



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107088374 A

(43)申请公布日 2017.08.25

(21)申请号 201710107401.0

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2011.04.08

B01F 7/16(2006.01)

B01F 13/10(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 9/16(2006.01)

61/330,104 2010.04.30 US

61/355,448 2010.06.16 US

(62)分案原申请数据

201180021836.4 2011.04.08

(71)申请人 HRD有限公司

地址 美国德克萨斯州

(72)发明人 阿巴斯·哈桑 阿齐兹·哈桑

雷福德·G·安东尼

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 杨青 穆德骏

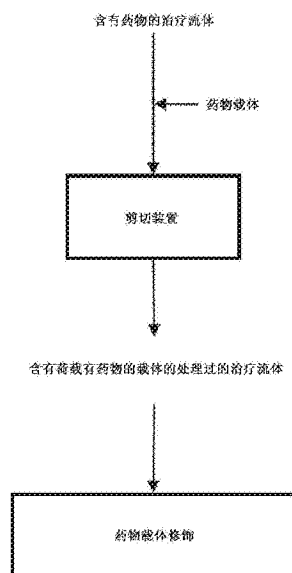
权利要求书1页 说明书16页 附图6页

(54)发明名称

药物递送中的高剪切力应用

(57)摘要

本发明涉及药物递送中的高剪切力应用。更具体而言,本发明公开了利用高剪切力制备用于直接施用于患者的处理过的治疗流体的方法和系统,所述方法包括(1)使含有药物的治疗流体经受高剪切力;以及(2)获得处理过的治疗流体,其中所述处理过的治疗流体含有纳米大小的药物。所述方法还包括使药物载体和含有药物的治疗流体经受高剪切力,从而获得含有荷载有药物的药物载体的处理过的治疗流体。在一种实施方式中,所述方法还包括用靶向部分修饰荷载有药物的药物载体以获得修饰的荷载有药物的药物载体。



1. 一种制备用于直接施用于患者的处理过的治疗流体的方法,其包括:
使治疗流体在包含转子和定子的高剪切装置中在大于 $20,000\text{s}^{-1}$ 的剪切速率下经受高剪切力,所述转子和定子具有周向间隔开的齿;以及
获得处理过的治疗流体,
其中所述治疗流体含有治疗气体,并且所述处理过的治疗流体含有纳米大小的治疗气体或所述治疗气体的自由基。
2. 权利要求1的方法,其中所述治疗气体选自臭氧、含硫气体、一氧化碳、氧气和氢气。
3. 权利要求2的方法,其中所述治疗气体是含硫气体或臭氧。
4. 权利要求1至3任一项的方法,其中当被施用于患者时,纳米大小的治疗气体具有改善的功效。
5. 权利要求1至3任一项的方法,其中所述定子与所述转子之间的剪切间隔宽度在 0.0254mm 至 3.175mm 的范围内。
6. 权利要求1至5任一项的方法,其中使治疗流体在高剪切装置中经受高剪切力产生平均气泡尺寸为 $0.1\mu\text{m}$ 至 $1.0\mu\text{m}$,优选平均气泡尺寸小于 400nm 或小于 100nm 的分散体。
7. 权利要求1至6任一项的方法,其还包括使药物载体和含有治疗气体的治疗流体经受高剪切力,从而获得含有荷载有治疗气体的药物载体的处理过的治疗流体。
8. 权利要求7的方法,其还包括用靶向部分修饰荷载有治疗气体的药物载体以获得修饰的荷载有治疗气体的药物载体。
9. 通过权利要求1至8任一项的方法所产生的处理过的治疗流体。
10. 权利要求9的处理过的治疗流体在制备用于治疗癌症或脑疾病的药物中的应用。

药物递送中的高剪切力应用

[0001] 本申请为国际申请日2011年4月8日、国际申请号PCT/US2011/031727于2012年10月30日进入中国国家阶段、申请号201180021836.4、发明名称“药物递送中的高剪切力应用”的分案申请。

技术领域

[0002] 总体上,本发明涉及药物递送。更具体地,本发明涉及利用剪切装置以将适当的剪切应力施加于用于药物递送的治疗流体。

背景技术

[0003] 药物递送是在人或动物中施用药物化合物以达到治疗效果的方法或过程。不同的递送机制可以改变药物释放曲线、吸收、分布和消除,有利于提高产品的功效和安全性以及患者方便性和依从性。最常见的递送方法包括优选的非侵入性的口服途径(经口)、局部途径(皮肤)、跨粘膜途径(鼻、颊/舌下、阴道、眼部和直肠)、和吸入途径。注射或输注被用于递送药物例如肽、蛋白质、抗体、疫苗和基于基因的药物,因为这种药物通常易受酶降解或由于其分子大小和电荷而不能被有效地吸收进入全身循环以提供治疗功效。例如,许多免疫接种是基于递送蛋白质药物,并往往通过注射来完成。

[0004] 靶向药物递送或靶向递送是在药物递送中已引起巨大关注的领域之一。其基本概念是开发使得药物只在身体的特定靶区域(例如,在癌组织中)具有活性的递送机制。缓释制剂是另一个领域,其中的药物以受控的方式经一段时间从制剂释放。缓释制剂往往包括使用脂质体、可生物降解的微球、和药物-聚合物轭合物。

[0005] 药物递送仍然是工业、医药、科学和技术中最复杂、有趣、并令人兴奋的研究领域之一。因此,对于开发新的方法和系统以在各个方面改善药物递送,存在着持续不断的需要和兴趣。

发明内容

[0006] 在实施方式中,公开了一种方法。所述方法包括(1)使含有药物的治疗流体经受高剪切力;以及(2)获得处理过的治疗流体,其中所述处理过的治疗流体含有纳米大小的药物。在各种实施方式中,所述药物是固体、液体、气体、溶液、凝胶、乳液、粉末、或其组合的形式。在一些实施方式中,所述方法还包括控制治疗流体经受高剪切力的剪切速率。在一些实施方式中,所述方法还包括控制治疗流体经受高剪切力的时间长度。在一些实施方式中,纳米大小的药物当被施用于患者时具有改善的功效。在一些实施方式中,使含有药物的治疗流体经受高剪切力包括产生药物的自由基。

[0007] 在实施方式中,描述了一种方法。所述方法包括(1)使药物载体和含有药物的治疗流体经受高剪切力;以及(2)获得处理过的治疗流体,其中所述处理过的治疗流体含有荷载有药物的药物载体。在一些实施方式中,所述方法还包括将处理过的治疗流体施用于患者。在一些实施方式中,使药物载体和含有药物的治疗流体经受高剪切力产生药物载体与药物

之间的相互作用或增强药物载体与药物之间的相互作用。在一些实施方式中,使药物载体和含有药物的治疗流体经受高剪切力提高药物载体对药物的荷载能力。

[0008] 在实施方式中,公开了一种方法。所述方法包括(1)向药物载体和含有药物的治疗流体施加高剪切力;(2)获得处理过的治疗流体,其中所述处理过的治疗流体含有荷载有药物的载体;以及(3)用靶向部分修饰荷载有药物的载体以获得修饰的荷载有药物的载体。在一些实施方式中,所述方法还包括浓缩处理过的治疗流体,所述处理过的治疗流体含有荷载有药物的载体。在一些实施方式中,所述方法还包括从处理过的治疗流体纯化荷载有药物的载体。在一些实施方式中,所述方法还包括将修饰的荷载有药物的载体施用于患者。在某些情况下,使用修饰的荷载有药物的载体治疗癌症患者。

[0009] 在实施方式中,描述了一种系统。所述系统包括(1)高剪切装置;以及(2)泵,其被构造成控制流体通过高剪切装置的流速和停留时间。在各种实施方式中,所述系统的流体通道是无菌的。在一些实施方式中,所述系统还包括至少一个被构造成控制高剪切装置的温度控制单元。在一些实施方式中,所述系统还包括至少一个与高剪切装置流体连通的储存容器。在一些实施方式中,所述系统还包括至少一个被构造用于将流体静脉内施用于患者的装置。

[0010] 上面已相当广泛地概括了本发明的特征和技术优点,以便可以更好地理解下面对本发明的详细描述。本发明的其他特征和优点将被描述在后文中,其形成了本发明权利要求书的主题。本领域技术人员应该认识到,所公开的概念和具体实施方式可以作为基础,容易被用来修改或设计用于执行本发明相同目的的其他结构。本领域技术人员还应该认识到,这样的等同构造不背离如权利要求书所述的本发明的精神和范围。

附图说明

[0011] 为了更详细地描述本发明的优选实施方式,现在将参考附图,其中:

[0012] 图1A是一级剪切装置的纵向截面视图。

[0013] 图1B是三级剪切装置的纵向截面视图。

[0014] 图2A示出了将剪切装置用于药物递送的方法。

[0015] 图2B是展示将剪切应力应用于药物递送的过程流程图。

[0016] 图3A示出了将剪切装置与药物载体联合用于药物递送的方法。

[0017] 图3B是展示将剪切应力与药物载体联合应用于药物递送的过程流程图。

[0018] 图4A示出了将剪切装置与药物载体和药物载体修饰联合用于药物递送的方法。

[0019] 符号和术语

[0020] 在本文中使用时,术语“治疗流体”是指含有至少一种具有治疗效果的物质(即药物)的分散体。这些物质的一些实例是神经药物、消炎药、抗癌药、抗生素、治疗气体(例如臭氧、含硫气体、一氧化碳、氧气、氢气)、病毒载体、基因、蛋白质、聚合物、脂质体、有机粒子、无机粒子(例如矿物质)。这样的物质/药物可以是气体、液体、凝胶或固体。

[0021] 在本文中使用时,术语“分散体”是指含有容易或不容易混合并溶解在一起的至少两种可区分的物质(或“相”)的液化混合物。在本文中使用时,“分散体”包含“连续”相(或“基质”),所述连续相在其中容纳有其他相或物质的不连续液滴、气泡和/或粒子。因此,术语分散体可以指:包含悬浮在液体连续相中的气泡的泡沫;其中第一液体的液滴被分散于

连续相中各处的乳液,所述连续相包含与第一液体混溶或不混溶的第二液体;以及其中各处分布有固体粒子的连续液相。在本文中使用时,术语“分散体”涵盖了其中各处分布有气泡的连续液相;其中各处分布有固体粒子的连续液相;其中各处分布有溶于或不溶于连续相的第二液体的液滴的第一液体的连续相;以及其中各处分布有固体粒子、混溶/不混溶液滴、和气泡中的任一种或其组合的液相。因此,根据被选择用于组合的材料的性质,分散体在某些情况下可以作为均匀混合物(例如液/液相)存在,或作为非均匀混合物(例如气/液、固/液或气/固/液)存在。

[0022] 某些术语在整个说明书和权利要求书中用于指称特定的系统组件。本文不打算在名称不同而不是功能不同的组件之间进行区分。

[0023] 在下面的说明书和权利要求书中,术语“包括”和“包含”以开放性方式使用,因此应被解释为表示“包括但不限于……”。

具体实施方式

[0024] 剪切装置

[0025] 剪切装置是利用一个或多个包含转子/定子组合的发生器的机械装置,每个转子/定子组合在定子与转子之间具有间隔。每个发生器组中的转子与定子之间的间隔可以是固定的,或者可以是可调的。剪切装置被构造成使得能够在流过高剪切装置的混合物中产生亚微米和微米大小的气泡或纳米大小的粒子。高剪切装置包含外壳或壳体,以便可以控制混合物的压力和温度。

[0026] 根据混合/分散能力,高剪切混合装置通常被分为三种一般类型。混合是减小流体中的粒子或非均相物质的尺寸的过程。对混合程度或充分性的一种度量是混合装置产生的用于破坏流体粒子的每单位体积的能量密度。所述类型根据递送的能量密度进行区分。三类具有足够的能量密度来始终如一地产生粒径在亚微米至50微米范围内的混合物或乳液的工业混合器,包括均化阀系统、胶体磨和高速混合器。在被称为均化阀系统的第一类高能装置中,将待处理的流体在非常高的压力下泵过狭缝阀,进入压力较低的环境中。跨阀压力梯度以及所产生的涡流和气蚀起到破坏流体中的任何粒子的作用。这些阀系统最常用于牛奶的均化中,并能够产生亚微米至约1微米范围的平均粒径。

[0027] 在能量密度谱的相反一端的是被称为低能装置的第三类装置。这些系统通常具有在待处理流体的贮存器中以高速转动的桨或流体转子,所述待处理流体在许多更常见的应用中是食品。这些低能系统通常用于在被处理的流体中可以接受大于20微米的平均粒径的情形中。

[0028] 从被递送到流体的混合能量密度的角度来说,介于低能装置与均化阀系统之间的是被分类为中能装置的胶体磨和其它高速转子-定子装置。典型的胶体磨构造包括圆锥形或圆盘形的转子,所述转子与互补的、液体冷却的定子被紧密控制的转子-定子间隔隔开,该间隔通常在0.0254mm至10.16mm(0.001-0.40英寸)之间。转子通常由电动马达通过直接驱动或皮带机制来驱动。当转子以高速旋转时,它将流体泵到转子的外表面与定子的内表面之间,并且,在间隔中产生的剪切力对流体进行处理。许多胶体磨在适当调整时能够在被处理的流体中产生0.1-25微米的平均粒径。这些能力使得胶体磨适合于各种不同的应用,包括胶体和油/水基乳液的处理,例如化妆品、蛋黄酱、或硅酮/银汞合金的形成直至屋面沥

青的混合所需的处理。

[0029] 尖端速度是每单位时间转子的尖端所经过的圆周距离。因此，尖端速度是转子直径和旋转频率的函数。尖端速度(单位为例如米/分钟)可以通过用转子尖端所经过的圆周距离 $2\pi R$ 乘以旋转频率(例如转/分钟, rpm)来计算,其中R是转子的半径(例如米)。例如,胶体磨可以具有超过22.9m/s (4500ft/min)的尖端速度,并且可以超过40m/s (7900ft/min)。出于本公开的目的,术语“高剪切”是指尖端速度能够超过5.1m/s (1000ft/min)并需要外部机械驱动力装置来将能量驱使到待处理的进料流中的机械转子定子装置(例如胶体磨或转子-定子分散器)。例如,在剪切装置中,超过22.9m/s (4500ft/min)的尖端速度是可以实现的,并可以超过40m/s (7900ft/min)。在一些实施方式中,剪切装置能够以至少22.9m/s (4500ft/min)的尖端速度递送至少300L/h。功率消耗将根据运转的粘度、温度和压力而变化。剪切装置将高尖端速度与非常小的剪切间隔相组合,在所处理的材料上产生明显的剪切力。剪切力的量将取决于流体的粘度。因此,在高剪切装置运转期间,在转子的尖端处产生压力和温度升高的局部区域。在某些情况下,局部升高的压力为约1034.2MPa (150,000psi)。在某些情况下,局部升高的温度为约500℃。在某些情况下,这些局部升高的压力和温度可以持续数纳秒或皮秒。

[0030] 不希望受到具体理论的限制,据信,高剪切混合的水平或程度足以产生局部非理想条件。据信,局部非理想条件发生在高剪切装置内,导致温度和压力增加,其中最显著的增加被认为是局部压力的增加。高剪切装置中压力和温度的增加是瞬间的和局部的,一旦离开高剪切装置后,迅速恢复到主体或平均系统条件。在某些情况下,高剪切混合装置诱导足够强度的气蚀,将一种或多种进料流组分解离成自由基,其可以加剧相互作用(例如化学反应)或使相互作用在比原本可能需要的严格程度更低的条件下发生。气蚀也可以通过产生局部涡流和液体微循环(声流)来增加运输过程的速率。Gogate等《气蚀:新兴的技术》(“Cavitation: A technology on the horizon,”) Current Science 91 (No.1):35-46 (2006)提供了关于将气蚀现象应用于化学/物理学加工应用的概述。

[0031] 输入到流体中的能量的近似值(kW/L/min)可以通过测量马达能量(kW)和流体输出(L/min)来估算。正如上面提到的,尖端速度是与一个或多个旋转元件的末端相关的速度(ft/min或m/s),所述旋转元件产生被施加到进料流组分的机械力。在实施方式中,剪切装置的能量消耗大于1000W/m³。在实施方式中,剪切装置的能量消耗在约3000W/m³至约7500W/m³的范围内。

[0032] 剪切速率是尖端速度除以剪切间隔宽度(转子与定子之间的最小间隙)。在剪切装置中产生的剪切速率可以大于20,000s⁻¹。在一些实施方式中,剪切速率为至少40,000s⁻¹。在一些实施方式中,剪切速率为至少100,000s⁻¹。在一些实施方式中,剪切速率为至少500,000s⁻¹。在一些实施方式中,剪切速率为至少1,000,000s⁻¹。在一些实施方式中,剪切速率为至少1,600,000s⁻¹。在实施方式中,由剪切装置产生的剪切速率在20,000s⁻¹至100,000s⁻¹的范围内。例如,在一个应用中,转子尖端速度为约40m/s (7900ft/min),剪切间隔宽度为0.0254mm (0.001英寸),产生的剪切速率为1,600,000s⁻¹。在另一个应用中,转子尖端速度为约22.9m/s (4500ft/min),剪切间隔宽度为0.0254mm (0.001英寸),产生的剪切速率为约901,600s⁻¹。在一些实施方式中,剪切装置包含胶体磨。适合的胶体磨由例如IKA®Works, Inc. Wilmington, NC和APV North America, Inc. Wilmington, MA制造。在某些情况下,剪切

装置包含 IKA®Works, Inc. 的 Dispax Reactor®。

[0033] 高剪切装置包含至少一个旋转元件,所述旋转元件产生的机械力被施加到穿过其中的料流。高剪切装置包含由间隔隔开的至少一个定子和至少一个转子。例如,转子可以是圆锥形或圆盘形的,并可以与形状互补的定子分隔开。在实施方式中,转子和定子两者都包含多个周边间隔的齿。在一些实施方式中,定子是可调的,以在每个发生器(转子/定子组)的转子与定子之间获得所需的剪切间隔。转子和/或定子的齿之间的沟槽可以在交替级中交替方向,以增加涡流。每个发生器可以由被构造用于提供必需的旋转的任何适合的驱动系统来驱动。

[0034] 在一些实施方式中,定子与转子之间的最小间隙(剪切间隔宽度)在约0.0254mm(0.001英寸)至约3.175mm(0.125英寸)的范围内。在某些实施方式中,定子与转子之间的最小间隙(剪切间隔宽度)为约1.52mm(0.060英寸)。在某些构造中,转子与定子之间的最小间隙(剪切间隔)为至少1.78mm(0.07英寸)。由高剪切装置产生的剪切速率可以随着沿流动路径的纵向位置而变。在一些实施方式中,转子被设置成以与转子直径和所需的尖端速度相称的速度旋转。在一些实施方式中,高剪切装置在定子与转子之间具有固定的间隙(剪切间隔宽度)。或者,高剪切装置具有可调的间隙(剪切间隔宽度)。

[0035] 在一些实施方式中,剪切装置包含单级分散室(即单个转子/定子组合,单个发生器)。在一些实施方式中,剪切装置是多级内联分散器,并包含多个发生器。在一些实施方式中,剪切装置包含至少两个发生器。在其他实施方式中,剪切装置包含至少3个高剪切发生器。在一些实施方式中,剪切装置是多级混合器,其中剪切速率(正如上面提到的,剪切速率随尖端速度成正比变化,并随转子/定子间隔宽度成反比变化)随着沿流动路径的纵向位置而变,正如在下文中进一步描述的。

[0036] 在一些实施方式中,剪切装置的每一级具有可互换的混合工具,提供了灵活性。例如, IKA®Works, Inc. Wilmington, NC 和 APV North America, Inc. Wilmington, MA 的 DR 2000/4 Dispax Reactor® 包含三级分散模块。该模块可以包含多达三个转子/定子组合(发生器),每一级提供有细、中等、粗和超细的选择。这使得产生的分散体具有所需气泡尺寸和粒子尺寸的狭窄分布。在一些实施方式中,每一级使用超细发生器运转。在一些实施方式中,至少一个发生器组具有大于约5.0mm(0.20英寸)的转子/定子最小间隙(剪切间隔宽度)。在可选实施方式中,至少一个发生器组具有大于约1.78mm(0.07英寸)的最小转子/定子间隙。

[0037] 图1A给出了合适的剪切装置200的纵向截面。图1A的剪切装置200是包含转子222和定子227的组合220的分散装置。转子-定子组合可以被称为发生器220或级,对此没有限制。转子222和定子227沿驱动轴250装配。

[0038] 对于发生器220来说,输入250旋转式驱动转子222,使其如箭头265所示绕轴260旋转。旋转方向可与箭头265所示的方向相反(例如,绕着旋转轴260顺时针或逆时针)。定子227可固定地连接到剪切装置200的壁255。发生器220具有剪切间隔宽度,所述剪切间隔宽度是转子与定子之间的最小距离。在图1A的实施方式中,发生器220包含剪切间隔225。

[0039] 发生器220可包含粗、中等、细和超细的特征。转子222和定子227可为齿状设计。发生器220可包含两组或更多组转子-定子齿。在实施方式中,转子222包含围绕转子的外周周向间隔开的转子齿。在实施方式中,定子227包括围绕定子的外周周向间隔开的定子齿。

[0040] 剪切装置200被构造用于在入口205处接收流体混合物。将进入入口205的流体混合物连续地泵送通过发生器220,从而形成产物分散体。产物分散体经由出口210离开剪切装置200。发生器220的转子222以相对于固定的定子227的速度旋转,提供了可调的剪切速率。转子的旋转将流体例如进入入口205的流体混合物向外泵送通过剪切间隔(并且,如果存在的话,泵送通过转子齿之间的空间以及定子齿之间的空间),产生局部的剪切条件。作用在流体流经的剪切间隔225(以及如果存在的话,在转子齿与定子齿之间的间隔)中的流体上的剪切力对流体进行处理并产生产物分散体。产物分散体经由剪切出口210离开剪切装置200。

[0041] 在某些情况下,剪切装置200包含 IKA® Works, Inc. Wilmington, NC 的 ULTRA-TURRAX®。有几种型号可用,它们具有可变的尺寸、体积容量、流速、尖端速度、入口/出口连接、马力、输出转速以及可运转温度范围。例如,T10基础 ULTRA-TURRAX® 均化器提供了速度范围为8000-30000min⁻¹的对速度的无级控制以及可调的分散元件。

[0042] 在某些实施方式中,可以采用多于一级或多于一个的转子-定子组合。例如,将两级或三级的转子-定子组合沿着同一驱动轴串联连接,以使得能够灵活地提供可变的剪切应力。流体混合物穿过不同级的转子-定子组合以被连续处理,直到形成所需的分散体产物。可调的运转参数的实例有转子尺寸、定子尺寸、剪切间隔、转子速度、尖端速度、剪切速率、流速、停留时间。

[0043] 图1B给出了三级剪切装置200的纵向截面,其包含三级或三个转子-定子组合220、230、和240作为分散装置。转子-定子组合可以被称为发生器220、230、240或级,对此没有限制。三个转子/定子组或发生器220、230、和240沿着驱动轴250串联排列。

[0044] 第一发生器220包含转子222和定子227。第二发生器230包含转子223和定子228。第三发生器240包含转子224和定子229。对于每个发生器来说,输入250旋转式驱动转子,使其如箭头265所示绕轴260旋转。旋转方向可与箭头265所示的方向相反(例如,绕着旋转轴260顺时针或逆时针)。定子227、228、和229可固定地连接到高剪切装置200的壁255。

[0045] 正如上文中提到的,每个发生器具有剪切间隔宽度,所述剪切间隔宽度是转子与定子之间的最小距离。在图1B的实施方式中,第一发生器220包含第一剪切间隔225;第二发生器230包含第二剪切间隔235;第三发生器240包含第三剪切间隔245。在实施方式中,剪切间隔225、235、245的宽度在约0.025mm至约10.0mm的范围内。或者,方法包含利用其中间隔225、235、245的宽度在约0.5mm至约2.5mm范围内的高剪切装置200。在某些情况下,剪切间隔宽度被维持在约1.5mm。或者,发生器220、230、240的剪切间隔225、235、245的宽度不相同。在某些情况下,第一发生器220的剪切间隔225的宽度大于第二发生器230的剪切间隔235的宽度,而第二发生器230的剪切间隔235的宽度又大于第三发生器240的剪切间隔245的宽度。正如上面提到的,每一级的发生器是可互换的,提供了灵活性。高剪切装置200可以被构造使得剪切速率将沿着流动方向260纵向逐步增加。

[0046] 发生器220、230和240可包含粗、中等、细和超细的特征。转子222、223和224以及定子227、228和229可以是齿状设计。每个发生器可以包含两组或更多组转子-定子齿。在实施方式中,转子222、223和224包含围绕每个转子的外周周向间隔开的大于10个的转子齿。在实施方式中,定子227、228和229包含围绕每个定子的外周周向间隔开的大于10个的定子齿。在实施方式中,转子的内径为约12cm。在实施方式中,转子的直径为约6cm。在实施方式

中,定子的外径为约15cm。在实施方式中,定子的直径为约6.4cm。在一些实施方式中,转子直径为60mm,定子直径为64mm,提供了约4mm的间隙。在某些实施方式中,三级中的每一级使用超细发生器运转,所述发生器包含在约0.025mm和约4mm之间的剪切间隔。对于其中要将固体粒子运送通过高剪切装置40的应用来说,可以选择适合的剪切间隔宽度(转子与定子之间的最小间隙),用于适当减小粒子尺寸并增加粒子表面积。在实施方式中,这对于通过剪切和分散粒子来增加固体药物的表面积可能是有利的。

[0047] 高剪切装置200被构造用于在入口205处接收进料流。将进入入口205的进料流连续地泵送通过发生器220、230、然后是240,从而形成分散体。分散体经由出口210离开高剪切装置200。每个发生器的转子222、223、224相对于固定的定子227、228、229以高速旋转,提供了高剪切速率。转子的旋转将流体例如进入入口205的进料流向泵出通过剪切间隔(并且,如果存在的话,泵送通过转子齿之间的空间以及定子齿之间的空间),产生局部的高剪切条件。作用在流体流经的剪切间隔225、235和245(以及如果存在的话,在转子齿与定子齿之间的间隔)中的流体上的高剪切力对流体进行处理并产生分散体。产物分散体经由高剪切出口210离开高剪切装置200。

[0048] 产生的分散体具有小于约5 μm 的平均气泡尺寸。在实施方式中,剪切装置200产生平均气泡尺寸小于约1.5 μm 的分散体。在实施方式中,剪切装置200产生平均气泡尺寸小于1 μm 的分散体;优选地,气泡的直径为亚微米。在某些情况下,平均气泡尺寸为约0.1 μm 至约1.0 μm 。在实施方式中,剪切装置200产生平均气泡尺寸小于400nm的分散体。在实施方式中,剪切装置200产生平均气泡尺寸小于100nm的分散体。剪切装置200产生的分散体包含能够在大气压下保持分散至少约15分钟的分散的气泡。

[0049] 在某些情况下,高剪切装置200包含IKA®Works, Inc. Wilmington, NC和APV North America, Inc. Wilmington, MA的Dispax Reactor®。有几种型号可用,它们具有各种不同的入口/出口连接、马力、尖端速度、输出转速和流速。高剪切装置的选择将取决于处理量要求以及离开高剪切装置200的出口210的分散体中所需的粒子或气泡尺寸。例如, IKA®DR 2000/4型号包含皮带驱动、4M发生器、PTFE密封圈、入口法兰25.4mm(1英寸)卫生级卡箍、出口法兰19mm(3/4英寸)卫生级卡箍、2HP功率、输出速度7900rpm、流量(水)约300-700L/h(取决于发生器)、尖端速度9.4-41m/s(1850ft/min至8070ft/min)。

[0050] 剪切在药物递送中的应用

[0051] 在实施方式中,剪切的应用包括使含有药物的治疗流体通过如本文所述的剪切装置,其中所述药物被处理成其纳米大小的等同物,如由图2A所示。在本文中使用时,“纳米大小”是指亚纳米至1000纳米的大小范围。在实施方式中,剪切的应用包括使含有药物的治疗流体和药物载体通过剪切装置,其中在剪切过程后,药物载体荷载有药物,如由图3A所示。在实施方式中,剪切的应用包括使含有药物的治疗流体和药物载体通过剪切装置,其中药物载体荷载有药物;以及修饰的荷载有药物的载体;如由图4A所示。在各种实施方式中,将流体通道灭菌并保持无菌。

[0052] 纳米大小的药物

[0053] 在实施方式中,如由图2A所示,含有药物的治疗流体由剪切装置进行处理。其中所包含的药物经受适当的剪切速率持续一段时间,使得处理过的治疗流体在离开剪切装置后含有药物的纳米大小的等同物。

[0054] 在高剪切装置(HSD)中产生的剪切速率可以大于 $20,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $40,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $100,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $500,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $1,000,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $1,600,000\text{s}^{-1}$ 。在实施方式中,由HSD产生的剪切速率在 $20,000\text{s}^{-1}$ 至 $100,000\text{s}^{-1}$ 的范围内。例如,在一个应用中,转子尖端速度为约 40m/s ($7900\text{ft}/\text{min}$),剪切间隔宽度为 0.0254mm (0.001 英寸),产生的剪切速率为 $1,600,000\text{s}^{-1}$ 。在另一个应用中,转子尖端速度为约 22.9m/s ($4500\text{ft}/\text{min}$),剪切间隔宽度为 0.0254mm (0.001 英寸),产生的剪切速率为约 $901,600\text{s}^{-1}$ 。

[0055] 在一些实施方式中,将处理过的治疗流体通过本领域技术人员已知的任何适合的方式直接施用于患者。在一些其他实施方式中,储存处理过的治疗流体。在一些其他实施方式中,对处理过的治疗流体作进一步处理。

[0056] 对剪切装置、在剪切装置中施加的剪切速率、剪切应力、和停留时间的选择取决于所施用的治疗流体/分散体的量以及所利用的治疗流体的组分的性质。根据手头任务的目的进一步调整运转参数,所述目的规定了对治疗流体的具体要求。例如,将气体和液体分散在连续相中,与分散固体的情形相比,可以发生在较低的速率下和/或持续较短的时间。

[0057] 在一些实施方式中,向治疗流体施加剪切力来治疗疾病,例如癌症和脑疾病。在可选的实施方式中,根据个人兴趣和可用药物的使用,向治疗流体施加剪切力来治疗疾病。

[0058] 参考图2B,将含有药物的治疗流体5输送并储存在具有温度控制单元30的容器20中。或者,利用本领域技术人员已知的任何其他适当方法来实现治疗流体5的产生。温度控制单元30是本领域技术人员已知的任何装置,并有能力将温度维持在 $0-100^{\circ}\text{C}$ 之间,波动为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在一些实施方式中,泵10被包括在内,以控制向容器20的流动。泵10被构造用于连续或半连续运转,并可以是任何适合的泵送装置。容器20被构造成与剪切装置40流体连接(在图1A和1B中的入口205处),其中所述流体连接可以是本领域技术人员已知的任一种。剪切装置40的温度由温度控制单元30维持,其中所述温度控制单元30是本领域技术人员已知的任何装置,并有能力将温度维持在 $0-100^{\circ}\text{C}$ 之间,波动为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。剪切装置40被构造成与容器50流体连通(在图1A和1B中的出口210处),其中所述流体连通可以是本领域技术人员已知的任一种。容器50的温度由温度控制单元30维持,其中所述温度控制单元30是本领域技术人员已知的任何装置,并有能力将温度维持在 $0-100^{\circ}\text{C}$ 之间,波动为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在一些实施方式中,泵45被包括在内,以控制向容器50的流动。泵45被构造用于连续或半连续运转,并可以是任何合适的泵送装置。在某些情况下,通过导管将处理过的治疗流体55静脉内施用于患者。向患者施用处理过的治疗流体55的方法可以是本领域技术人员已知的任一种,例如静脉内注射、静脉内输注、或肌内注射。

[0059] 优点。在一些实施方式中,应用剪切力对产生其中的治疗剂(药物)不混溶于或不溶于连续相的治疗分散体/流体是特别有用的。例如,作为治疗气体的臭氧在磷酸盐缓冲液(PBS)中被分散成纳米或亚纳米级的气泡。当这种分散体被注射或输注到患者内时,臭氧气体在血流中循环并输送到各种器官和组织。由于产生的气泡的尺寸小(纳米、亚纳米大小),臭氧气体有可能克服血脑屏障(BBB)以获得进入大脑,并由此变成治疗有效的。

[0060] 在室温和体温的范围内,许多其他种类的药物在水溶液中具有低溶解度。在与臭氧治疗实例相同的原理,施加剪切应力可以产生这种治疗剂的分散体,使得它们可施用于

患者并增加它们的治疗功效。一些实例是但不限于消炎药(例如布洛芬、对乙酰氨基酚)、抗癌药(多柔比星、紫杉醇、5-氟尿嘧啶)、以及抗HIV药物(例如偶氮二甲酰胺)。当药物在流体中被分散成纳米和亚纳米大小时,它们可以逃脱网状内皮系统(RES)的捕获并经由血液循环到达药物作用靶部位。

[0061] 将药物的细分散与穿过剪切装置相组合使得药物能更好地被吸收进入细胞和组织,从而使药物更加有效并减少了药物对肝脏的副作用。由于肝脏未过滤掉药物,这还减少了所需的药物量。在某些情况下,剪切力的应用通过产生自由基而激活了化疗药物。这些自由基能够破坏癌细胞。因此,剪切力的应用增加了化疗药物的功效。

[0062] 在实施方式中,向含有药物的治疗流体施加剪切力导致不可施用的药物变成可用于施用的(例如疏水性药物、治疗气体),因为这种药物在经受剪切力处理过变成以其纳米大小的等同物良好地分散在流体中并与流体紧密混合。在实施方式中,向含有药物的治疗流体施加剪切力增加了药物的生物利用度。在另一个实施方式中,向含有药物的治疗流体施加剪切力改变了药物的药代动力学和/或药效学。例如,改变药物的吸收、分布、和/或消除来提高药物的有效性和安全性。

[0063] 荷载有药物的载体

[0064] 在实施方式中,如由图3A所示,将含有药物的治疗流体与药物载体一起在剪切装置中进行处理。使药物和药物载体经受适当的剪切速率持续一段时间,使得处理过的治疗流体在离开剪切装置后含有荷载/整合了药物的载体。根据药物和载体的类型,可以通过任何合适的机制(例如化学或物理键合、吸收)将药物荷载/整合到药物载体中。

[0065] 在高剪切装置(HSD)中产生的剪切速率可以大于 $20,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $40,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $100,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $500,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $1,000,000\text{s}^{-1}$ 。在一些实施方式中,剪切速率为至少 $1,600,000\text{s}^{-1}$ 。在实施方式中,由HSD产生的剪切速率在 $20,000\text{s}^{-1}$ 至 $100,000\text{s}^{-1}$ 的范围内。例如,在一个应用中,转子尖端速度为约 40m/s (7900ft/min),剪切间隔宽度为 0.0254mm (0.001 英寸),产生的剪切速率为 $1,600,000\text{s}^{-1}$ 。在另一个应用中,转子尖端速度为约 22.9m/s (4500ft/min),剪切间隔宽度为 0.0254mm (0.001 英寸),产生的剪切速率为约 $901,600\text{s}^{-1}$ 。

[0066] 在一些实施方式中,将处理过的治疗流体通过本领域技术人员已知的任何适合的方式直接施用于患者。在一些其他实施方式中,储存处理过的治疗流体。在一些其他实施方式中,对处理过的治疗流体作进一步处理。

[0067] 对剪切装置、在剪切装置中施加的剪切速率、剪切应力、和停留时间的选择还取决于所利用的治疗流体/分散体的量、药物的类型和量、药物载体的类型和量。

[0068] 药物载体

[0069] 药物载体往往用于(1)增加药物在靶部位的生物利用度;(2)减少药物对正常组织的毒副作用;(3)降低药物在它到达所需作用部位之前的降解。药物载体(或药物递送系统/介质)被设计成通过以下途径来实现上述效果:(1)将药物囊封在内部,从而在它们到达所需作用部位之前向它们提供保护;(2)改变“有效药物”的大小和分子量,从而优化它们的生物分布和药代动力学;以及(3)利用各种靶向方案,从而使对正常/健康组织的副作用最小化。因此,例如,通过使用合适的载体可以施用不溶于血液并且不能达到靶部位的疏水性药

物。这种合适的载体包括小分子、蛋白质、和大的DNA片段。

[0070] 一般来说,药物载体包括在纳米至微米大小范围内的基于聚合物的系统、脂质体和脂质纳米粒子、病毒载体和病毒样粒子、纳米纤维、和无机纳米粒子。

[0071] 基于聚合物的系统

[0072] 聚合物纳米粒子。鉴于聚合物的合成和制备方法、可以被囊封的试剂类型、以及它们的多功能性(例如生物相容性、生物可降解性、表面可修饰性),聚合物作为递送系统提供了极大的灵活性。已被用于构建递送系统的一些天然聚合物是:白蛋白、明胶、藻酸盐、胶原蛋白、和壳聚糖。合成聚合物的一些实例是:聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、它们的共聚物聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)、聚丙烯酸酯、聚己内酯(PCL)、和聚氧化乙烯(PEO)。用于制备聚合物纳米粒子的方法包括水包油单乳化法、水包油包水双重乳化法、乳化溶剂扩散法、自组装法等。通过聚合物/药物性质以及外部条件例如pH、温度、和磁场,可以调制来自聚合物纳米粒子的药物释放曲线。

[0073] 作为多功能递送系统,聚合物纳米粒子的一个典型代表可以在聚合物胶束的情形中看到。胶束核的形成可受不同力(例如疏水性相互作用、静电相互作用)的驱使;胶束壳往往起到生物相容性和空间稳定化的作用;胶束的表面可以被修饰成包括靶向部分(例如肽、抗体)。聚合物纳米粒子的各种各样可调的参数使得它们可以在许多生物医学应用中作为递送系统。一些最重要的应用是癌症化疗、药物递送至脑、和基因递送。

[0074] 树枝状聚合物。树枝状聚合物是高度支化的具有重复单元的大分子。第一个树枝状聚合物是由Vögtle在1978年用“发散法”合成的,接着由其他人例如Tomalia合成。在1990年,Fréchet引进“收敛”法来合成明确确定的树枝状分子结构。从那时起,树枝状聚合物就由于其独特的分子结构而引起了极大的关注。它们的一些突出特征是:(1)高度支化的结构引起多价性,(2)明确限定的分子量和低的多分散指数,(2)可调的核结构和折叠分支产生具有亲水性或疏水性的空腔,以及(3)易被修饰用于所需应用的表面基团。因此,由树枝状聚合物形成的递送系统具有良好受控的大小、形状、密度、极性、反应性、和溶解性。通过被囊封到树枝状聚合物的核中或被化学连接或物理吸附到树枝状聚合物表面上,生物活性剂可以被整合到树枝状聚合物中。

[0075] 在超过50个家族的树枝状聚合物中,聚酰胺-胺型(PAMAM)树枝状聚合物是第一个被合成、表征、和商业化的。PAMAM已被用于整合并递送基因、抗肿瘤药物(例如5-氟尿嘧啶)、消炎药(例如酮洛芬)、和抗疟药(例如蒿甲醚)。

[0076] 纳米凝胶。纳米凝胶是通过交联形成的聚合物粒子的网络,其大小在亚微米范围内。纳米凝胶可以通过两种不同的方法来制备:(1)乳化聚合和(2)预形成的聚物片段的交联。乳化聚合是纳米凝胶制备最常用的方法,但由于该聚合发生在单体、交联剂、和表面活性剂的混合物(通常为乳液)中,最终产物往往是有毒的并且不适合于生物医学应用,除非在合成后进行纯化。

[0077] 使用纳米凝胶作为药物递送系统的优点是它们的高药物荷载能力和它们对外部条件例如温度、pH、离子强度、和溶剂性质的变化可逆地作出响应的能力。温度响应性纳米凝胶主要由聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)及其衍生物构建而成。机制是基于当温度升高到聚合物低临界溶解温度(LCST)时发生的聚合物相分离现象,高于该温度时,纳米凝胶倾向于收缩/塌缩,而低于该温度时,它们是溶胀的。这些纳米凝胶体现了药物在经受温度变

化时的受控释放和缓释。

[0078] 由聚甲基丙烯酸接枝乙二醇 (P (MAA-g-EG)) 制成的PH敏感的纳米凝胶已被用于递送蛋白质。胰岛素已被整合到P (MAA-g-EG) 纳米凝胶中,并通过口服施用进行测试。在类似胃内环境的酸性环境下,凝胶由于形成了分子间复合物,因而不是溶胀的,从而保护胰岛素避免被蛋白酶降解。在碱性和中性环境中如肠中,该分子间复合物解离,导致凝胶快速溶胀并由此导致胰岛素释放。其他实例包括葡萄糖敏感的纳米凝胶、基因递送、和抗肿瘤药的递送。

[0079] 脂质体和脂质纳米粒子

[0080] 脂质体和脂质纳米粒子是球形囊泡,其膜由磷脂双层构成。它们的制备可以采用不同的方法,例如挤出、反相蒸发、基于去垢剂的方法、高压匀化、微乳化法、高速搅拌和/或超声处理、水包油包水双重乳化法、溶剂乳化蒸发/扩散法。

[0081] 脂质体是另一种类型的药物载体。脂质体-细胞的相互作用机制有四种:(1) 吸附,(2) 内吞,(3) 融合,和(4) 脂质交换。脂质体就其大小、结构、组成和修饰而言,具有极大的灵活性。生物活性剂可以被囊封在脂质双层囊泡的水性环境中(例如亲水性药物和DNA)。脂溶性药物可以被溶解在脂质双层中。表面修饰可以防止它们被网状内皮系统(RES) 捕获。归巢肽可以帮助它们为疾病的诊断和治疗主动靶向病理组织。未修饰的脂质体优先被RES摄取,因此它们已被用于囊封具有毒副作用的药物并被动地靶向RES。一个实例是使用抗生素两性霉素B治疗全身性真菌感染。两性霉素B具有广泛的肾毒性,而脂质体两性霉素B(Ambisome)降低了药物在正常剂量下的肾毒性,同时通过被动靶向来治疗肝脏和脾脏。其他应用包括使用脂质体来增强免疫应答(免疫佐剂)、将基因递送到体内的特定细胞、以及将活性剂递送至脑。

[0082] 病毒载体和病毒样粒子

[0083] 另一类递送系统是病毒载体和病毒样粒子,它们被设计成模拟病毒在感染细胞中的行为。病毒能够非常有效地将它们自身的DNA转染到特定的宿主细胞中,并利用宿主细胞的机制来自我复制。这种行为在递送药物或基因中是理想的,但是,因为病毒是致病性的,因此它们必须以修饰的形式使用。重组病毒载体和病毒样粒子(VLP) 是这样的修饰的递送系统。

[0084] 重组病毒载体。重组病毒载体被设计成保留基因转移和表达的效率,但消除了病毒的致病性。病毒的非必需基因(对于它们的复制阶段而言)被目的外源基因取代,使得它们失去了固有的对宿主的病毒感染。但是,修饰的病毒仍然能将目的外源基因转染到所需的细胞类型,并诱导基因在宿主中表达。

[0085] 有许多不同类型的重组病毒载体,例如腺病毒载体、逆转录病毒载体、腺相关病毒载体、牛痘病毒载体、单纯疱疹病毒载体等。腺病毒载体是无包膜、含有线性双链DNA的病毒载体。它们可以被成本有效地产生,并对分裂和非分裂两种细胞始终具有高感染能力。尽管它们被广泛地用于在体内递送基因,并在临床试验中用于癌症的治疗,但它们往往刺激对转染的细胞的免疫应答,从而造成基因表达在注射后1-2周时丧失。

[0086] 逆转录病毒载体是从具有单链RNA和包膜的逆转录病毒修饰而来的,含有与靶细胞的表面受体发生特异性相互作用的蛋白。病毒复制基因被目的外源基因代替。在感染细胞后,病毒基因组被逆转录成双链DNA,整合到宿主基因组中,并表达为蛋白质。在基因递送

中使用逆转录病毒载体的两个主要优点是：(1) 稳定地长期整合在宿主基因组中，以及(2) 最低的临床毒性。因此，它们最适合于在希望永久性表达基因的情形下治疗遗传性疾病。

[0087] 病毒样粒子 (VLP)。不同于重组病毒载体，病毒样粒子 (VLP) 根本不含有病毒基因组，而只含有病毒衣壳蛋白，以便模拟实际病毒的结构确认，这使得它们能够有效地转染细胞。

[0088] 乳头瘤VLP已被用于乳头瘤病毒相关疾病的免疫疗法。例如，乳头瘤VLP已刺激产生了针对兔乳头瘤病毒的长期保护。此外，已显示不同类型的乳头瘤VLP诱导来自B和T淋巴细胞的免疫应答，从而表现出使用VLP用于针对不同类型的乳头瘤病毒进行免疫接种的潜力。VLP的另一大类是多瘤病毒样粒子。通过将质粒pCMV- β -gal囊封作为其基因组信息，该系统已成功转染了猴肾细胞系，并随后引起功能性 β -半乳糖苷酶的表达。此外，荧光蛋白和一种低分子量的药物甲氨喋呤已被多瘤VLP囊封并在体外递送至小鼠成纤维细胞，这赋予了它们不仅仅在基因递送方面、同时还有在治疗剂和疫苗递送方面的应用前景。

[0089] 纳米纤维

[0090] 纳米纤维可以由碳、有机金属化合物、无机化合物、和聚合物制成。它们的直径为几纳米至几百纳米。由于生物相容性、生物可降解性和易形成，聚合物纳米纤维适合于生物医学应用。作为递送系统，纳米纤维有几个突出的特点：(1) 表面积大，(2) 易于表面官能化，和(3) 受控的孔径，使得通过改变纳米纤维的组成和形态能够调整释放动力学。可以使用不同的方法来生产聚合物纳米纤维，例如拉制法、模板合成法、自组装法、和静电纺丝法，其中对于生物医学应用而言，静电纺丝法是具有大规模生产能力的、最具吸引力的方法。

[0091] 含有各种生长因子的纳米纤维支架在组织工程中是有用的，并表现出生长因子的受控释放。这些结果为骨骼的修复和再生以及治疗阿尔茨海默病和帕金森病提供了前景，其中在治疗阿尔茨海默病和帕金森病时需要周围神经的再生。聚合物纳米纤维的其他应用包括递送DNA与药物小分子(例如抗生素盐酸四环素、抗结核药利福平)。

[0092] 无机纳米粒子

[0093] 各种无机纳米粒子由于其独特的结构性质、光谱性质、或磁性，已在生物医学应用中引起了显著的关注。它们已将纳米技术扩展为一种新型的诊断和治疗技术。无机纳米粒子类型的一些实例是：(1) 碳纳米管和富勒烯，(2) 量子点，(3) 纳米壳，(4) 金纳米粒子，和(5) 顺磁性纳米粒子。

[0094] 碳纳米管和富勒烯。碳纳米管 (CNT) 的骨架仅由碳原子构成，碳原子以苯环构象排列成石墨片。然后，碳石墨片卷起形成无缝的圆柱体，所述圆柱体可以是单壁CNT或多壁CNT。它们被认为是碳的同素异形体之一。富勒烯的结构类似于足球。它们的直径可以小至2nm。

[0095] 碳纳米管可以通过三种不同的方法来生产：化学气相沉积、电弧放电、和激光烧蚀。在产生CNT后，显著量的残留物被留在最终产物中。因此，对于后续应用而言，纯化是有必要的。各种纯化技术包括氧化、层析、离心、过滤、和化学官能化。此外，由于CNT本身是完全不溶于水溶液的，因此它们需要被官能化，以便被分散和稳定在用于生物医学应用的溶液中。两种方法已被用于修饰CNT的表面以增加其溶解性-非共价法和共价法。适合的非共价修饰包括使用多糖、肽、蛋白质、和核酸。共价修饰包括(1) 使用酸来通过氧化向CNT表面添加亲水性官能团，以及(2) CNT经历加成反应，成为可溶于各种溶剂的官能化CNT (f-CNT)。

对于生物医学应用而言,官能化CNT (f-CNT) 具有几个具吸引力的特征:(1) 相对于管的尺寸,它们具有大的内部容积,可以荷载用于递送的所需的生物活性剂,(2) 它们具有低毒性,以及(3) 它们是非免疫原性的。例如,CNT已被荧光素和抗生素药物(两性霉素B,AmB) 双官能化,这使得能够同时追踪CNT的摄取和作为抗真菌治疗的AmB的递送。CNT的其他应用包括递送核酸、蛋白质、和疫苗。

[0096] 与CNT类似,富勒烯也可以在表面上被官能化,以变成可溶于水溶液。它们的中空结构使得能够荷载用于药物和基因递送应用的生物活性剂。富勒烯本身是强抗氧化剂。它们能够去除与某些疾病相关的自由基。例如,在神经退行性疾病中,氧自由基由于其存在不配对的电子而断裂了关键分子(例如核酸)的化学键,并由此引起细胞损伤和可能的凋亡。Dugan等表明,羧酸官能化的富勒烯是水溶性的并可以有效地清除自由基,这体现了它们在治疗神经退行性疾病中的潜力。在治疗癌症的情况下,已在Jurkat细胞中报道了对富勒烯-焦脱镁叶绿酸复合物的细胞内摄取,其中在培养物中观察到了光诱导的细胞毒性。此外,据报道,富勒烯-紫杉醇钷合物具有显著的抗癌活性和缓慢的药物释放动力学。Ashcroft等合成并表征了与识别人肿瘤细胞抗原的抗体共价连接的水溶性富勒烯衍生物,这开辟了使用富勒烯作为主动靶向递送系统的机会。富勒烯衍生物的其他应用包括递送抗菌剂、质粒DNA、核药物、和磁共振成像造影剂。

[0097] 量子点。量子点(QD)是与常规的荧光染料相比具有许多优越的光学性质的纳米级半导体。通过改变QD的组成和尺寸,QD的发射荧光光谱是可调的。它们的光谱从紫外到红外区具有狭窄和离散的频率。QD对光的吸收和发射非常有效,使得它们是敏感的光传感剂和优异的光发射剂。发现,QD的亮度比有机染料高10-20倍。QD对光漂白的耐受性也比与它们对应的有机荧光染料高一个数量级。QD在体外和体内都表现出细胞毒性,这阻碍了它们的生物医学应用。但是,QD可以在表面上用亲水性聚合物和生物配体例如抗体、肽、寡核苷酸进行修饰。因此,它们具有被开发成具有特异性靶向能力的探针的潜力。

[0098] Han等报道了被嵌在聚合物微珠中的良好受控的、不同大小的QD在体外用于多色光学编码的应用,这可用于基因表达研究、高通量筛选、和医疗诊断。此外,Gao等将半导体QD用ABC三嵌段共聚物囊封,并与特异性靶向人前列腺癌细胞的单克隆抗体连接。该基于QD的多功能探针在活体中表现出癌靶向和成像能力。QD的其他应用包括肺成像和人乳腺癌成像。

[0099] 纳米壳。与量子点类似,纳米壳也具有可调的光学性质,发射/吸收光谱从紫外扩展至红外频率。它们是用电介质的核(通常为二氧化硅)和薄的金属壳(通常为金)构造而成的。纳米壳在其组成中没有重金属,因此是没有毒性的。但是,它们的尺寸比QD大,这是它们用于生物医学应用的主要缺点。

[0100] 具有聚乙二醇(PEG)涂层的纳米壳已在体内用作光学相干断层扫描和光声断层扫描的长循环的成像造影剂。更有趣的是,纳米壳已被设计成用作光吸收剂,其可以在光热消融疗法中产生有效的热能。AuroShell™(Nanospectra)粒子属于该纳米壳治疗家族。在这些纳米粒子被递送到肿瘤组织后,近红外激光从外部照射在肿瘤部位,然后,AuroShell™通过吸收光能并将其转化成热而起到特异性热生成剂的作用,并由此破坏癌组织。

[0101] 金纳米粒子。金纳米粒子是容易制备的,并且它们可以强烈地吸收和散射所需波长的光。与量子点相比,金纳米粒子的毒性较低,并且金属金是被FDA批准用于某些治疗应

用的。Copland等将金纳米粒子与靶向人乳腺癌细胞的单克隆抗体结合。通过对在光学上类似于乳腺组织的明胶模型中的人SK-BR-3乳腺癌细胞进行光声断层扫描,体外实验证实了高效的选择性靶向和成像。在6cm深度的浓度检测极限为109个纳米粒子/ml。Paciotti等开发了基于金纳米粒子的药物递送系统,该系统在其表面上连接了PEG和重组人肿瘤坏死因子。体内动物试验表明,这些纳米粒子在静脉内施用后迅速积累在结肠癌中,而不是在肝脏、脾脏、或健康的器官中,表明这些粒子避开了RES系统并具有选择性的靶向能力。该系统被进一步开发成包含紫杉醇的多功能纳米级递送平台。金纳米粒子被进一步用在放射疗法、重要的反射成像、和癌症的光热疗法中。

[0102] 顺磁性纳米粒子。随着MRI的快速进步,已利用了顺磁性纳米粒子。MRI具有3D高空间分辨率的优点,但与核成像相比,灵敏度较低。将MRI用于诊断和治疗评估的成功在很大程度上取决于可获得的对比噪声比,这使得需要使用造影剂,例如基于钆的钆合物、氧化铁纳米粒子。氧化铁纳米粒子由于它们的超顺磁性(即高磁化率)而引起了很大的关注,超顺磁性使得它们能够产生相当高的对比度。

[0103] 已发现,超小超顺磁性氧化铁(USPIO)小至足以通过囊泡转运迁移穿过毛细管壁,并迁移穿过内皮细胞间连接[202]。这类纳米粒子与被动和主动靶向两种策略联合后有多种应用。在被动靶向的情况下,USPIO已被用于心血管疾病的MRI、淋巴系统及相关的癌和转移的MRI、关节炎的MRI、移植的胰岛的MRI等。对于主动靶向而言,氧化铁纳米粒子已与不同的靶向部分(例如抗体、肽)结合,以检测癌、其中发生了凋亡的动脉粥样硬化斑块,甚至用于联合递送化疗药物。此外,已有几种用于诊断癌症的可商购的氧化铁纳米粒子,例如由Advanced Magnetics Inc.开发的ferumoxtran-10、AMI-227、和Combidex®,以及由Laboratoire Guerbet开发的Sinerem®。

[0104] 参考图3B,将药物载体8与治疗流体5在具有温度控制单元30的容器9中混合。温度控制单元30是本领域技术人员已知的任何装置,并有能力将温度维持在0-100°C之间,波动为±2°C。在可选的实施方式中,省略混合容器9。混合容器9被构造成与容器20流体连接。在一些实施方式中,容器20的温度由温度控制单元30维持。温度控制单元30是本领域技术人员已知的任何装置,并有能力将温度维持在0-100°C之间,波动为±2°C。

[0105] 在一些实施方式中,泵10被包括在内,以控制向容器20的流动。泵10被构造用于连续或半连续运转,并可以是任何适合的泵送装置。容器20被构造成与剪切装置40流体连接(在图1A和1B中的入口205处),其中所述流体连接可以是本领域技术人员已知的任一种。剪切装置40的温度由温度控制单元30维持,其中所述温度控制单元30是本领域技术人员已知的任何装置,并有能力将温度维持在0-100°C之间,波动为±2°C。剪切装置40被构造成与容器50流体连接(在图1A和1B中的出口210处),其中所述流体连接可以是本领域技术人员已知的任一种。容器50的温度由温度控制单元30维持,其中所述温度控制单元30是本领域技术人员已知的任何装置,并有能力将温度维持在0-100°C之间,波动为±2°C。在一些实施方式中,泵45被包括在内,以控制向容器50的流动。泵45被构造用于连续或半连续运转,并可以是任何合适的泵送装置。在某些情况下,将含有荷载有药物的载体的处理过的治疗流体60施用于患者。施用处理过的治疗流体60的方法可以是本领域技术人员已知的任一种,例如静脉内注射。

[0106] 优点。在一些实施方式中,应用剪切力产生荷载有药物的载体充分利用了药物载

体的特征,其中一些特征如上所述;它还提高了药物载体的荷载能力,从而降低了浪费的药物和载体的量。例如,应用剪切力降低了药物的大小,并导致其被更有效地包裹在合适的药物载体中。在某些情况下,通过应用剪切力,增加了相对于每单位重量的载体,被荷载到药物载体中的药物量。在某些其他情况下,通过利用剪切力,在原本不能荷载的药物与药物载体之间产生了适当的相互作用,从而使药物-载体的整合成为可能。在另一些情况下,通过应用剪切力,增强了药物与载体之间的相互作用,从而导致药物被更有效地整合到载体中。

[0107] 荷载有药物的载体和修饰

[0108] 在实施方式中,如图4A所示,将含有药物的治疗流体与药物载体一起在剪切装置中进行处理。使药物和药物载体经受适当的剪切速率持续一段时间,使得处理过的治疗流体在离开剪切装置后含有荷载/整合了药物的载体。在一些实施方式中,浓缩处理过的治疗流体,所述处理过的治疗流体含有荷载有药物的载体。在某些情况下,从处理过的治疗流体提取或纯化荷载有药物的载体。然后将荷载有药物的载体用靶向部分进一步修饰,以构成靶向药物递送。

[0109] 在一些实施方式中,将修饰的荷载有药物的载体通过本领域技术人员已知的任何适合的方式直接施用于患者。在一些其他实施方式中,储存修饰的荷载有药物的载体。在一些其他实施方式中,对修饰的荷载有药物的载体作进一步处理。

[0110] 靶向部分

[0111] 用于修饰(例如表面修饰)荷载有药物的载体的靶向部分可以是本领域技术人员已知的任一种。一些实例是抗体、肽、多肽、核酸、DNA、RNA,及其片段。本公开包括天然的、分离的、或合成的靶向部分。靶向部分可以用于每个药物载体的多价或单价。用于实现载体修饰的方法是本领域技术人员已知的任何适合的方式。

[0112] 优点。在一些实施方式中,应用剪切力产生修饰的荷载有药物的载体充分利用了修饰的药物载体的特征;它还提高了药物载体的荷载能力,从而降低了浪费的药物、载体和靶向部分的量。例如,应用剪切力降低了药物的大小,并导致其被更有效地包裹在合适的药物载体中。在某些情况下,通过应用剪切力,增加了相对于每单位重量的载体,被荷载到药物载体中的药物量。在某些其他情况下,通过利用剪切力,在原本不能荷载的药物与药物载体之间产生了适当的相互作用,从而使药物-载体的整合成为可能。在另一些情况下,通过应用剪切力,增强了药物与载体之间的相互作用,从而导致药物被更有效地整合到载体中。在靶向递送中,特别是对于癌症治疗来说,这些优点降低了患者需要的药物量,从而降低了潜在的副作用。

[0113] 尽管已经显示和描述了本发明的优选实施方式,但本领域技术人员可以对其进行修改而不脱离本发明的精神和教导。本文描述的实施方式仅仅是一部分,并不旨在起限制作用。本文所公开的发明的许多变体和修改是可能的并在本发明的范围之内。当明确指出数值范围或限制时,这些表述范围或限制应被理解为包含落入所明确指出的范围或限制内的相同数量级的迭代范围或限制(例如约1至约10包括2、3、4等;大于0.10包括0.11、0.12、0.13等)。就权利要求的任何元素而言,术语“任选地”的使用旨在表示需要,或者可选地不需要该主题元素。这两种选择都在权利要求的范围内。较广义的术语例如包含、包括、具有等的使用,应该被理解为对较狭义的术语例如由…组成、基本上由…组成、基本上由…构成等提供了支持。

[0114] 因此,保护范围不受上述说明书的限制,而是仅受权利要求书的限制,所述保护范围包括权利要求书的主题内容的所有等价物。每个和各个权利要求都被整合到说明书中作为本发明的实施方式。因此,权利要求书是进一步的描述,是本发明的优选实施方式的增加。本文引用的所有专利、专利申请和公布的公开内容,在它们为本文所述内容提供一些、程序性的或其它的细节的补充的程度上,通过参考结合于此。

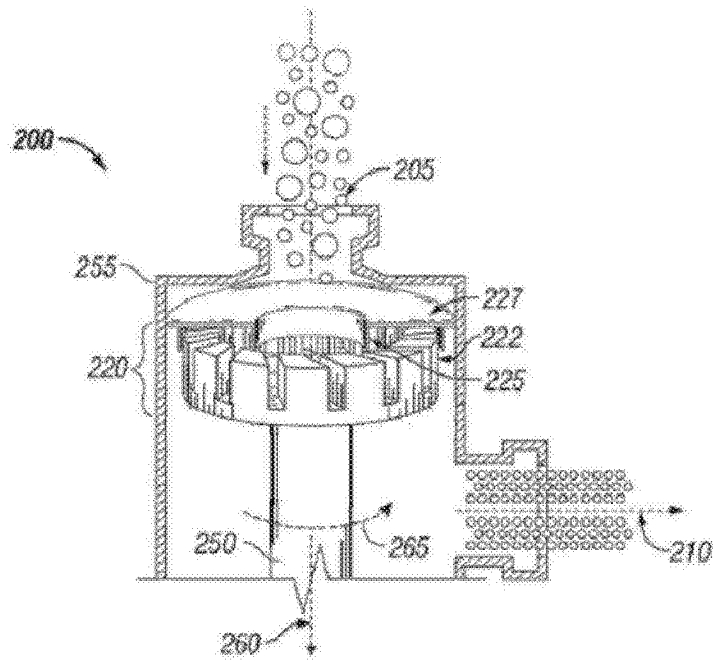


图1A

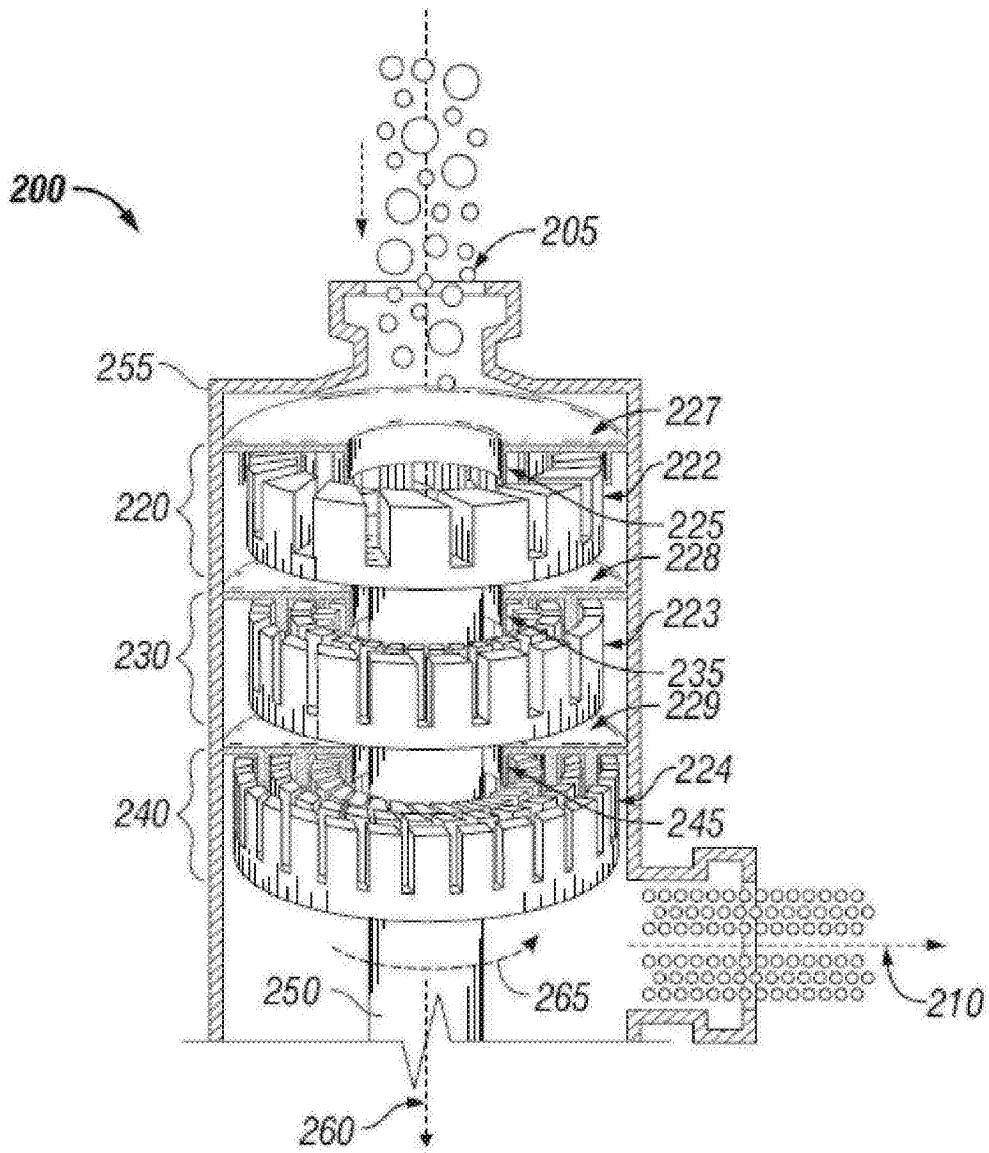


图1B

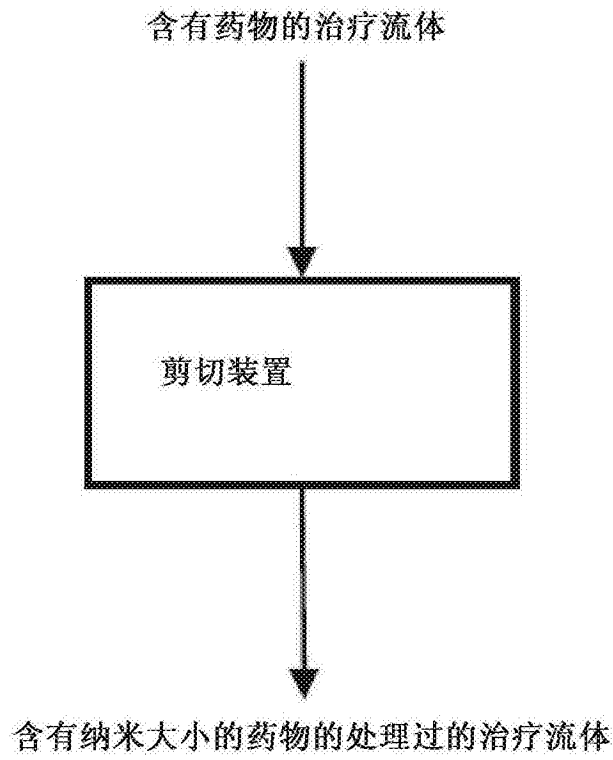


图2A

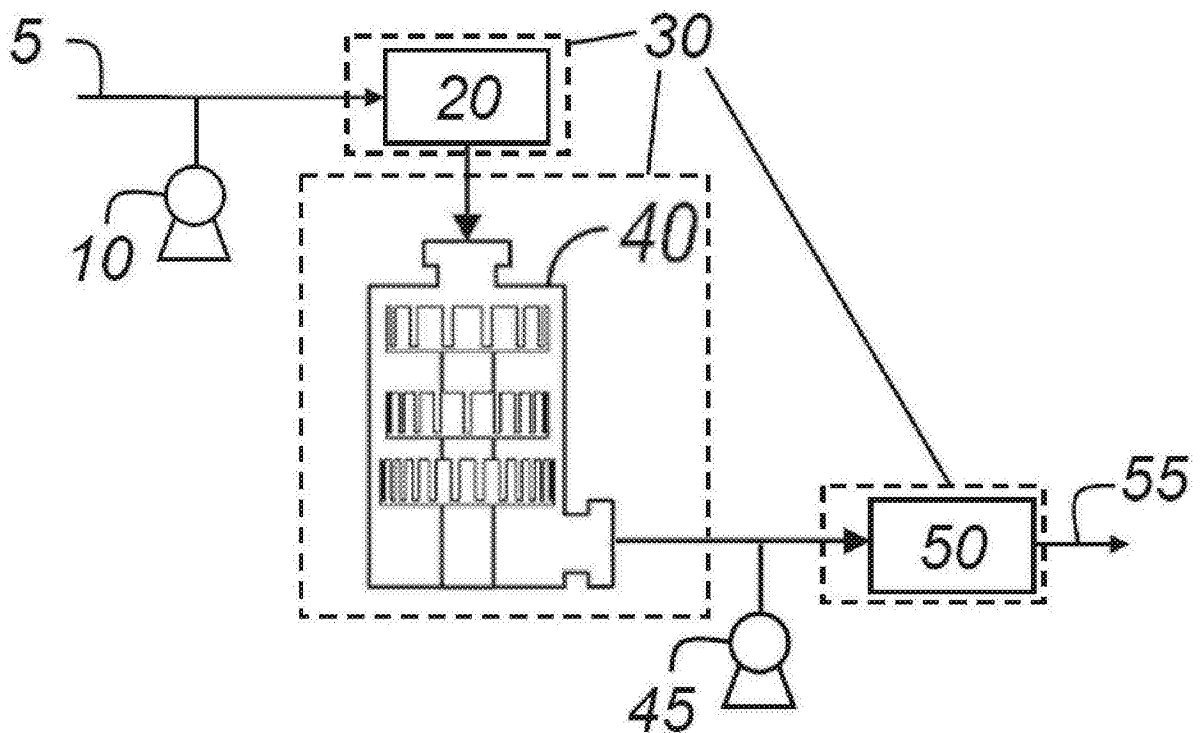


图2B

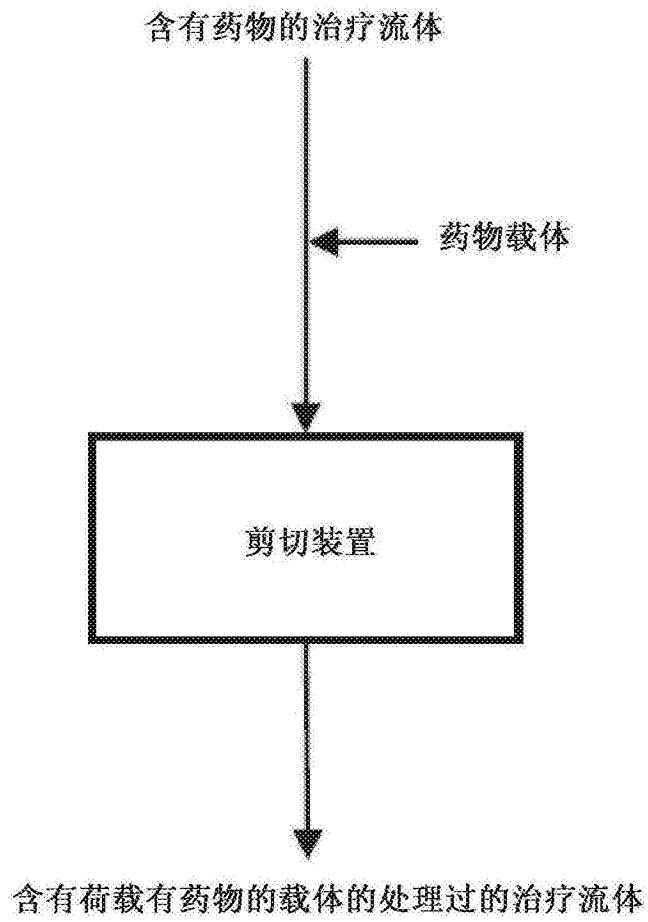


图3A

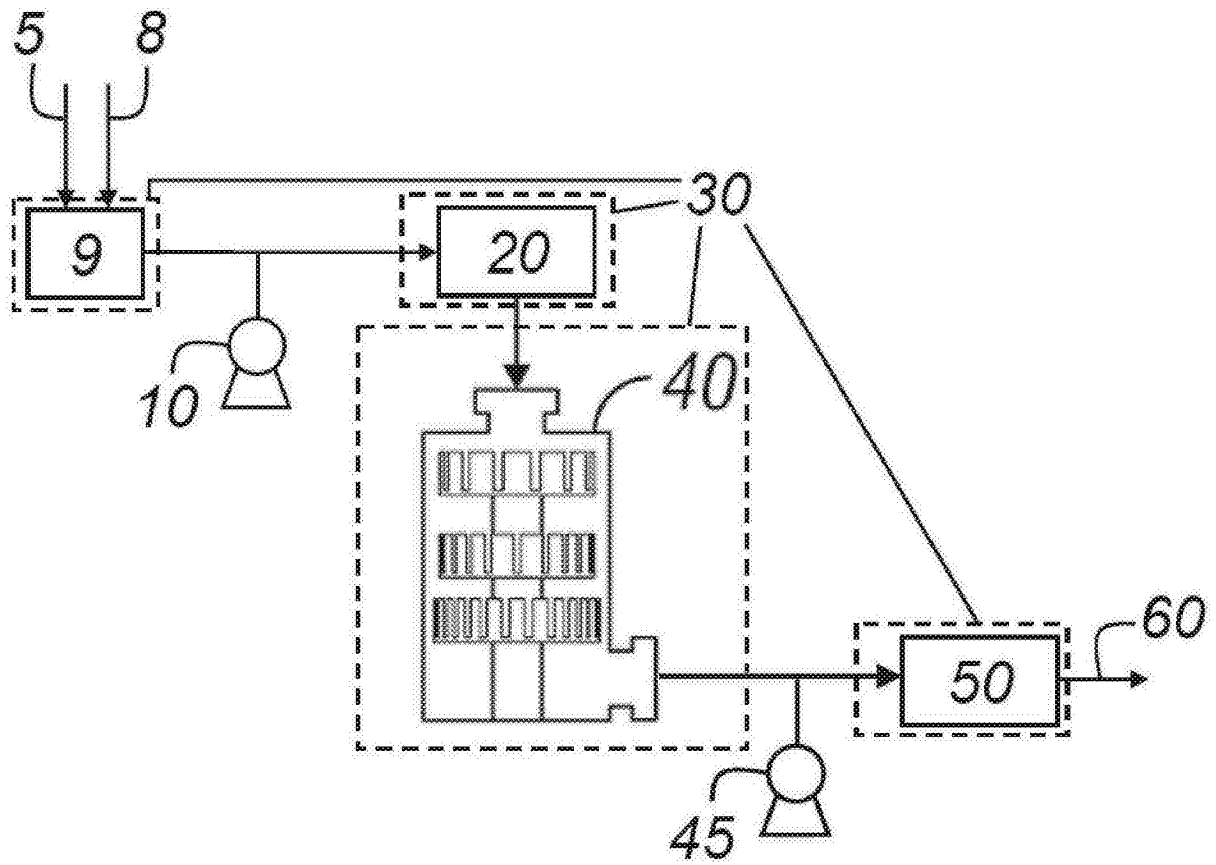


图3B

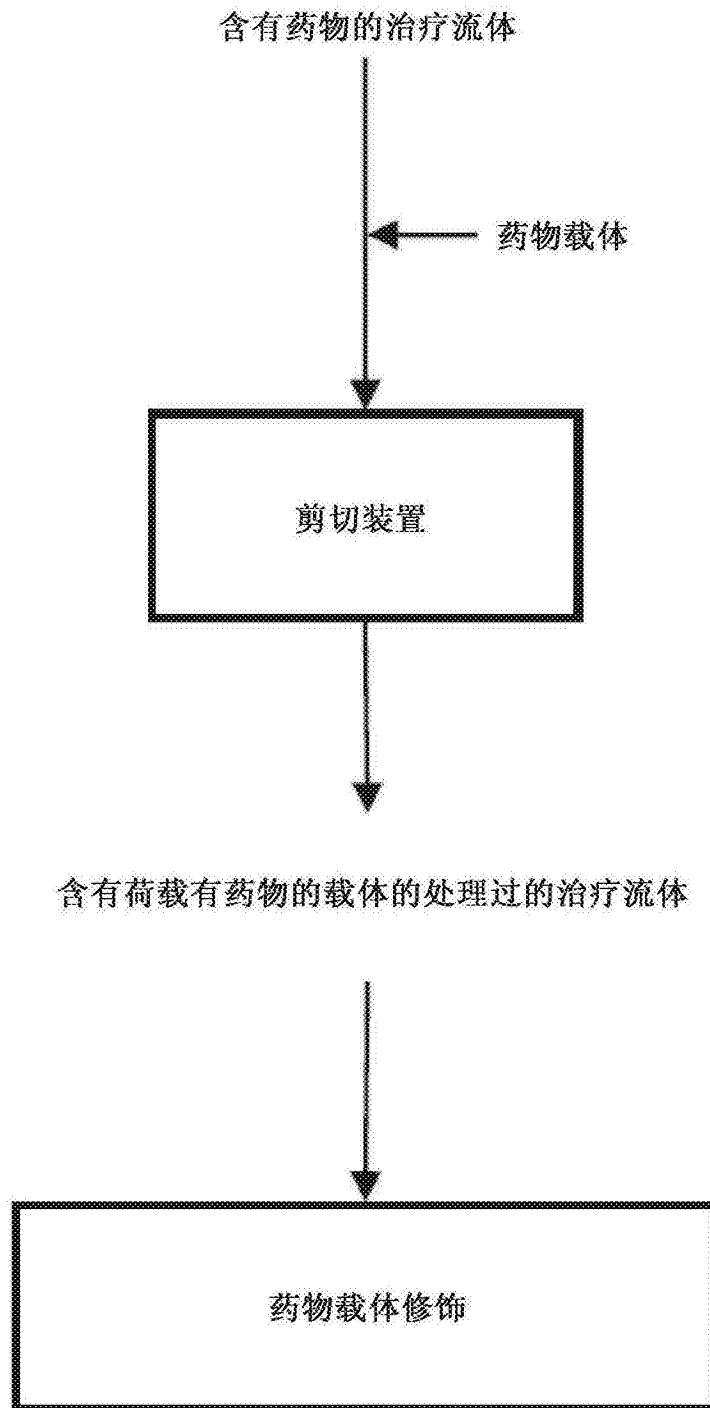


图4A