途,而本发明制备的具有高孔隙率纳米孔系统的所述干粉吸入剂载体材料,可以食用并运用于药食品载体,同时优秀的多孔结构能运用在催化媒介、能源储藏和气体分离上,且可生物降解,安全环保,用途更为广泛。

[0025] 本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出,部分将从下面的描述中变得明显,或通过本发明的实践了解到。

附图说明

[0026] 图1为本发明实施例中的高孔隙率干粉吸入剂载体的合成方法的流程图。

[0027] 图2为本发明实施例二中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体的SEM扫描电镜图。

[0028] 图3为本发明实施例三中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体的SEM扫描电镜图。

[0029] 图4为本发明实施例四中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体的SEM扫描电镜图。

[0030] 图5为本发明实施例五中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体的SEM扫描电镜图。

[0031] 图6为本发明实施例六中所述高孔隙率干粉吸入剂载体在进行溶液吸附或滴液吸附后的SEM扫描电镜图和对药物分子的CRM共聚焦拉曼扫描图。

[0032] 图7为本发明实施例七中所述高孔隙率干粉吸入剂载体在吸附药物成分前后的HK微孔孔径分布图和BJH中孔孔径分布图。

[0033] 图8为本发明实施例八中所述高孔隙率干粉吸入剂载体在作为口服药粉、片的照片。

具体实施方式

[0034] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0035] 实施例一

本实施例提供一种高孔隙率干粉吸入剂载体,为表面粗糙的花形多孔干粉微粒,单颗粒在电镜显示下的中值直径大小为0.5-50微米(受制备方法的参数控制),药物分子的承载量为5-50%的质量分数,承载药物分子的方式包括物理接触吸附、微孔毛细作用吸附、分子间力吸附;所述高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子前的 N_2 吸附比表面积为10-100平方米每克,BET孔径分布范围包括微(<2纳米)、中(2-50纳米)、大孔(>50纳米);所述高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子后的 N_2 吸附比表面积下降至原有的1-50%,且微观形貌改变上主要体现为表面粗糙度下降。

[0036] 针对本发明的高孔隙率干粉吸入剂载体,本发明设计了该高孔隙率干粉吸入剂载体的超饱和合成法:

图1为本发明实施例中的高孔隙率干粉吸入剂载体的合成方法的流程图,如图1所示,本发明提供的高孔隙率干粉吸入剂载体的超饱和合成法,包括以下步骤:

- S1:将用于干粉吸入剂载体的物质与水混合;
- S2:将混合液制备为超饱和物相样品;
- S3:将超饱和物相样品加入有机溶剂;
- S4:静置后分离固体混合物并干燥。

[0037] 下面结合具体实施例对本发明提供的高孔隙率干粉吸入剂载体的制备方法作进一步说明。

[0038] 实施例二

本实施例提供了一种高孔隙率干粉吸入剂载体的制备方法,包括如下步骤:

- S1:将50克乳糖与50克水混合(1:1的质量分数配比);
- S2:将混合液加热到99度,搅拌溶解,得到1g/g的乳糖溶液;
- S3:将高温乳糖溶液迅速加入到20度的1L的乙醇溶剂中(1:20的体积分数配比);
- S4:在室温下静置5分钟后离心分离固体,常温风吹干。

[0039] 实施例三

本实施例提供了一种高孔隙率干粉吸入剂载体的制备方法,包括如下步骤:

- S1:将10克乳糖与100克水混合(1:10的质量分数配比);
- S2:在150度下进行喷雾干燥制得乳糖超饱和固相样品微粒;
- S3:将乳糖微粒迅速加入到25度的400mL的乙醇溶剂中(1:40的质量分数配比);
- S4:在室温下静置30分钟后分离固体,40度烘干2小时至恒重。

[0040] 实施例四

本实施例提供了一种高孔隙率干粉吸入剂载体的制备方法,包括如下步骤:

- S1:将60克甘露醇与100克水混合(3:5的质量分数配比);

- S2:将混合液加热到90度,搅拌溶解,得到0.6g/g的甘露醇溶液;
S3:将高温甘露醇溶液迅速加入到40度的1L的甲醇溶剂中(1:10的体积分数配比);
S4:在室温下静置20分钟后离心分离固体,60度烘干30分钟至恒重。

[0041] 实施例五

本实施例提供了一种高孔隙率干粉吸入剂载体的制备方法,包括如下步骤:

- S1:将150克果糖与100克水混合(3:2的质量分数配比);
S2:将混合液加热到100度,搅拌溶解,得到1.5g/g的果糖溶液;
S3:将高温果糖溶液迅速加入到-30度的500mL的丙酮溶剂中(1:5的体积分数配比);
S4:在室温下静置15分钟后离心分离固体,40度烘干300分钟至恒重。

[0042] 根据上述实施例二、实施例三、实施例四或实施例五制备得到的高孔隙率干粉吸入剂载体的形貌测定:

- 图2为本发明实施例二中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体的SEM扫描电镜图;
图3为本发明实施例三中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体的SEM扫描电镜图;
图4为本发明实施例四中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体的SEM扫描电镜图;
图5为本发明实施例五中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体的SEM扫描电镜图。

[0043] 通过SEM扫描电镜图测定,所述载体材料的形态呈花形多孔微粒,且单颗粒的尺寸大小十分均一,且直径大小通过改变工艺参数(主要为温度)可将直径大小在0.5-50微米间调节;当然,其他直径也是可以获得的(用于其他用途),但不适用于干粉吸入剂。

[0044] 在采用超饱和合成法制备所述高孔隙率干粉吸入剂载体的过程中,静置(晶态转化)过程决定了材料的尺寸大小、晶型及形貌变化;所述静止过程发生的是超饱和溶液中的物质由于溶解度瞬间降低,大量溶质析出而自组装的过程,以5-30分钟为宜,虽然自组装过程能瞬间完成,但低于5分钟则晶态转化后系统不稳定,均一度不完美,而高于30分钟则导致重结晶或晶体再转化,例如乳糖的晶态会从较稳定的 α 晶态逐渐转变为十分稳定的 β 晶态,从而导致载体材料过度稳定,造成其吸附能力、溶解度和生物利用率的下降;同时,所述静置过程中对于选用的不同温度(优选-30~50度),主要是针对溶质在不同温度下的溶解度以及分子自组装的热动力能量,当温度低时,溶质的超饱和度更高(溶解度更低),则晶体析出和结晶的速度较快,形成大量细小的晶核,合成的载体材料尺寸较小,当温度高时则刚好相反,晶核的形成速度较慢,但晶核形成后晶体的生长较为均一、活跃,则形成的载体材料尺寸较大,且微观形态较为好看,当然,选用其它温度也是可行的,但过低的温度会导致晶核过度、晶体生长空间较小,则颗粒的比表面积不高,而过高的温度会导致晶核较少、晶体过度生长,则颗粒的尺寸太大不适用于干粉吸入剂载体;形成好的所述干粉吸入剂载体即可通过所述干燥作用制得干燥的载体成品。

[0045] 需要说明的是,在本发明实施例中采用的用于制备干粉吸入剂载体的物质,可选用水溶性糖类、多糖、糖醇、糖苷、氨基酸、碳水化合物,浓度为5-500克每百毫升水,由于生物可利用、降解物质多为水溶性,在本发明中,优选的用于制备干粉吸入剂载体的物质为水溶性材料,通过以5-500克每百毫升水的浓度制备混合液,由于水的使用量并不高,多数所述的水溶性材料在此浓度范围均能达到饱和,但当升高温度或改变气压能调节溶解度,因此选用其它浓度也是可行的,只需要保证下面步骤能制备出超饱和溶液;同时,所述超饱和物相样品为通过高温溶解制备的超饱和液相样品或通过喷雾干燥制备的非晶质固相样

品,所述超饱和液相样品即在高温溶液中溶解的大量所述的水溶性材料,由于高温下的溶解度较高,则高温下的饱和溶液即相对于常温为超饱和溶液,能通过降温和改变溶剂达到瞬间析出晶体的目的,此外,喷雾干燥是制备非品质(玻璃态)固相样品的技术,则制备的喷雾干燥颗粒即固相超饱和样品(溶剂可视为空气),能通过重新加入有机溶剂达到超饱和溶液;而所述有机溶剂优选为易挥发、毒性小的醇、醚、酯类,其他有机溶剂作为溶液也是可行的,包括四氯化碳、链烷烃、烯烃、醛、胺、酮、芳香烃、氢化烃、萜烯烃、卤代烃、杂环化物、含氮化合物和含硫化合物中的一种或几种,优选的低毒性的种类,如甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇、正戊醇、正己醇、正庚醇、脂肪醇、正壬醇、正癸醇、正十一烷醇、正十二烷醇、正十四烷醇、正十六烷醇、正十八烷醇、正二十烷醇、正二十二醇、二十八烷醇、三十烷醇、2-丙醇、2-丁醇、2-己醇、环己醇、叔丁醇、三苯甲醇、2-甲基-2-丁醇、2-甲基-1-丙醇、3-甲基-1-丁醇、戊烷、甲酸、乙酸、乙醚、丙酮、苯甲醚、乙酸丁酯、三丁甲基乙醚、乙酸异丙酯、甲乙酮、二甲亚砜、异丙基苯、乙酸乙酯、甲酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸甲酯、甲基异丁酮、乙酸丙酯、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙酮、甲基四氢呋喃、石油醚、三氯乙酸、三氟乙酸和氯仿等中的一种或几种,其中乙醇(酒精)为最优选,所述有机溶剂是用作改变溶质溶解度,制备超饱和溶液,含有大量水溶性溶质的少量水或喷雾干燥颗粒在加入常温或低温有机溶剂中,由于所述水溶性溶质的溶解度极低,即得到超饱和溶液,考虑到低毒性和经济性,以乙醇(酒精)最为优选作。

[0046] 针对本发明的高孔隙率干粉吸入剂载体,本发明设计了该高孔隙率干粉吸入剂载体应用的使用方法:将所述的高孔隙率干粉吸入剂载体加入含有药物成分的有机溶剂进行分子吸附,过滤并烘干后得到药物产品;或通过将高浓度药物溶液直接滴加到所述高孔隙率干粉吸入剂载体上,边滴加边烘干,制得药物产品;或通过物理混合的方式制得药物产品。

[0047] 下面结合具体实施例对本发明提供的高孔隙率干粉吸入剂载体应用的使用方法作进一步说明。

[0048] 实施例六

本实施例提供了一种高孔隙率干粉吸入剂载体应用的使用方法,包括如下步骤:

方法1:将1mol沙丁胺醇溶于1L酒精,再加入高孔隙率干粉吸入剂载体,搅拌均匀,吸附1小时,再将吸附了沙丁胺醇的高孔隙率干粉吸入剂载体在50度下烘干2小时;

方法2:将1mol沙丁胺醇溶于100mL丙酮,将沙丁胺醇溶液逐滴滴加到高孔隙率干粉吸入剂载体上,边干燥边滴加,最后再在65度下烘干0.5小时;

方法3:将1mol沙丁胺醇物理粉碎后与高孔隙率干粉吸入剂载体物理混合。

[0049] 图6为本发明实施例六中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体在进行溶液吸附或滴液吸附后的SEM扫描电镜图和对药物分子的CRM共聚焦拉曼扫描图。

[0050] 从SEM电镜扫描结果可以发现高孔隙率干粉吸入剂载体具有花形外貌,且采用方法1时,在吸附沙丁胺醇后,载体的外型基本不变,通过对药物分子的CRM共聚焦拉曼分析图发现,沙丁胺醇主要分布在高孔隙率干粉吸入剂载体微粒的内部,这是因为吸附作用可以将药物分子均匀的吸附并储存到微粒内部;而采用方法2,在滴加沙丁胺醇后,载体的外表面吸附了大量的药物分子,微观形貌上表现为表面粗糙度下降,形貌转变为表面坑洼的球形颗粒,且通过对药物分子的CRM共聚焦拉曼分析图发现,大量药物分子分布在靠近表面的

部位,这时因为在吸附药物分子以外,过量的药物分子能在干燥作用下被多孔的微粒材料进一步承载;方法3为简单的物理混合,各成分颗粒随机分布。

[0051] 通过BET孔隙率测量,在吸附药物分子前的高孔隙率干粉吸入剂载体的孔比表面积为 50 ± 30 平方米每克,采用方法1在吸附沙丁胺醇后的孔隙下降了为原有的 $30 \pm 10\%$,采用方法2在吸附沙丁胺醇后的孔隙下降了为原有的 $5 \pm 4\%$,采用方法3在吸附沙丁胺醇后的孔隙下降了为原有的 $50 \pm 20\%$ 。

[0052] 值得说明的是,由于具备高孔隙率纳米孔系统,制备的所述干粉吸入剂载体微粒能通过物理接触吸附、微孔毛细作用吸附、分子间力吸附等作用下将药物分子包裹在载体颗粒中,制备干粉吸入剂成品的过程中,将所述的高孔隙率干粉吸入剂载体加入含有药物成分的有机溶剂进行分子吸附的方式有利于均匀吸附药物分子到孔结构中,稳定性和均一度较高,工艺操作难度较低;而将高浓度药物浓缩溶液直接滴加到所述高孔隙率干粉吸入剂载体上的方法则能承载吸附任意的药物量,但对工艺操作要求较严格,需要均匀地边滴加边烘干;直接物理混合的方式是传统干粉吸入剂的混合方式,均一度不够好,但工艺成本较低。

[0053] 在本实施例的进一步实施方式中,承载的所述药物成分可替代为选用包括 β_2 -受体激动剂(优选为沙丁胺醇、沙美特罗)、M-受体拮抗剂(优选为溴化异丙托品、噻托溴铵)、皮质激素剂(优选为布地奈德、氟替卡松)、抗肿瘤药物、特布他林、酚丙喘宁、福米特罗、丙卡特罗、氨茶碱、茶碱、羟丙茶碱、二羟丙茶碱、二丙酸培氯米松、氟尼缩松、曲安缩松及其衍生物在内的一种或多种混合药物;应当说明的是,这些药物是用作干粉吸入剂载体的常用药物,但常规制备干粉吸入剂的载体性能较差,本发明中运用新的载体材料,能达到优秀的药物均一度、稳定性、传输效率和药用疗效,当然,采用其它药物或添加剂作为药物成分也是可行的,只是简单的成分替换。

[0054] 实施例七

本实施例提供了一种高孔隙率干粉吸入剂载体应用的使用方法,方法为:将1mol噻托溴铵溶于1L乙醇,再加入高孔隙率干粉吸入剂载体,搅拌均匀,吸附0.5小时,再将吸附了噻托溴铵的高孔隙率干粉吸入剂载体在45度下烘干6小时。

[0055] 通过BET孔隙率测量,在吸附噻托溴铵前的高孔隙率干粉吸入剂载体的孔比表面积为50平方米每克,在吸附噻托溴铵后的孔隙下降了为原有的20%。

[0056] 为了测量所述高孔隙率干粉吸入剂载体在吸附药物分子前后的孔结构变化,图7为本发明实施例七中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体在吸附药物成分前后的HK微孔孔径分布图和BJH中孔孔径分布图。

[0057] HK微孔孔径分布图表明孔径小于2纳米的微孔全部被吸附的药物分子占据,而BJH中孔孔径分布图表示大部分孔径在2-50纳米的中孔(即介孔)被吸附的药物分子占据;由于材料具备多孔性,且孔隙率较高,测得的药物分子的承载量能高达5-50%,当通过物理接触吸附时能直径调控承载量,但混合的均一度不高,而采用溶液吸附法吸附药物分子时能通过微孔毛细作用吸附、分子间力吸附达到极高的均一度,有利于肺部用药的药物均匀释放,当然,小于5%或高于50%的药物承载量也是可行的,但承载较少药物浪费了载体空间,承载较多药物则影响药物的均一分布,从而降低本发明的功能性;时,所述的高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子前的 N_2 吸附比表面积为10-100平方米每克,BET孔径分布范围包括

微(<2纳米)、中(2-50纳米)、大孔(>50纳米);所述高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子后的 N_2 吸附比表面积下降至原有的1-50%,且微观形貌改变上主要体现为表面粗糙度下降。

[0058] 值得说明的是,所述干粉吸入剂载体在承载药物分子前为高孔隙率材料,氮气气体吸附测试表征出其吸附比表面积为10-100平方米每克,受实验参数控制,主要跟颗粒的尺寸大小呈负相关;由于承载药物分子的过程即利用孔空间吸附、结合药物分子达到强效结合,则所述高孔隙率干粉吸入剂载体在承载药物分子后的 N_2 吸附比表面积下降至原有的1-50%,下降率由承载药物分子的量决定,吸附得越多则所述比表面积降低得越多,但当吸附后比表面积小于原有1%时(过量吸附)会导致药物分布不均匀、药效下降,当吸附后比表面积大于原有50%时(较少吸附)会导致药物较少、功效不佳,应当说明的是,对于特殊的过量使用或微量使用的药物,采用所述过量吸附或所述较少吸附的药物承载模式也是可行的。

[0059] 实施例八

本实施例提供的是高孔隙率干粉吸入剂载体在制备其他药品、食物和化工产品,以及作为催化媒介、能源储藏和气体分离上的应用。现有技术提供的干粉吸入剂载体仅能运用于吸附肺部用药承载和运输,不具备其它用途,而本发明制备的具有高孔隙率纳米孔系统的所述干粉吸入剂载体材料,可以食用并运用于药食品载体,同时优秀的多孔结构能运用在催化媒介、能源储藏和气体分离上,且可生物降解,安全环保,用途更为广泛。

[0060] 当作为口服药品使用时,可将1mol 吡啶美辛溶于80mL 丙酮,将吡啶美辛溶液逐滴滴加到高孔隙率干粉吸入剂载体上,边干燥边滴加,最后再在50度下烘干1小时得到粉末状产品,同时可进一步用压片机将粉末造型成药片或其他形貌。

[0061] 图8为本发明实施例八中制备的高孔隙率干粉吸入剂载体在作为口服药粉、片的照片;应当说明的是,作为口服药的承载物应是能容易有机溶剂的药物成分优选包括乙酰氨基酚、吡啶美辛、硝苯吡啶、紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛、盐酸伊立替康、盐酸拓扑替康、羟喜树碱、米诺地尔、阿奇霉素、盐酸表柔比星、盐酸多柔比星、盐酸氨柔比星、他克莫司、氟尿嘧啶、硫酸长春新碱、硫酸长春碱、硫酸长春地辛、酒石酸长春瑞滨、石杉碱甲、高三尖杉酯碱、三尖杉酯碱、埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、埃博霉素E、埃博霉素F、硼替佐米、磷酸依托泊甙、盐酸吉西他滨、磷酸氟达拉滨、氟伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、西立伐他汀、罗伐他汀、阿托伐他汀钙和瑞苏伐他汀钙中的一种或几种,或采用脂溶性保健品成分包括大豆异黄酮、小豆蔻明、白藜芦醇、辅酶Q10、维生素A、维生素D、维生素E、维生素K、银杏提取物、褪黑素、番茄红素和 β -胡萝卜素中的一种或几种。

[0062] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型,而并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围,其均应涵盖在本发明的权利要求和说明书的范围当中。

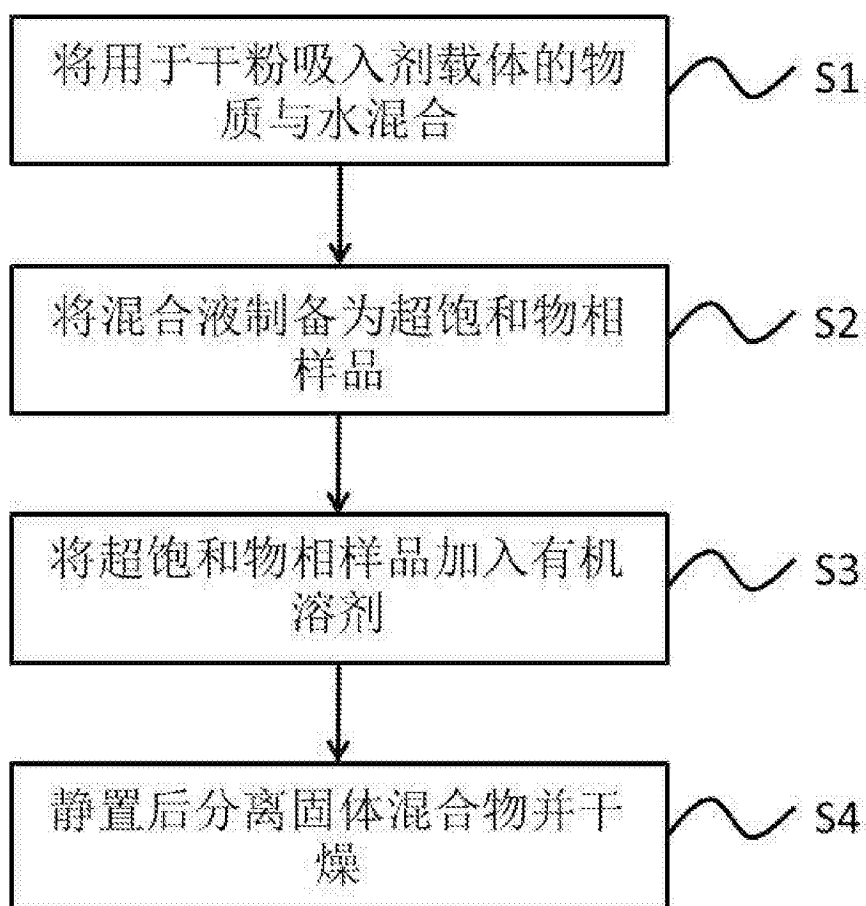


图1

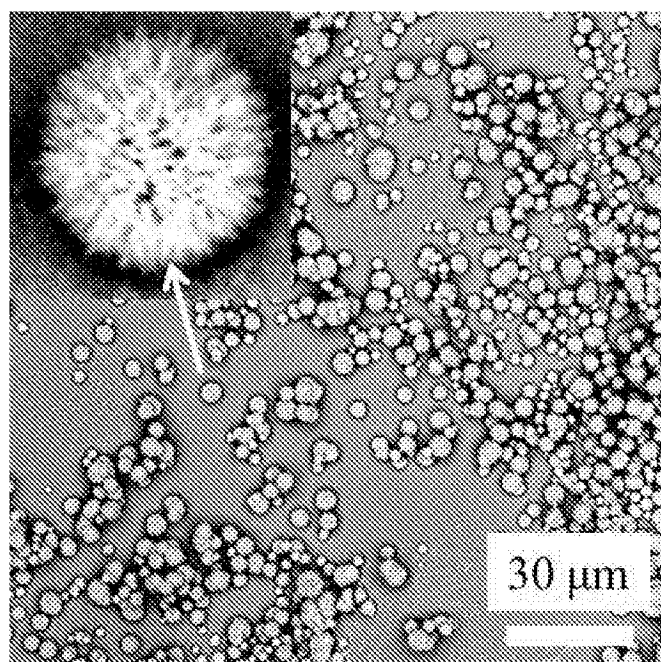


图2

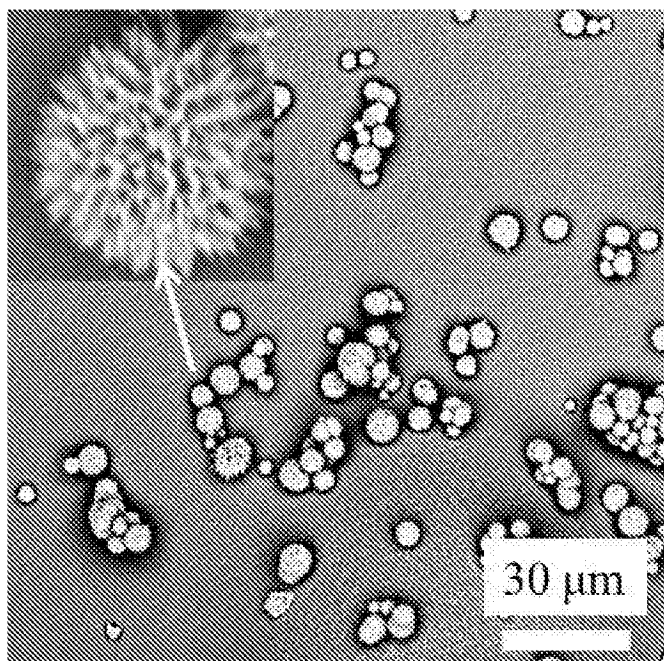


图3

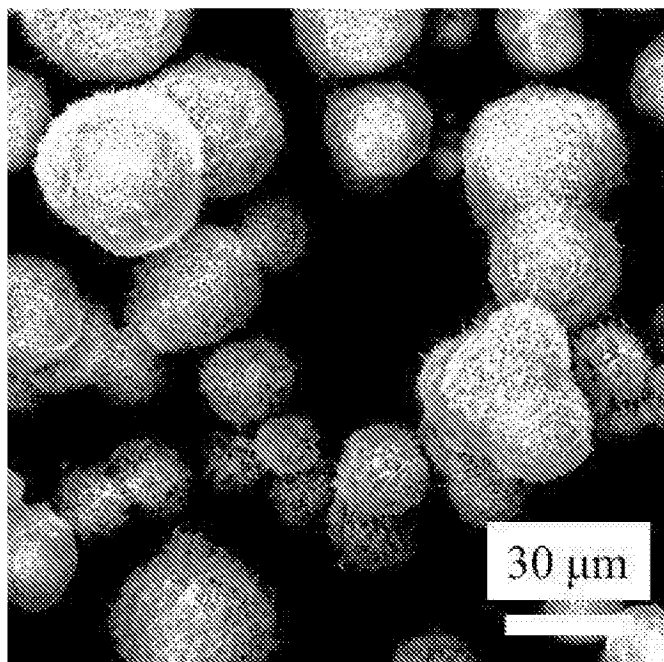


图4

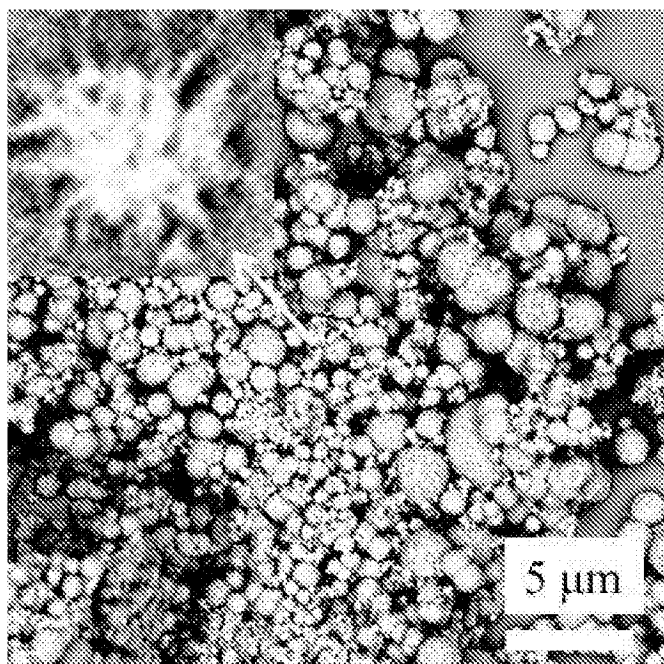


图5

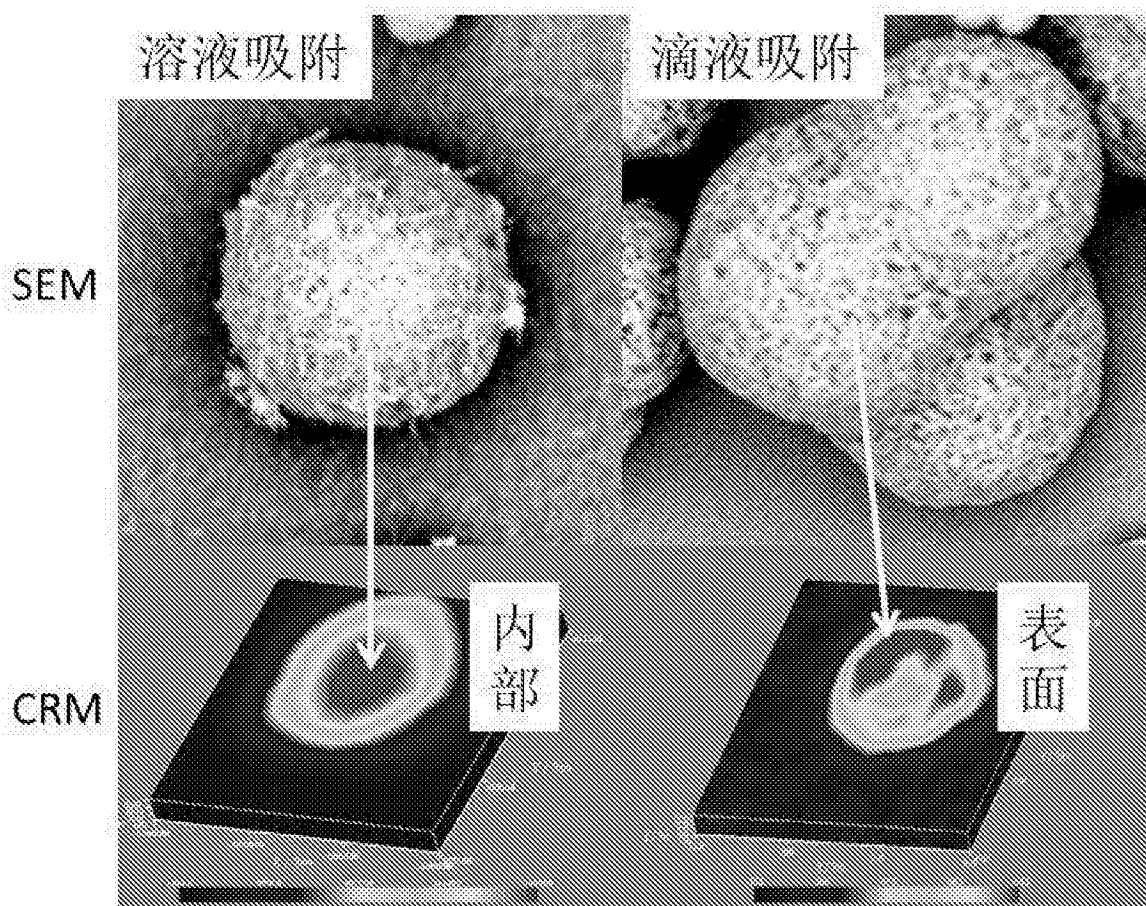


图6

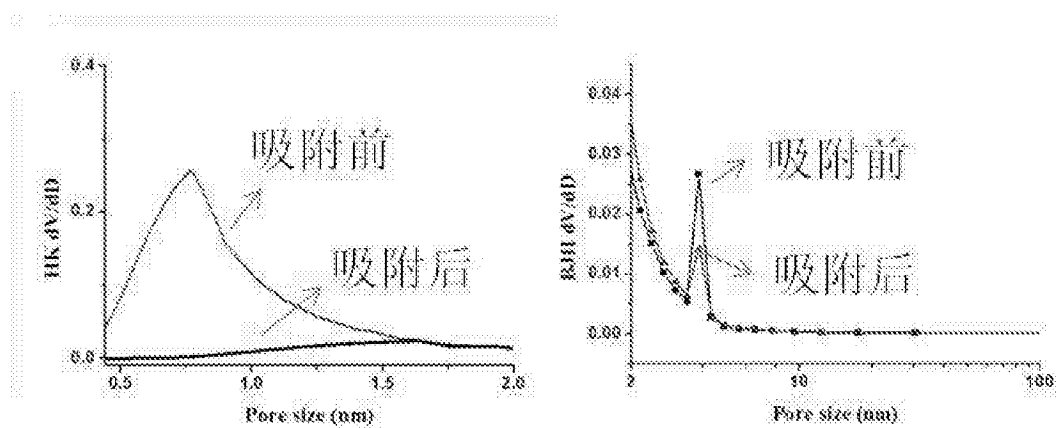


图7

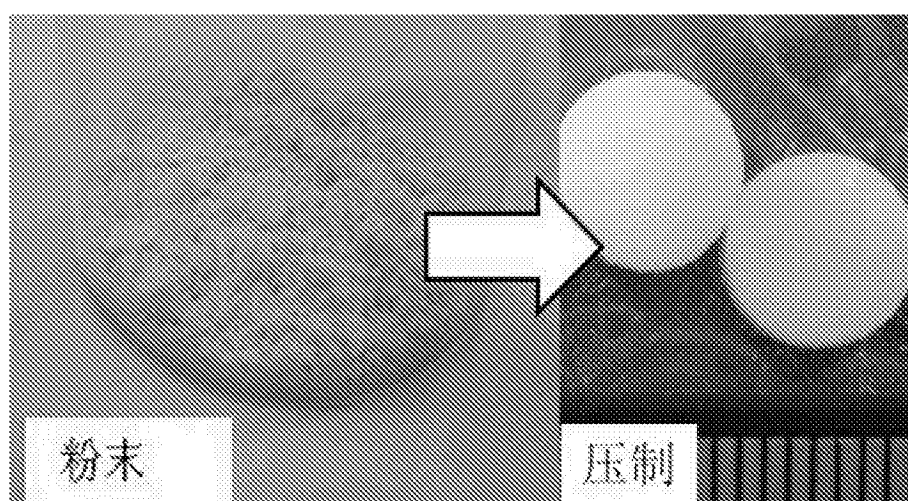


图8