



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109966249 B

(45) 授权公告日 2021.06.22

(21) 申请号 201910181065.3

B01J 2/04 (2006.01)

(22) 申请日 2019.03.11

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 1136273 A, 1996.11.20

申请公布号 CN 109966249 A

CN 1365275 A, 2002.08.21

(43) 申请公布日 2019.07.05

CN 108675300 A, 2018.10.19

(73) 专利权人 塔尔普(北京)制药技术有限公司

CN 1879957 A, 2006.12.20

地址 100097 北京市海淀区蓝靛厂东路2号

CN 101219361 A, 2008.07.16

院2号楼(金源时代商务中心2号楼)11

李爽等.“超临界二氧化碳法制备紫杉醇脂质体”.《中国药业》.2011,第20卷(第15期),第35-36页.

层1单元(A座)12D-1

(72) 发明人 胡勇刚 冯涛

审查员 杨清芬

(74) 专利代理机构 北京卓特专利代理事务所

(普通合伙) 11572

代理人 陈变花

(51) Int. Cl.

A61K 9/127 (2006.01)

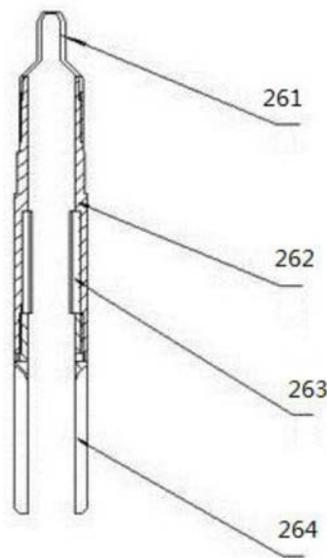
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种超临界流化床制备脂质体的装置

(57) 摘要

本申请公开了一种超临界流化床制备脂质体的装置,包括釜体和盖板,釜体上端有含芯材的超临界流体入口,釜体底端有含壁材的超临界流体入口;釜体还有管程介质入口与出口;釜体内固定的上管板和下管板将釜体由上而下分成脂质体收集腔、制粒腔和流体加热腔;含芯材的超临界流体入口处设置喷嘴,喷嘴向收集腔内连接有导流管;制粒腔内具有管程,管程两端开口且与管程介质入口和管程介质出口分别连接;盖板封闭釜体向上的开口;含壁材的超临界流体通过下管板进入制粒腔,制备完成的脂质体颗粒和超临界二氧化碳流体通过上管板进入脂质体收集腔。该方法降低了芯材颗粒的团聚和脂质体包埋的现象,提高脂质体的包埋效果。



1. 一种超临界流化床制备脂质体的装置,包括釜体和盖板,其特征在于,釜体上端具有含有芯材的超临界流体入口,釜体底端具有含有壁材的超临界流体入口;釜体在含有芯材的超临界入口与含有壁材的超临界入口之间还具有管程介质入口与管程介质出口;

釜体内固定有上管板和下管板,上管板和下管板将釜体由上而下分成脂质体收集腔、制粒腔和流体加热腔;

含有芯材的超临界流体入口处设置有喷嘴,喷嘴向收集腔内连接有导流管,并且导流管开口向下延伸至制粒腔内;所述导流管的向下开口端还连接有导流管夹套,所述导流管夹套还包括连接螺丝、合金壁、气流漩涡块和气流导向壁;所述合金壁位于导流管夹套内部的顶端;气流漩涡块设置在合金壁的下方,并且,气流漩涡块具有向导流管夹套内部的凸起;气流导向壁设置于气流漩涡块下方,气流导向壁内壁为光滑曲面;

制粒腔内具有管程,管程两端开口,且与管程介质入口和管程介质出口分别连接;

釜体的制粒腔内还具有折流板,所述折流板包括上折流板和下折流板,上折流板与上管板固定,下折流板与下管板固定;

釜体底端还具有对流体加热腔内温度进行控制的控温装置,控温装置使流体加热腔内温度高于釜体制粒腔内温度;

盖板封闭釜体向上的开口;

上管板和下管板均设置有单向阀,含有壁材的超临界流体从流体加热腔通过下管板进入制粒腔,制备完成的脂质体颗粒和超临界流体从制粒腔通过上管板进入脂质体收集腔。

2. 根据权利要求1所述的一种超临界流化床制备脂质体的装置,其特征在于,所述管程与上管板和下管板固定连接。

3. 根据权利要求1所述的一种超临界流化床制备脂质体的装置,其特征在于,所述釜体的还具有二氧化碳出口和脂质体出口,所述二氧化碳出口和脂质体出口位于釜体顶端。

4. 根据权利要求3所述的一种超临界流化床制备脂质体的装置,其特征在于,在所述脂质体出口与所述超临界流体出口之间具有固定于釜体内的过滤膜,所述过滤膜为微米级过滤膜。

5. 根据权利要求1所述的一种超临界流化床制备脂质体的装置,其特征在于,所述控温装置包括封头和包裹于封头外部的封头夹套,封头夹套与封头之间形成密闭的腔体,封头夹套上还具有连通腔体的流体入口和流体出口。

6. 根据权利要求1所述的一种超临界流化床制备脂质体的装置,其特征在于,所述釜体内还设置固定杆,固定杆的上端连接上折流板,并固定于上管板,固定杆的下端连接下折流板,并固定于下管板。

7. 根据权利要求1所述的一种超临界流化床制备脂质体的装置,其特征在于,所述上折流板与所述下折流板为弓形折流板。

一种超临界流化床制备脂质体的装置

技术领域

[0001] 本申请涉及超临界流体流化床技术领域,尤其涉及一种超临界流化床制备脂质体的装置。

背景技术

[0002] 脂质体作为药物和营养的重要载体,能提高药物制剂稳定性、生物利用度及靶向性,具有广阔的应用前景。脂质体(liposome)是一种人工膜,当两性分子如磷脂和鞘脂分散于水相时,分子的疏水尾部倾向于聚集在一起,避开水相,而亲水头部暴露在水相,形成具有双分子层结构的封闭囊泡,称为脂质体。

[0003] 脂质体可用于转基因或药物,用于药物的脂质体药物是指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊体。具体的,脂质体药物是利用脂质体可以和细胞膜融合的特点,将药物送入细胞内部。

[0004] 在现有技术中,生产脂质体的方法一般是将配置好的乳液或者按照一定比例投料,第一类方法是进行高压均质后喷雾干燥或冷冻干燥,第二类方法是通过超临界干燥釜进行包埋制粒。

[0005] 以上两种现有技术中生产脂质体过程中容易造成脂质体的多次包埋或包埋率低,因此,如何避免脂质体的多次包埋,提高脂质体的包埋率,是本领域技术人员目前急需解决的技术问题。

发明内容

[0006] 本申请的目的在于提供一种超临界流化床制备脂质体的装置,以降低芯材颗粒的团聚、脂质体的多次包埋,提高脂质体的包埋效果。

[0007] 为达到上述目的,本申请提供如下技术方案:

[0008] 一种超临界流化床制备脂质体的装置,包括釜体和盖板,釜体上端具有含有芯材的超临界流体入口,釜体底端具有含有壁材的超临界流体入口;釜体在含有芯材的超临界入口与含有壁材的超临界入口之间还具有管程介质入口与管程介质出口;

[0009] 釜体内固定有上管板和下管板,上管板和下管板将釜体由上而下分成脂质体收集腔、制粒腔和流体加热腔;

[0010] 含有芯材的超临界流体入口处设置有喷嘴,喷嘴向收集腔内连接有导流管,并且导流管开口向下延伸至制粒腔内;

[0011] 制粒腔内具有管程,管程两端开口,且与管程介质入口和管程介质出口分别连接;

[0012] 盖板封闭釜体向上的开口;

[0013] 上管板和下管板均设置有单向阀,含有壁材的超临界流体从流体加热腔通过下管板进入制粒腔,制备完成的脂质体颗粒和超临界二氧化碳流体从制粒腔通过上管板进入脂质体收集腔。

[0014] 如上所述的超临界流化床制备脂质体的装置,其中,釜体的制粒腔内还具有折流

板,折流板包括上折流板和下折流板,上折流板与上管板固定,下折流板与下管板固定。

[0015] 如上所述的超临界流化床制备脂质体的装置,其中,管程与上管板和下管板固定连接。

[0016] 如上所述的超临界流化床制备脂质体的装置,其中,釜体的还具有二氧化碳出口和脂质体出口,二氧化碳出口和脂质体出口位于釜体顶端。

[0017] 如上所述的超临界流化床制备脂质体的装置,其中,在脂质体出口与超临界流体出口之间具有固定于釜体内的过滤膜,过滤膜为微米级过滤膜。

[0018] 如上所述的超临界流化床制备脂质体的装置,其中,釜体底端还具有用以加热加热腔的加热装置。

[0019] 如上所述的超临界流化床制备脂质体的装置,其中,加热装置包括封头和包裹于封头外部的封头夹套,封头夹套与封头之间形成密闭的腔体,封头夹套上还具有连通腔体的流体入口和流体出口。

[0020] 如上所述的超临界流化床制备脂质体的装置,其中,导流管的向下开口端还连接有导流管夹套,导流管夹套还包括连接螺丝、合金壁、气流漩涡块和气流导向壁;合金壁位于导流管夹套内部的顶端;气流漩涡块设置在合金壁的下方,并且,气流漩涡块具有向导流管夹套内部的凸起;气流导向壁设置于气流漩涡块下方,气流导向壁内壁为光滑曲面。

[0021] 如上所述的超临界流化床制备脂质体的装置,其中,釜体内还设置固定杆,固定杆的上端连接上折流板,并固定于上管板,固定杆的下端连接下折流板,并固定于下管板。

[0022] 如上所述的超临界流化床制备脂质体的装置,其中,上折流板与下折流板为弓形折流板。

附图说明

[0023] 为了更清楚地说明本申请实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本申请中记载的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0024] 图1为超临界流化床制备脂质体的装置结构示意图;

[0025] 图2为导流管夹套结构示意图。

[0026] 其中,1-釜体;2-盖板;3-含有芯材的超临界流体入口;4-含有壁材的超临界流体入口;5-管程介质入口;6-管程介质出口;7-上管板;8-下管板;9-脂质体收集腔;10-制粒腔;11-流体加热腔;12-喷嘴;13-导流管;14-管程;15-上折流板;16-下折流板;17-超临界流体出口;18-脂质体出口;19-过滤膜;20-封头;21-封头夹套;22-流体入口;23-流体出口;24-卡箍;25-O型圈;26-导流管夹套;27-固定杆;261-连接螺丝;262-合金壁;263-气流漩涡块;264-气流导向壁。

具体实施方式

[0027] 下面详细描述本发明的实施例,所述实施例的示例在附图中示出,其中自始至终相同或类似的标号表示相同或类似的元件或具有相同或类似功能的元件。下面通过参考附图描述的实施例是示例性的,仅用于解释本发明,而不能解释为对本发明的限制。

[0028] 如图1所示,本申请提供了一种超临界流化床制备脂质体的装置,包括釜体1和盖板2,釜体1上端具有含有芯材的超临界流体入口3,釜体1底端具有含有壁材的超临界流体入口4;含有芯材的超临界入口3与含有壁材的超临界入口4之间还具有管程介质入口5与管程介质出口6;釜体1内固定有上管板7和下管板8,上管板7和下管板8将釜体1由上而下分成脂质体收集腔9、制粒腔10和流体加热腔11;含有芯材的超临界流体入口3处设置有喷嘴12,优选的,喷嘴12可拆卸或更换;喷嘴12向脂质体收集腔9内连接有导流管13,导流管13开口向下延伸至制粒腔10内;制粒腔10内具有管程14,管程14两端开口,且与管程介质入口5和管程介质出口6分别连接;盖板2封闭釜体1向上的开口;上管板7和下管板8均设置有单向阀,含有壁材的超临界流体从流体加热腔11通过下管板8进入制粒腔10,制备完成的脂质体颗粒和超临界流体从制粒腔10通过上管板7进入脂质体收集腔9。

[0029] 进一步的,釜体1的制粒腔10内还具有折流板,折流板包括上折流板15和下折流板16,上折流板15与上管板7固定,下折流板16与下管板8固定。

[0030] 进一步的,管程14与上管板7和下管板8固定连接,本实施例中优选的,所述管程14为单程、上下对折式管束,管束的上端对折端与上管板7焊接或胀接固定,管束的下端对折端与下管板8焊接或胀接固定。

[0031] 其中,喷嘴12的作用为将从含有芯材的超临界流体入口3导入的含有芯材的超临界流体进行制粒。

[0032] 其中,釜体1的脂质体收集腔9位置还具有超临界流体出口17和脂质体出口18,具体的,脂质体出口18位于超临界流体出口17下方;在脂质体出口18与超临界流体出口17之间还包括固定于釜体1内的过滤膜19,具体的,所述过滤膜19为微米级过滤膜,在含有脂质体的超临界流体通过过滤膜19时,过滤膜19将脂质体进行拦截,从而使超临界流体从超临界流体出口17排出,使脂质体从脂质体出口18排出并收集。

[0033] 其中,釜体1底端还具有对加热腔内温度进行控制的控温装置,本实施例优选的,釜体底部包括封头20和包裹于封头外部的封头夹套21,封头夹套21与封头20之间形成密闭的腔体;具体的,封头夹套21上具有可打开或关闭的流体入口22和流体出口23,流体入口22和流体出口23均与腔体连通;优选的,流体入口22高于流体出口23。

[0034] 在上述基础上,首先,釜体1和盖板2之间是密封的,本实施例优选的,将盖板2与釜体1通过卡箍24进行密封;进一步的,为了增加盖板2与釜体1之间的密封度,盖板2向釜体1内的凸出部分与釜体内壁之间还具有O型圈25;

[0035] 其中,含有芯材的超临界流体本身为高压状态,当含有芯材的超临界流体通过喷嘴12以及导流管13进入制粒腔10后,会在高压作用下产生瞬间的冲击波,并出现不规则的乱流,甚至会在一定的空间内形成涡流;因此导流管13的向下开口端还设置有导流管夹套26,含有芯材的超临界流体经过导流管夹套26时,扩大了粒子的逃逸空间,粒子分散更均匀,不会导致堵塞。

[0036] 具体的,参见图2,导流管夹套26还包括连接螺丝261、合金壁262、气流漩涡块263和气流导向壁264;导流管夹套26与导流管13向下的开口端通过连接螺丝261固定;具体的,当含有芯材的超临界流体通过喷嘴12以及导流管13到达导流管夹套26后,含有芯材的超临界流体首先经过导流管夹套26内的合金壁262,合金壁262位于导流管夹套26内部的顶端,合金壁262作为扩大气流直径的瞬间冲击波承压壁;之后,含有芯材的超临界流体经过导流

管夹套26内的气流漩涡块263,气流漩涡块263设置在合金壁262的下方,并且,气流漩涡块263具有向导流管夹套26内部的凸起,含有芯材的超临界二氧化碳流体通过气流漩涡块263时,气流漩涡块对含有芯材的超临界二氧化碳流体进行部分拦截,破坏了高压状态下的流体结构,从而破除了高压流体夹带粒子形成的漩涡;接着,含有芯材的超临界流体经过导流管夹套26内的气流导向壁264,气流导向壁264设置于气流漩涡块263下方,气流导向壁264内壁为光滑曲面,气流导向壁264迫使含有芯材的超临界流体在制粒腔10内进行向下运动。

[0037] 进一步的,釜体1内还包括固定杆27,固定杆27的上端连接上折流板15,并固定于上管板7,固定杆27的下端连接下折流板16,并固定于下管板8;折流板为弓形折流板,制粒腔10内的高压流体通过弓形折流板可进行上下循环运动,达到流化床效果。

[0038] 在上述基础上,本申请实施例提供的超临界流化床制备脂质体药物装置工作原理如下:

[0039] 将一定温度的流体从管程介质入口5通入管程14内,此时,管程14达到与流体同样的温度,受管程14温度的影响,管程14与釜体1内壁形成的壳程温度逐渐趋于管程14温度,并最终达到与管程14相同的温度。

[0040] 将预定温度的流体通过封头夹套21上的流体入口22导入封头20与封头夹套21之间的腔体内,例如,将高温蒸汽导入封头20与封头夹套21之间的腔体内,受封头20与封头夹套21之间腔体温度的影响,釜体1底部流体加热腔11内温度达到预定温度,并且使釜体1底部的流体加热腔11内温度高于釜体1制粒腔10内温度。

[0041] 其中,超临界流体介质包括二氧化碳(CO₂)、氮气(N₂)、氧化二氮(N₂O)、乙烯(C₂H₄)、三氟甲烷(CHF₃)等,本实施例中,将二氧化碳优选作为超临界流体介质。

[0042] 将含有芯材的超临界二氧化碳流体注入含有芯材的超临界流体入口3,含有芯材的超临界流体经过与含有芯材的超临界流体入口3连接的喷嘴12粒制后,沿导流管13进入导流管夹套26,然后进入釜体1内的制粒腔10。

[0043] 将含有壁材溶液的超临界流体注入含有壁材的超临界流体入口4,含有壁材溶液的超临界流体进入釜体1底部的流体加热腔11内,之后,通过下管板8进入釜体1内的制粒腔10,与含有芯材溶液的超临界二氧化碳混合。

[0044] 其中,含有芯材的超临界二氧化碳流体依次通过含有芯材的超临界流体入口3、喷嘴12、导流管13以及导流管夹套26后进入达到一定温度制粒腔10,确保含有芯材的超临界二氧化碳流体从喷嘴12喷出的瞬间不会因温度的骤然降低而导致芯材颗粒的团聚;进一步的,经过喷嘴12粒制后的含有芯材的超临界二氧化碳流体在导流管夹套26的作用下粒子分散均匀并且规则的向下运动。

[0045] 其中,含有壁材的超临界二氧化碳流体,如,卵磷脂与超临界二氧化碳的混合溶液,受釜体1底端流体加热腔11内高温影响,卵磷脂析出,且卵磷脂随超临界二氧化碳流体通过下管板8进入釜体1的制粒腔10,进一步的,超临界二氧化碳与卵磷脂的混合溶液流体由下至上运动,与由上至下运动的芯材颗粒相遇形成稳定的包埋脂质体双分子结构;由于溶解有壁材溶液的超临界二氧化碳的温度高于溶解有芯材溶液的超临界二氧化碳的温度,因此可以增强壁材和芯材颗粒的对流速度,进而使得壁材和芯材悬浮颗粒混合充分,提高了包埋效果和包埋率,并且在折流板的作用下,壁材粒子和芯材粒子均在制粒腔内高循环运动,从而降低了芯材颗粒与壁材重复接触的机会,进而避免了芯材悬浮颗粒被多次包埋。

[0046] 通过对反应前后二氧化碳流体的温度变化确定脂质体制备完成,打开釜体1脂质体收集腔9位置的超临界流体出口17和脂质体出口18,制粒腔10内制备完成的脂质体和二氧化碳流体通过上管板7进入脂质体收集腔9,并在超临界二氧化碳的高压状态下持续上升,通过微米级过滤膜19时,过滤膜19将制备完成的脂质体颗粒进行拦截,超临界二氧化碳继续上升从超临界流体出口17排出,脂质体颗粒从脂质体出口18排出,完成脂质体颗粒的收集。

[0047] 对于本领域技术人员而言,显然本发明不限于上述示范性实施例的细节,而且在不背离本发明的精神或基本特征的情况下,能够以其他的具体形式实现本发明。因此,无论从哪一点来看,均应将实施例看作是示范性的,而且是非限制性的,本发明的范围由所附权利要求而不是上述说明限定,因此旨在将落在权利要求的等同要件的含义和范围内的所有变化囊括在本发明内。不应将权利要求中的任何附图标记视为限制所涉及的权利要求。

[0048] 此外,应当理解,虽然本说明书按照实施方式加以描述,但并非每个实施方式仅包含一个独立的技术方案,说明书的这种叙述方式仅仅是为清楚起见,本领域技术人员应当将说明书作为一个整体,各实施例中的技术方案也可以经适当组合,形成本领域技术人员可以理解的其他实施方式。

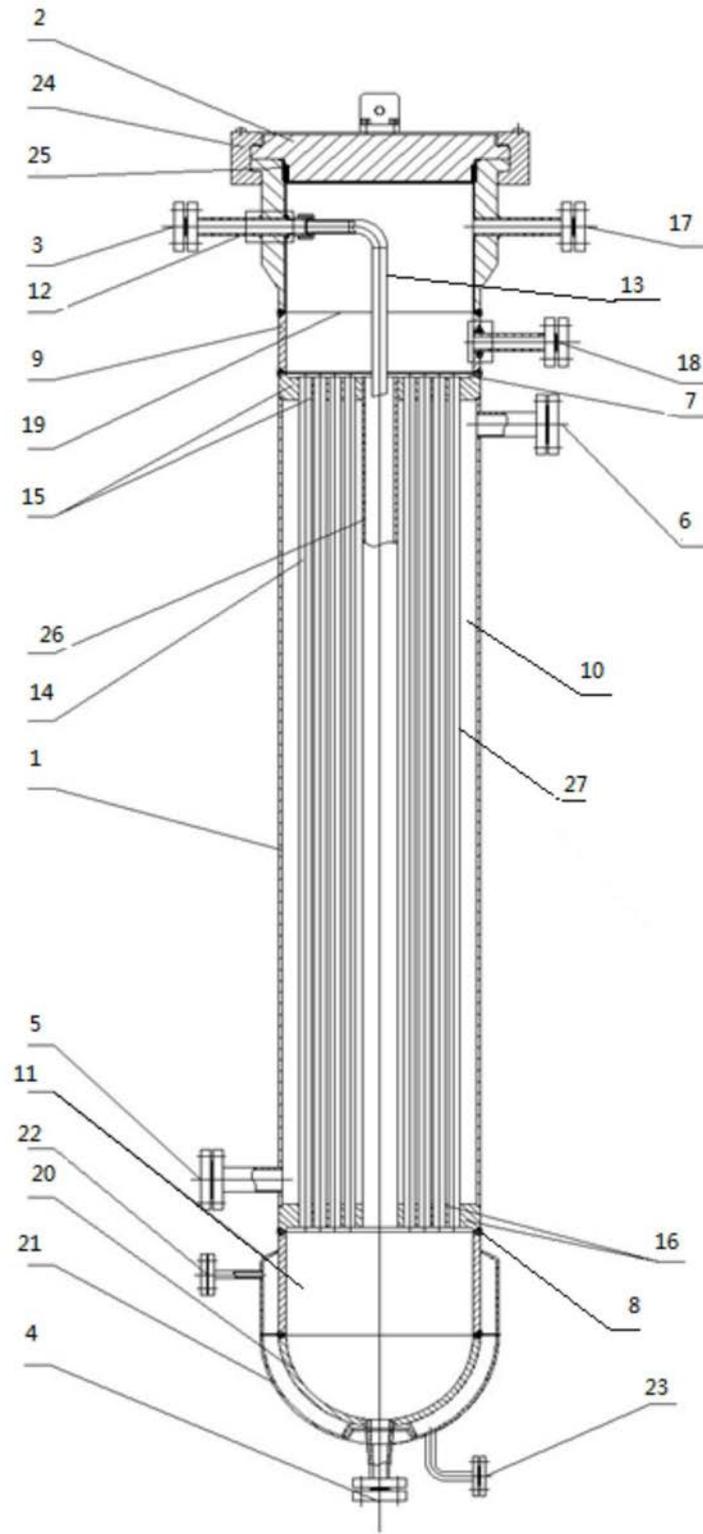


图1

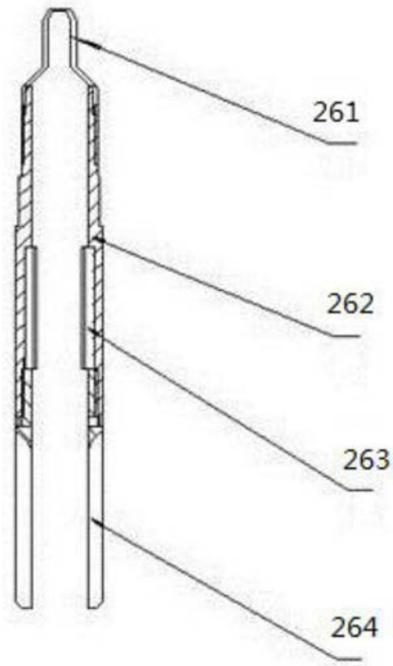


图2