(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 113244192 A
(43)申请公布日 2021.08.13

(21)申请号 202110405896.1

(22)申请日 2014.05.23

(30)优先权数据
13169219.6 2013.05.24 EP

(62)分案原申请数据
201480029288.3 2014.05.23

(71)申请人 南爱克萨股份公司
地址 瑞典乌普萨拉

(72)发明人 J-O.卡斯森 A.约翰斯森 M.鲁斯

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 9/51(2006.01)
A61K 9/50(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书19页 附图5页

(54)发明名称

具有无机涂层的固体纳米粒子

(57)摘要

本发明涉及具有包含生物活性物质的固体核的纳米粒子,所述核被无机涂层包封;制备所述纳米粒子的方法;和所述纳米粒子在治疗中的用途。本发明涉及包括所述纳米粒子的试剂盒和包含所述纳米粒子的药物组合物。

CN 113244192 A

1.制备多个涂覆的纳米粒子的方法,所述涂覆的纳米粒子具有包含生物活性物质的固体核,所述固体核被无机涂层包封;所述方法包括:

通过施用方法施用一层或多层无机材料到多个所述固体核,其中所述无机材料或用于形成所述无机材料的前体以气相存在,和

在施用所述一层或多层无机材料期间和/或之间对所述固体核进行搅拌。

2.权利要求1的方法,其中多于一层无机材料施用到所述固体核且在将至少一层无机材料施用到所述固体核之后且在施用至少一层随后的无机材料到所述固体核之前对所述固体核进行搅拌。

3.权利要求1或2的方法,其包括:

(i)施用无机材料到多个所述固体核上;

(ii)对多个所述固体核进行搅拌;

(iii)重复步骤(i)n次,其中n为至少1的整数;和

(iv)当n为至少2的整数时,在至少一些步骤(i)之后重复步骤(ii)。

4.权利要求3的方法,其中n为至少1且至多50的整数。

5.权利要求4的方法,其中n为至少2且至多20的整数。

6.权利要求5的方法,其中n为至少3且至多10的整数。

7.权利要求1的方法,其中在施用无机材料期间对所述固体核进行连续或间歇的搅拌。

8.权利要求1-7中任一项的方法,其中所述无机材料通过原子层沉积、化学蒸气沉积或物理蒸气沉积施用。

9.权利要求1-8中任一项的方法,其中无机材料包含至少一种金属或准金属元素。

10.权利要求9的方法,其中为金属或准金属的所述元素作为氧化物、氢氧化物、碳化物、硒化物、氮化物、硫化物、氟化物、氯化物和/或盐存在。

具有无机涂层的固体纳米粒子

本申请是申请日为2014年5月23日、申请号为201480029288.3(国际申请号为PCT/EP2014/060746)、名称为“具有无机涂层的固体纳米粒子”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0001] 本发明涉及纳米粒子技术领域。具体地讲,本发明涉及用于药物领域,例如药物递送的固体纳米粒子。

[0002] 发明背景

许多现今药物是以固态配制且常遇到的问题是这类药物的水溶性差,这不仅致使药物难以配制,而且还可能在患者体内对充分的生物分布造成障碍。已经研发了各种方法来增强这类溶解性差的药物的生物利用度。一种方法是配制以纳米粒子形式的药物。

[0003] 随着粒径减小和随之而来的表面积/质量比增加,溶解速率增强。尽管认为小粒度尺寸的粒子增强溶解速率,但是仍然会存在在溶解发生之前让粒子到达其体内所要靶标的问题。此外,虽然通常认为粒子的小粒度会使粒子穿透屏障例如人类和动物体内的细胞膜,但尽管如此,除了防止在体内过早地溶解或崩解之外,靶向递送通常还需要粒子提供有足够的表面官能化和封端。

[0004] 通常,具有0.1μm(微米),即100nm(纳米)-100μm,即100 000nm的粒度的粒子被归类为微米粒子,而具有1-100nm的粒度的粒子通常被定义为纳米粒子。对于本发明的目的而言,除非另外具体指出或从上下文中显而易见,否则术语“纳米粒子”将用以表示这两种类型的粒子。

[0005] 对于先进且受控的药物递送,即,使用在通过注射或非注射路径给予时在体内以可预测的速率释放治疗剂的制剂组分或装置的需求不断增加。一些药物具有最佳浓度范围且应当针对该范围设计受控递送以实现有效的治疗并且降低/消除用量不足和用量过多的潜在性。除了保持药物浓度在体内长时间恒定之外,可能需要长时间循环该递送或触发药物释放。最后,药物和细胞摄取的有效性可通过靶向分子对药物分子的官能化和附着而显著改善。

[0006] 药物和生物分子的直接递送通常是低效的且很少能满足上述需求。因此,已经设计并使用了包括不同种类的载体的更有效的药物输送和释放体系。聚合物、脂质体、树状体和胶束都是所述载体的实例。

[0007] 市场上显著比例的药物在水中的溶解性差且可以预期在将来这将更加突出。水溶性差的化合物的配制给制剂专家提供从早期发现阶段经发展到药物产品投放市场的挑战。

[0008] 常规载体的常被忽视(overlook)的供选物为纳米粒子。然而,利用纳米粒子作为药物载体存在一些问题,例如粒子聚集和奥氏熟化(Ostwald ripening)(较大粒子的生长以较小粒子为代价)。

[0009] 发明概述

本发明的一个目的在于提供满足上述需求的多用途的受控药物递送体系。本发明的药物递送体系基于完全包封药物的无机胶囊,优选氧化物。层的厚度可以变化或控制到

原子单层，意味着药物释放可利用层厚度控制。通过使药物载体的共混物具有不同层厚度，可以设计所要的药物释放曲线。

[0010] 本发明的药物递送体系的一些优势为可能提供：

-较长时间且甚至循环地受控的药物释放，从而有效使用药物以及降低副作用；

-能够定制靶向不同物质的药物载体的表面性质和大小、能够使载体穿过各种屏障如血脑、胎盘和胃肠屏障；

-水溶性差的药物可通过施用适当氧化物的薄且十分完整的层而转化成水溶性的；

-可实现通常高于80％的极高的药物装载量；

-可有利地使用固体药物；

-包封材料为生物可降解的；

-药物的配制路径可标准化，因为不同种类的药物粒子可提供有相同的层或壳，有利于处置药物和降低配制成本；

-由于包封可延长储存期限；

-整个药物递送体系由在相对较短的时期之后自所治疗的受试者的身体容易地排泄的成分组成；

-药物释放时间可在广泛范围(数分钟到周)内变化。

[0011] 在研发基于纳米粒子的药物递送体系的过程期间，本发明人制备了包含固体核和无机涂层的纳米粒子并对它们进行了各种试验。

[0012] 然而，总体而言，发现纳米粒子在与溶剂接触时溶解太快，因此不适合受控地递送存在于固体核中的活性成分。

[0013] 人们对于该不能令人满意的特性提出了数种假设并进行了许多试验。结果，本发明人发现不能令人满意的溶解曲线起因于粒子表面的不完全覆盖。实际上，本发明人发现，在使用常规ALD将无机涂层施用到纳米颗粒之后，即使在对纳米粒子进行多个ALD涂覆步骤时，每个固体核也仅被部分地涂覆且涂层被孔中断。

[0014] 本发明人猜测在涂层中的破裂(孔)可能对应于在施用涂层期间在粒子之间的接触点。为了证实该假设，再次对纳米粒子进行数个ALD涂覆步骤且在每次涂覆之间，对粒子进行超声处理。超声处理引起粒子的搅拌，这继而引起纳米粒子的解聚。在随后的涂覆步骤中，很可能各个粒子对ALD涂布处理呈现出至少部分不同的表面，且在任一个粒子的表面处的至少部分接触孔因此将在随后的处理中被覆盖。通过重复搅拌和表面涂覆的步骤，最终得到多个粒子，其中至少一些粒子被完整的表面涂层覆盖。

[0015] 发现通过这种重复处理得到的纳米粒子表现出固体核中存在的活性物质的优良的延迟释放曲线。

[0016] 因此，认识到，为了具有完全包封固体核的不中断的涂层，必须通过包括间歇或连续的粒子搅拌处理的方法进行无机材料的施用。

[0017] 因此，第一方面为制备具有由无机涂层包封的核的涂覆的纳米粒子的方法，所述核包含生物活性物质；所述方法包括

通过施用方法施用一层或多层无机材料到多个所述固体核，其中所述无机材料或用于形成所述无机材料的前体以气相存在，和

在施用所述一层或多层无机材料期间和/或之间对所述固体核进行搅拌。

[0018] 因此，施用所述无机材料涂层到所述固体核的方法是所谓的气相技术。

[0019] 在本发明的方法中，所述固体核在施用无机材料期间并不以液相存在，即，所述方法可称为气相方法。换句话说，在本发明的涂覆方法中，所述无机材料或用于形成所述无机材料的前体以气相存在。

[0020] 在一些实施方案中，将多于一层无机材料施用到所述固体核上且在施用至少一层无机材料之后且在施用至少一层随后的无机材料之前对所述固体核进行搅拌。

[0021] 在一个实施方案中，本发明的方法包括

(i)施用无机材料到多个包含生物活性物质的固体核上，

(ii)对多个所述固体核进行搅拌，

(iii)重复步骤(i)至少一次。

[0022] 在一个实施方案中，本发明的方法包括

(i)施用无机材料到多个固体核上，

(ii)对多个所述固体核进行搅拌，

(iii)重复步骤(i)n次，其中n为至少1的整数，和

(iv)当n为至少2的整数时，在至少一些步骤(i)之后重复(ii)。

[0023] 例如，n可为2、3、4、5、6、7、8或9，且甚至可高达例如10、20或30、40或50或更高。

[0024] 第二方面，提供多个纳米粒子，各纳米粒子具有包含生物活性物质的固体核，所述核被无机涂层包封。

[0025] 本发明的多个纳米粒子可用于各种应用中。例如，根据一方面，当所述生物活性物质为药物时，提供本发明的纳米粒子以便用于治疗中。鉴于此，本发明还涉及包含多个根据本发明的在治疗上有用的纳米粒子和药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0026] 本发明的另一方面为制备药物组合物的方法，所述方法包括将多个根据本发明的在治疗上有用的纳米粒子与药学上可接受的载剂联用。

[0027] 在一些实施方案中，所述纳米粒子在所述固体核与所述无机涂层之间的界面处包括一个或多个化学组成与所述固体核不同的中间层。

[0028] 在一些另外的实施方案中，所述纳米粒子包含连接至所述无机涂层的外表面的一种或多种化学部分。

[0029] 在一些实施方案中，施用无机材料到多个固体核的步骤包括

(a)将处于气态的第一前体引入用待涂覆的固体纳米粒子(固体核)预填充的反应器中；

(b)吹扫和/或抽空所述反应器以除去未反应或未吸附的前体和气态反应副产物；

(c)将所述纳米粒子暴露于第二前体以再次激活所述表面以便于第一前体的反应；

(d)吹扫和/或抽空所述反应器且任选重复步骤(a)-(d)以获得所要的涂层厚度。

[0030] 这是本领域普通技术人员公知的通用的原子层沉积(ALD)方法。步骤a-d代表一次反应循环或简称一次循环。

[0031] 在一些实施方案中，所述方法包括例如通过微粉化加工生物活性物质，以提供作为待涂覆的固体核的纳米粒子，所述核含有所述生物活性物质或由所述生物活性物质组

成。

[0032] 在一些实施方案中,所述方法包括在施用所述无机涂层到所述固体核的表面上之前对所述固体核施加表面处理。

[0033] 在一些另外的实施方案中,所述表面处理包括施用一个或多个化学组成与所述固体核的化学组成不同的层。

[0034] 在一些另外的实施方案中,所述方法包括通过连接一个或多个化学部分到所述无机涂层的外表面使所述纳米粒子衍生化或官能化。

[0035] 根据又一方面,提供了药物制剂,其包含多个根据本发明的纳米粒子。

[0036] 根据再一方面,提供了用于治疗的纳米粒子,其包含固体生物学活性化合物,所述纳米粒子具有无机表面涂层。

[0037] 根据再一方面,提供了试剂盒,其包括根据本发明的纳米粒子。

[0038] 本发明的另外方面和实施方案将从以下描述和随附权利要求书中显而易见。

[0039] 附图简述

图1说明本发明的纳米粒子,其具有包含生物活性物质的核,所述核被无机涂层包围;

图2说明本发明的另一纳米粒子,其具有包含生物活性物质的核,所述核被无机涂层包围;和在所述核与所述涂层之间的中间层,所述中间层具有与所述核和所述无机涂层不同的化学组成;

图3说明本发明的另一纳米粒子,其具有包含生物活性物质的核,所述核被无机涂层包围(或包封),所述涂层具有连接到所述无机涂层的外表面的化学部分;

图4说明本发明的另一纳米粒子,其具有包含生物活性物质的核,所述核被无机涂层包围,所述涂层具有连接至所述无机涂层的外表面的化学部分,所述化学部分为能够结合例如靶向分子的所选分子的锚定基团;

图5说明包含一定量的一种类型的根据本发明的纳米粒子以及一定量的另一类型的根据本发明的纳米粒子的药物剂量单位;

图6说明由涂有Al_2O_3的对乙酰氨基酚固体核组成、通过包括分别8个系列(series)和5个系列的施用无机材料且随后搅拌的间歇搅拌方法制备的纳米粒子和由涂有Al_2O_3的对乙酰氨基酚固体核组成、通过包括1系列的施用无机材料且随后搅拌的方法制备的纳米粒子的水溶解曲线。图例确定如下:实心菱形1:8个系列;正方形2:5个系列;三角形3:1个系列。

[0040] 发明详述

本发明的纳米粒子由通过生物活性物质形成或包含生物活性物质的固体核构成,所述核被无机涂层包围。无机涂层可在没有任何中间层的情况下直接施用到固体核的外表面,或者可施用到在固体核的表面处的一个或多个中间层上。

[0041] 包括核、无机涂层和在中间的任选的任何中间层的纳米粒子具有通常几纳米如1-10nm至约50μm的表示为粒子直径的尺寸。在一些实施方案中,纳米粒子具有10nm或20nm或40nm至1000nm或500nm或200nm或100nm或50nm的粒度。例如,纳米粒子可具有1nm-1000nm、或10nm-200nm,例如约50nm-200nm的粒度。在一些实施方案中,纳米粒子具有约100nm的粒度。在一些其他的实施方案中,纳米粒子具有约10nm-约100nm的粒度。在其他实施方案中,

纳米粒子具有约100nm-约50μm、例如约1μm-约50μm、或约10μm-约50μm，例如约20μm-50μm的粒度。粒度可使用本领域普通技术人员公知的方法和仪器如由Malvern Instruments Ltd.出售的仪器测定。

[0042] 纳米粒子的形式可合适地为球形或基本球形的，但任何其他形式也是可能的，例如不规则的、针形或长方体形，这基本上取决于例如制备纳米粒子核的方法。对于非球形粒子，尺寸可表示为例如相同重量、体积或表面积的相应球形粒子的尺寸。本发明方法的有利特点是还可能包封非常不规则形状的粒子且甚至具有孔、缝隙等的粒子。

[0043] 在一些实施方案中，涂料直接施用到粒子核上。在一些其他的实施方案中，涂覆的纳米粒子包括在涂层与核之间的一个或多个，例如1-3个中间层。例如，涂覆的纳米粒子可包含被中间层包围的核，所述中间层继而带有包含一层或多层无机材料的无机涂层。

[0044] 固体核

本发明的纳米粒子包括包含任选与一种或多种其他物质如赋形剂或其他生物活性成分混合的至少一种生物活性物质(也称作生物活性成分)的固体核。

[0045] 在一些优选的实施方案中，纳米粒子固体核基本上仅由一种或多种生物活性物质构成，即其不含赋形剂和任何其他非生物活性物质。在一些实施方案中，纳米粒子核基本上由一种例如以结晶或无定形态的生物活性物质构成。

[0046] 所述生物活性物质可选自任选与另一物质组合(例如，作为混合物或复合物)的任何物质，所述物质在周围温度(例如，室温)下以固态或可变为固态，例如作为结晶或无定形材料。

[0047] 本文使用的术语“生物活性物质”或例如“生物活性成分”的类似表述通常是指能够对活受试者具有生理效果(例如，治疗或预防效果)的任何试剂或药物，例如治疗活性物质。其还可指例如本身没有直接治疗活性的诊断剂，例如用于生物成像的造影剂。

[0048] 根据本发明的生物活性物质可选自例如镇痛剂、麻醉剂、消炎剂、驱虫剂、抗心律不齐剂、平喘剂、抗生素、抗癌剂、抗凝血剂、抗抑郁剂、抗糖尿剂、抗癫痫剂、抗组胺剂、止咳药、抗高血压药、抗毒蕈碱剂、抗分支杆菌剂、抗瘤剂、抗氧剂、退热剂、免疫抑制剂、免疫刺激剂、抗甲状腺剂、抗病毒剂、抗焦虑镇静剂(安眠药和安定药)、收敛剂、抑菌剂、β-肾上腺素能受体阻断剂、血液制品、血液代用品、支气管扩张药、缓冲剂、心肌收缩药、化学治疗剂、造影剂、皮质类固醇、咳嗽抑制剂(化痰剂和溶粘液剂)、诊断剂、诊断成像剂、利尿剂、多巴胺能药(抗帕金森症药)、自由基清除剂、生长因子、止血剂、免疫试剂、脂质调节剂、肌肉松弛药、蛋白质、肽和多肽、副交感神经拟似剂、甲状旁腺降钙素和二膦酸盐类、前列腺素、放射药物、激素、性激素、抗过敏剂、食欲刺激剂、减食欲剂、类固醇、拟交感神经药、甲状腺剂、疫苗、血管扩张剂和黄嘌呤。

[0049] 在一些实施方案中，所述生物活性物质为水溶性差的药物。可根据本发明使用的水溶性差的药物的非限制性实例有阿普唑仑(alprazolam)、胺碘酮(amiodarone)、胺氯地平(amlodipine)、阿司咪唑(astemizole)、阿替洛尔(atenolol)、硫唑嘌呤(azathioprine)、氮卓斯汀(azelatine)、倍氯米松(beclomethasone)、布地奈德(budesonide)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布他比妥(butalbital)、卡马西平(carbamazepine)、卡比多巴(carbidopa)、头孢噻肟(cefotaxime)、头孢胺苄(cephalexin)、考来烯胺(cholestyramine)、环丙沙星(ciprofloxacin)、西沙必利

(cisapride)、顺铂(cisplatin)、克拉霉素(clarithromycin)、氯硝西泮(clonazepam)、氯氮平(clozapine)、环孢菌素(cyclosporin)、地西泮(diazepam)、二氯苯胺苯乙酸钠(diclofenac sodium)、地高辛(digoxin)、双嘧达莫(dipyridamole)、双丙戊酸(divalproex)、多巴酚丁胺(dobutamine)、多沙唑嗪(doxazosin)、依拉普利(enalapril)、雌二醇(estradiol)、依托度酸(etodolac)、依托泊苷(etoposide)、法莫替丁(famotidine)、非洛地平(felodipine)、枸橼酸芬太尼(fentanyl citrate)、菲索特非那定(fexofenadine)、非那雄胺(finasteride)、氟康唑(fluconazole)、氟尼缩松(flunisolide)、氟比洛芬(flurbiprofen)、氟伏沙明(fluvoxamine)、呋塞米(furosemide)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(gliburide)、布洛芬(ibuprofen)、二硝酸异山梨醇酯(isosorbide dinitrate)、异维A酸(isotretinoin)、伊拉地平(isradipine)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、酮洛芬(ketoprofen)、拉莫三嗪(lamotrigine)、兰索拉唑(lansoprazole)、洛哌丁胺(loperamide)、氯雷他定(loratadine)、劳拉西泮(lorazepam)、洛伐他汀(lovastatin)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、咪达唑仑(midazolam)、莫米松(mometasone)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼麦角林(nicergoline)、硝苯地平(nifedipine)、诺氟沙星(norfloxacin)、奥美拉唑(omeprazole)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、phenyloin、吡罗昔康(piroxicam)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、利培酮(risperidone)、舍曲林(sertraline)、辛伐他汀(simvastatin)、舒林酸(sulindac)、特比萘芬(terbinafine)、特非那定(terfenadine)、曲安西龙(triamcinolone)、丙戊酸(valproic acid)、唑吡坦(zolpidem)或这些中任一种的药学上可接受的盐。

[0050] 本领域普通技术人员将非常熟悉制备在所要尺寸范围内的固体核纳米粒子的方法。这可在湿或干条件下使用纳米粒子生长或通过例如使用研磨技术如使用珠磨/球磨后合成操作以获得纳米粉末;或通过高压均质化、喷雾干燥等进行,参考例如综述文章:Sivasankar,Mohanty和B.Pramod Kumar."Role of nanoparticles in drug delivery system(纳米颗粒在药物递送体系中的作用)"International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences 1(2010)。

[0051] 无机涂层

纳米粒子包括通常在0.1nm-5000nm、例如0.1nm-500nm或0.1nm-100nm厚度范围内的无机涂层。例如,所述涂层可具有0.1-50nm、或0.2-20nm、例如0.5-10nm的厚度。所述涂层可在纳米粒子的至少部分表面积上具有基本均匀的厚度。在形成并覆盖接触孔的情况下,涂层的厚度可例如在上文所指出的限定内变化。

[0052] 所述涂层包含一种或多种金属或含金属的化合物,例如金属氧化物、金属氮化物、金属硫化物、金属硒化物、金属碳酸盐及其他三元化合物等和/或一种或多种准金属或含准金属的化合物。例如,所述涂层可包含碱金属、碱土金属、贵金属、过渡金属、后过渡金属或准金属或这些中任一种的混合物和/或含有这些中的任一种的配混物(compound)。

[0053] 虽然原则上可将例如氧化物涂层、氮化物涂层或硫化物涂层的各种涂层施用到纳米粒子上,但在药物递送应用中,涂覆材料优选在所给予的纳米粒子的量下应该基本无毒,因此通常优选金属或准金属氧化物。

[0054] 在本发明的一些实施方案中，所述纳米粒子包括至少一个金属氧化物层作为无机涂层。例如，所述纳米粒子可包括一层或数层的一种或多种金属氧化物。在一个实施方案中，提供了具有包括一层或多层涂层的纳米粒子，其中各层基本上由一种金属氧化物组成。

[0055] 在一些实施方案中，所述纳米粒子涂层包括由两种或更多种金属氧化物或准金属氧化物的混合物组成的一个或多个层。在一个层中不同金属或准金属氧化物的混合物可用于改变层的性质并使其适应特殊的需求。因此，本发明的另一优选的实施方案涉及包含生物活性物质的涂覆的固体纳米粒子，其中所述涂层包括一层或多层，其中各层基本上由两种或更多种金属或准金属氧化物的混合物组成。

[0056] 原则上，如果涂层包括多于一层，则所述层各自可由不同的金属或准金属氧化物和/或两种或更多种金属或准金属氧化物的不同混合物构成。

[0057] 有利地，存在于涂层中的金属或准金属为铝、钛、镁、铁、镓、锌、锆和/或硅，例如铝、钛和/或锌。

[0058] 因此，在一个实施方案中，本发明的纳米粒子用含有例如以氧化物或氢氧化物形式的金属或准金属的一层或多层涂覆，所述金属或准金属选自铝、钛、镁、铁、镓、锌、锆、铌、铪、钽、镧和/或硅；例如铝、钛、镁、铁、镓、锌、锆和/或硅，例如铝、钛和/或锌。

[0059] 更具体地讲，本发明还涉及涂覆的固体纳米粒子，其中所述一种或多种金属或金属氧化物选自氧化铝(Al_2O_3)、二氧化钛(TiO_2)、氧化铁(Fe_xO_y，例如FeO和/或Fe_2O_3和/或Fe_3O_4)或氧化铁的前体，例如二茂铁($Fe(C_5H_5)_2$)、羰基铁($Fe(CO)_5$)、三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酸根合)铁(III)、(二甲氨基甲基)二茂铁；氧化镓(Ga_2O_3)、氧化镁(MgO)、氧化锌(ZnO)、氧化铌(Nb_2O_5)、氧化铪(HfO_2)、氧化钽(Ta_2O_5)、氧化镧(La_2O_3)、二氧化锆(ZrO_2)和/或二氧化硅(SiO_2)。

[0060] 在一些实施方案中，所述一种或多种金属或准金属氧化物选自氧化铝(Al_2O_3)、二氧化钛(TiO_2)、氧化铁(Fe_xO_y)、氧化镓(Ga_2O_3)、氧化镁(MgO)、氧化锌(ZnO)、二氧化锆(ZrO_2)和/或二氧化硅(SiO_2)，例如选自氧化铝(Al_2O_3)、二氧化钛(TiO_2)和氧化锌(ZnO)。

[0061] 在一些实施方案中，所述涂层基本上由Al_2O_3组成。在一些其他的实施方案中，所述涂层基本上由TiO_2组成。

[0062] 所述涂层优选通过气相技术施用到在表面上任选具有一个或多个中间层的纳米粒子核上，所述气相技术可为化学或物理技术，例如物理气相沉积(PVD)、也称作原子层晶体取向附生(ALE)的原子层沉积(ALD)或例如化学气相沉积(CVD)的其他类似技术。

[0063] 在一个优选的实施方案中，使用ALD来涂覆任选在界面处具有一个或多个中间层的纳米粒子核。ALD为气相技术，其中无机涂层可在各种表面和几何构型上形成。ALD的一个重大优势是其可能用施用的涂层完全地覆盖物件。在国际专利申请WO2012/116814中，其内容通过引用结合到本文中来，公开了ALD用于涂覆例如球粒、颗粒、片剂和胶囊的固体药物制剂的用途。

[0064] 使用ALD，可能将涂覆材料作为单分子层沉积而获得超薄涂层。根据反应循环的数目，可沉积一个或多个原子层且每个反应循环可沉积厚度为约0.01nm-高达约0.3nm的涂层。

[0065] ALD涂层在一系列的两个或更多个自限性反应中形成且涂覆材料的层可依次施用直至达到所要的涂层厚度。

[0066] 涂层可在约20℃-约800℃、或约40℃-约200℃、例如约40℃-约150℃、例如约50℃-100℃的工艺温度下施用。最佳工艺温度取决于核物质的反应性和/或熔点。

[0067] 在大多数情况下，连串反应中的第一个将涉及在将涂覆的表面处的一些官能团或自由电子对或基团，例如羟基(-OH)或伯或仲氨基(-NH_2或-NHR，其中R例如为脂族基团，例如烷基)。各个反应有利地单独地且在使得所有过量的试剂和反应产物都被除去之后进行随后的反应的条件下进行。

[0068] 在一些实施方案中，可将所述生物活性物质与例如淀粉或纤维素衍生物的提供所需功能性的合适赋形剂混合。

[0069] 并且，可在施用无机涂层之前，例如通过用过氧化氢、臭氧处理纳米粒子或通过施用等离子体处理以在粒子的表面上产生游离氧基团而将纳米粒子的表面化学激活。因此，在一些实施方案中，在施用无机涂层之前，将未涂覆的纳米粒子或用一个或多个中间层涂覆的粒子浸没在含有过氧化氢的溶液中。

[0070] 在开始反应序列之前，可例如将纳米粒子暴露于真空和/或高温中而将纳米粒子处理以除去可吸附到其表面上的挥发性材料。

[0071] 可使用以下二元(AB)反应序列在具有表面羟基(-OH)和/或胺基(-NH_2或-NHR，其中R例如为脂族基团，例如烷基)的纳米粒子上制备氧化物涂层：

$$Z\text{-}Y\text{-}H^{*}+M_1X_n \rightarrow Z\text{-}Y\text{-}M_1X^{*}+HX \quad (A1)$$

$$Z\text{-}Y\text{-}M_1X^{*}+H_2O \rightarrow Z\text{-}Y\text{-}M_1OH^{*}+HX \quad (B1)$$

上述反应并未平衡，只是想要说明在粒子表面处的反应(即，没有层间或层内反应)。在反应方案中，星号(*)表示留在粒子或涂层的表面处的原子，且Y代表氧或氮(NH或NR)。在反应序列中，M_1X_n为前体，其中M_1为金属或准金属原子且X为可置换的亲核基团，例如卤素，例如Cl或Br；或烷氧基，例如甲氧基。

[0072] 特别令人感兴趣的具有结构M_1X_n的具体化合物有四氯化硅($SiCl_4$)、原硅酸四甲酯($Si(OCH_3)_4$)、原硅酸四乙酯($Si(OC_2H_5)_4$)、三甲基铝($Al(CH_3)_3$)、三乙基铝($Al(C_2H_5)_3$)、其他三烷基铝化合物、双(乙基环戊二烯基)镁($Mg(C_5H_4C_2H_5)_2$)、四异丙醇钛($Ti\{OCH(CH_3)_2\}_4$)等。

[0073] 特别优选这样的前体，其允许在例如低于100℃的低温下进行原子层沉积。这类优选的前体包括三甲基铝($Al(CH_3)_3$)、双(乙基环戊二烯基)镁($Mg(C_2H_5C_5H_4)_2$)和四异丙醇钛($Ti\{OCH(CH_3)_2\}_4$)、四氯化钛($TiCl_4$)或二乙基锌($Zn(C_2H_5)_2$)。因此，根据本发明的一个实施方案，所述前体为钛前体，例如三甲基铝；镁前体，例如双(乙基环戊二烯基)镁；和/或钛前体，例如四异丙醇钛和四氯化钛或二乙基锌。

[0074] 在反应A1中，前体M_1X_n与纳米粒子的表面上的一个或多个Z-Y-H*基团反应，以产生具有形式-M_1-X*的新表面基团。M_1经由一个或多个Y原子与纳米粒子连接。-M_1-X*基团代表在反应B1中可与水反应以使一个或多个羟基再生的位置。在反应B1中形成的基团可充当官能团，经由这些基团可重复反应A1和B1，每次增加新的M_1原子层。在一些情况下(例如当M_1为硅、锆、钛、锌或铝)时，羟基可作为水消除，在层内或层间形成M_1-O-M_1键。如果需要，该缩合反应则可通过例如高温和/或减压退火而促进，还参考在国际专利申请案WO2012/116814及其中引用的参考文献中的描述，即A.C.Dillon等，Surface Science 322,230(1995)；A.W.Ott等，Thin Solid Films 292,135(1997)；Tsapatsis等(1991)Ind.Eng.Chem.Res.30:2152-2159和Lin等，(1992)，AIChE Journal 38:445-454，这些参考

文献全部以引用的方式结合到本文中来。按照在上述参考文献中的教导，可制备SiO_2、Al_2O_3、ZrO_2、TiO_2和B_2O_3的涂层。

[0075] 在上述反应序列中，合适的金属和准金属包括硅、铝、钛、锌、镁和锆。合适的可置换亲核基团将随M_1稍微改变，但包括例如氟离子、氯离子、溴离子、烷氧基、烷基、乙酰丙酮酸根等。

[0076] 在所述的ALD之后，进行一个循环引起一个单分子层沉积在药物制剂上。如果进行随后的循环或循环系列且相同前体或含有相同金属的不同前体用于这些循环或循环系列中的每一个中，整个涂层则由优选为金属或准金属氧化物的相同材料构成。

[0077] 本发明还涉及制备如本文所述的涂覆的纳米粒子的方法，所述方法包括施用一层或多层无机材料到多个所述固体核，和在施用无机材料期间或在施用无机材料之间对所述固体核进行间歇或连续的解聚处理。

[0078] 应该注意到，根据本发明，施用无机材料到纳米粒子为气相沉积方法。因此，在施用无机材料期间粒子不存在于液相或液态介质中。

[0079] 在一个实施方案中，所述方法包括(a)向含有待涂覆的固体纳米粒子的反应器中引入，其处于气态；(b)吹扫和/或抽空所述反应器以除去未反应的前体和气态反应副产物；(c)暴露于第二前体以再次活化表面以便于第一前体的反应；(d)吹扫和/或抽空所述反应器且任选重复步骤(a)-(d)以达到所要的涂层厚度。

[0080] 如上文所提，还必须采取一些行动来避免或补偿在涂覆过程期间可由于在单个粒子之间的接触产生的孔(破裂)。从根本上，接触孔可通过在至少一部分涂覆过程期间例如通过使用流化床或在后续施用无机材料到粒子之间通过对粒子进行搅拌处理而保持粒子运动着来避免，从而实现在施用涂层期间形成的任何粒子聚集物的解聚和/或从而实现粒子的重排。

[0081] 本文提到的搅拌是指赋予纳米粒子相对于彼此的一些空间重新组织的行为，要么以连续方式如在流化床中，其中粒子可保持或多或少地恒定移动，要么以间接方式，如在施用无机材料的序贯步骤之间使用一个或多个超声步骤中。该想法是实现粒子相对于彼此的空间重排，且技术人员将能够在不脱离本发明范围的情况下设计出实现想法的各种供选方法。

[0082] 例如，施用无机涂层到固体的便利方法是形成纳米粒子的流化床，且随后使各种试剂在反应条件下依次经过流化床。使固体微粒材料流化的方法是公知的，且通常包括将固体材料支撑在多孔板或筛上。流化气体向上经过板或筛，稍微提起材料并扩大床的体积。在适当扩大的情况下，固体材料的行为就很像流体一样。可将流体(气态或液态)试剂引入床中以便与固体纳米粒子的表面反应。流化气体还可充当用于除去未反应的试剂和挥发性或气态反应产物的惰性吹扫气体。在该方法中，接触孔通过纳米粒子的移动来避免。

[0083] 另外，反应可在转动的圆筒形容器或转动的管或具有振动以保持粒子移动的部件的反应室腔室中进行。

[0084] 当在流化床中、在转动的圆筒形容器中或在转动的管子中或在允许粒子在施用材料期间或多或少地无规移动的其他设备中涂覆粒子时，可基本避免接触孔的出现。然而，如将在实施例中所示且如在本文中论述，在包括在两个或更多个涂覆步骤之间的中间搅拌的方法中涂覆的粒子的不均匀涂层厚度本身可产生非常有利的释放曲线。

[0085] 在基本不形成接触孔的方法中，即在施用无机涂层期间保持粒子相对于彼此移动的方法中，涂层将具有更均匀的厚度。在这样的情况下，任一纳米粒子组合物或制剂的释放曲线可通过组合不同涂层厚度和/或不同涂覆材料的纳米粒子合适地调适。

[0086] 中间层

在施用无机涂层之前，可对纳米粒子核进行一个或多个准备性表面处理。因此，可将各种化学组分的一个或多个中间层施用到纳米粒子核的表面上，例如以防止在气相沉积处理期间核与前体不需要的反应，以增强涂覆效率或降低纳米粒子核的团聚。应该了解到，虽然无机涂层应当提供基本完全覆盖的纳米粒子，但是中间层不必如此。

[0087] 例如，中间层可包含一种或多种表面活性剂，以降低待涂覆的粒子的团聚并提供适合随后涂覆的亲水性表面。对于此类用途可施用的表面活性剂为本领域普通技术人员公知的且也可为非离子、阴离子、阳离子或两性离子的。在一些实施方案中，所述表面活性剂为非离子表面活性剂，例如在吐温系列中见到的那些，例如吐温80。

[0088] 因此，在一些实施方案中，制备根据本发明的纳米粒子的方法包括在施用无机涂层之前对纳米粒子核进行表面处理的步骤，且该表面处理可包括施用表面活性剂到核的表面。表面活性剂的这种施用可通过将表面活性剂与含有未涂覆的纳米粒子(即，固体核)的液相混合，接着冷冻干燥、喷雾干燥或其他干燥方法来提供具有表面活性剂表面层的纳米粒子核来实现。

[0089] 何时纳米粒子核的准备性表面处理可能是适合的另一实施例为在纳米粒子核中存在的活性成分在气相涂覆方法(例如，ALD方法)期间易于与气相中存在的前体化合物反应时。在所述情况下，例如表面活性剂层的中间层还可用以防止物质发生所述反应。

[0090] 纳米粒子的衍生化或官能化

在本发明的纳米粒子中，含有一种或多种活性成分的核合适地被无机涂层完全覆盖。预期无机涂层的外表面可例如通过连接一个或多个化学部分到涂层的外表面来衍生化或官能化，所述化学部分例如为增强在给予纳米粒子的受试者(例如，哺乳动物，例如人类)体内纳米粒子的靶向递送的化合物或化合物部分。所述化合物例如可为聚合物、肽、抗体等。

[0091] 在一些实施方案中，所述化学部分为锚定基团或“手柄(handle)”，例如含有硅烷官能的基团。氢氧化物表面的金属和例如金属氧化物的硅烷化是连接官能团到这样表面的公知的方法，且实例例如由Herrera A.P.等在J.Mater.Chem.,2008,18,3650-3654中和在美国专利号US 8097742 B2中描述。

[0092] 可将任何所需化合物例如所需靶向化合物连接到该锚定基团。因此，在一些实施方案中，提供具有固体核、任选的一个或多个中间层的根据本发明的纳米粒子，所述核和任选的中间层被无机涂层覆盖，其中锚定基团连接到所述无机涂层的外表面上，所述锚定基团能够连接至少一种靶向分子。靶向分子的结合可通过共价结合或通过例如离子结合、氢键结合或范德华结合的非共价结合或不同类型的结合的组合完成。

[0093] 具有锚定基团的纳米粒子将通过连接适当的靶向分子到纳米粒子而提供靶向递送到身体的各部分的多用途工具。如已经提到的，所述靶向分子例如可为聚合物、肽、蛋白质、核酸。例如，靶向分子可为抗体或抗体片段或受体结合蛋白或肽。

[0094] 在一个另外的实施方案中，提供试剂盒，其包括如本文所述的纳米粒子，其具有连

接至无机涂层的外表面的例如含有硅烷官能的基团的锚定基团。在一些实施方案中，所述试剂盒还含有可用于连接靶向分子到所述锚定基团的至少一种试剂和任选的例如具有如何使用所述试剂盒的书面指导的活页的指导材料。在一些实施方案中，所述试剂盒还含有适合经由锚定基团连接至纳米粒子的至少一种靶向分子。

[0095] 药物制剂及其用途

根据一方面，本发明涉及在药物领域如治疗中或作为诊断工具使用的如本文定义的纳米粒子。借助于本发明的涂覆的纳米粒子，可能配制包括先前难以恰当地配制或可能受不良生物分布所妨碍的溶解性差的化合物的广泛多样的药学活性化合物。例如，根据在本发明的纳米粒子中所包含的活性成分，本发明的纳米粒子可用于治疗例如各种类型的癌症、炎性病症、神经退化性病症、自身免疫性病症等的病症。

[0096] 因此，根据一方面，本发明涉及包含多种根据本发明的纳米粒子的药物制剂。所述制剂可适合经局部或全身、肠胃外或例如口服或直肠的肠道给予且包含治疗有效量的根据本发明的纳米粒子，其中各纳米粒子由形成如本文定义的由无机涂层包围的纳米粒子核或包含在如本文定义的由无机涂层包围的纳米粒子核内的活性成分组成。所述药物制剂额外可包含用于纳米粒子的药学上可接受的赋形剂，例如药学上可接受的载剂。通常，治疗有效量将根据纳米粒子中包含的活性成分、正治疗的疾病状态、所治疗疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、给予路径和形式、主治医生或开业兽医的判断等变化。

[0097] 本文使用的纳米粒子或生物活性剂的“有效量”为在给予纳米粒子的受试者中有效产生所要的生理变化的量。本文使用的术语“治疗有效量”意指单独或与根据本发明的特定方面的另一试剂组合的纳米粒子或生物活性剂的量，其在给予本发明的纳米粒子的受试者中引起生物或药物反应，例如减轻正治疗的疾病或病症的症状或医治或预防疾病或病症。

[0098] 本发明的药物制剂可包含不同类型的纳米粒子。例如，药物制剂可包含不同粒度的粒子，例如一定量的具有在一种粒度范围内的粒度的纳米粒子以及一定量的具有在另一粒度范围内的粒度的纳米粒子。不同粒度范围可归于核的不同尺寸或涂层的不同厚度或这两者的组合。

[0099] 因此，在一些实施方案中，提供包含一定量的具有薄无机涂层或甚至没有无机涂层的纳米粒子以及一定量的具有较厚无机涂层的纳米粒子的药物制剂。通过在同一制剂中将具有不同涂层厚度和/或不同核尺寸的纳米粒子组合，在所治疗的受试者的体内实现的药物释放可在所选择的时间段延长，例如从几乎瞬时释放持续到延时释放。

[0100] 因此，在一些实施方案中，所述药物制剂包含不同活性成分和/或不同释放曲线的纳米粒子。例如，在一些实施方案中，所述制剂包含一定量的具有允许第一物质经第一时间段释放的厚度的涂层的纳米粒子和一定量的具有允许第二物质经第二时间段释放的另一更大厚度的涂层的纳米粒子，其中第二时间段可与第一时间段重叠或者不重叠。

[0101] 在其他实施方案中，本发明的药物制剂包含在纳米粒子表面处具有不同官能化或衍生化的纳米粒子。例如，本发明的药物制剂可包含一定量的用将纳米粒子导向体内的一种器官或细胞类型的一种类型的靶向分子官能化的纳米粒子和一定量的用将纳米粒子导向体内的同一或另一器官或细胞类型的另一类型的靶向分子官能化的纳米粒子。

[0102] 对于例如口服的肠道给予，本发明的纳米粒子可以配制成各种剂型。所述药学上

可接受的载剂可为固体或液体。固体形式的制剂包括颗粒剂(其中各颗粒由数个纳米粒子和例如粘合剂组成)、片剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂。固体载体可为也可充当例如稀释剂、调味剂、润滑剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料的一种或多种物质。在片剂中,本发明的纳米粒子通常与具有必需的结合能力的载体以合适比例混合并压制成所要的形状和尺寸。合适的载剂包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

[0103] 在另一实施方案中,所述纳米粒子例如包封在软或硬壳胶囊如明胶胶囊中。

[0104] 用于直肠给予的例示性组合物包括栓剂,其可含有例如合适的无刺激性赋形剂,例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇,其在常温下为固体,但在直肠腔中液化和/或溶解以释放纳米粒子。

[0105] 本发明的纳米粒子也可肠胃外给予,例如通过吸入、注射或输注给予,例如通过静脉内、动脉内、骨内、肌肉内、脑内、侧脑室、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、颅内、肿瘤内、皮内和皮下注射或输注给予。

[0106] 因此,对于肠胃外给予,本发明的药物组合物可以无菌可注射或可输注制剂的形式,例如作为本发明纳米粒子的无菌水性或油性混悬剂。该混悬剂可根据本领域已知的技术使用合适的分散或湿润剂(例如,吐温80)和悬浮剂来配制。无菌可注射或难熔制剂也可为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂中的无菌可注射或可输注混悬剂。例如,药物组合物可为在1,3-丁二醇中的溶液。可用于本发明的组合物中的可接受的载体的其他实例包括但不限于甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。额外地,可采用无菌的固定油作为悬浮介质。为此目的,可以使用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和的固定油。例如油酸的脂肪酸及其甘油酯衍生物可用于可注射剂的制备中,如天然的药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,特别是以其聚氧乙烯化型式。这些油性混悬剂还可含有长链醇稀释剂或分散剂。

[0107] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物为适合吸入的制剂,例如吸入粉剂,例如可通过使用干燥粉末吸入器给予。该类型的制剂例如由Kumaresan C.等在Pharma Times-第44卷-第10期-2012年10月,第14-18页中和由Mack P.等在Inhalation,第6卷,第4期,2012年8月,第16-20页中描述,其内容通过引用结合到本文中。

[0108] 在这类实施方案中,纳米粒子的尺寸合适地在具有约20-50μm的直径的范围内。

[0109] 在本发明的吸入制剂的一些实施方案中,可控制药物从制剂中的释放,从而对于同一剂量能够实现即时或快速释放和延时释放。这例如通过组合具有例如在例如厚度方面变化的不同涂层的粒子和任选的没有涂层的粒子来实现。例如,可将没有涂层的粒子与在吸入之后在例如30分钟之后开始溶解的具有例如5nm的涂层的粒子和任选的还有具有甚至更厚的涂层的粒子组合,所述具有甚至更厚的涂层的粒子在吸入之后在例如数天的长得多的时间之后开始溶解。

[0110] 本发明的药物组合物还可局部地给予到皮肤或粘膜。对于局部给予,所述药物组合物可例如为含有本发明的纳米粒子的洗剂、凝胶剂、糊剂、酊剂、透皮贴片、用于经粘膜递送的凝胶剂。所述组合物可配制为含有悬浮在例如矿物油、液体石油、白色石油、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水的载剂中的本发明的纳米粒子的合适软膏剂。供选地,所述药物组合物可配制为含有在载剂中的本发明的纳米粒子的合适洗剂或霜剂。合适的载

体包括但不限于矿物油、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酸酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。本发明的药物组合物也可通过直肠栓制剂或以合适的灌肠制剂局部施用到低位肠道。

[0111] 合适的药物赋形剂如载剂和制备药物剂型的方法描述在药物制剂领域中的标准参考教科书Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学),Mack Publishing Company中。

[0112] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物可包含约1%-约99%、优选约20%-约90%的本发明的纳米粒子以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0113] 本发明的纳米粒子及其用途在附图中进一步说明。在这些图中,图1代表包含由涂层3包封的固体核2的纳米粒子1。虽然在图1中表示的粒子为球形的,但是应该了解这毫无疑问仅是示意图,且实际上纳米粒子1也可具有不规则的形状。同样,在纳米粒子直径与涂层厚度之间的比例仅为说明性的且这些比例可根据例如所要的溶解时间、在涂层中的层数等因素而改变。

[0114] 在图2中表示的纳米粒子1包括在核2和涂层3之间的中间层4。该中间层4可完全地包封并覆盖核2或者未完全地包封并覆盖核2,这取决于例如该层的用途,其在图2中由虚线说明。

[0115] 在图3中表示的纳米粒子1包含连接至无机涂层3的外表面的化学部分5,例如允许另一分子例如靶向分子连接至表面的锚定基团。化学部分5还可为本身满足例如靶向给予纳米粒子的受试者体内的器官或细胞类型的用途的部分。

[0116] 虽然在图3中示出的纳米粒子1不包括在图2中所说明类型的任何中间层,但是应该了解也考虑这样的变体。

[0117] 在图4中,示出具有为锚定基团的化学部分5的纳米粒子1,该锚定基团连接所选择的分子6。关于图3的纳米粒子,考虑图4的纳米粒子的变体包括在无机涂层3和固体核2之间的至少一个中间层。

[0118] 在图1-4中表示的实施方案中,无机涂层还可包括数个不同组成的层,例如一层Al_2O_3和一层TiO_2。

[0119] 最后,在图5中,说明根据本发明的药物剂量单位7,其含有一定量的第一纳米粒子1a和一定量的第二纳米粒子1b。在图5中,纳米粒子示意性显示为在核尺寸和涂层尺寸方面不同。应该了解纳米粒子的化学组成也可不同,同样表面官能化可不同。所述剂量单位可例如为胶囊剂。除了本发明的纳米粒子之外,所述剂量单位还可包含以微粒或非微粒形式的其他活性成分以及药学上可接受的赋形剂。

[0120] 现在将通过以下非限制性实施例进一步描述本发明。

实施例

[0121] 实施例1

药物的粉末具有100nm的粒径。该药物的问题在于其不能经口给予患者并维持其最佳药物效果。如果药物能够在药物释放之前作为相对惰性的纳米粒子到达体内目的地,则将是非常有利的。为了实现此,使用ALD将薄氧化铝(Al_2O_3)涂层施用到晶粒/粉末。氧化铝防止粉末在体内直接溶解且涂层的厚度决定多久将溶解。氧化铝的溶解即使在酸性和中性

pH下也因氯离子的存在而成为可能。

[0122] 通过ALD形成氧化铝涂层的方法在50-100℃的温度下进行且药物经受住该温度而没有劣化。

[0123] 实施例2

药物的粉末具有1000nm的粒径。该药物的问题在于其表面通过极性官能团封端，防止跨细胞膜输送。通过在晶粒的表面上施用薄二氧化钛(TiO_2)涂层，可回避该问题，因为氧化钛提供与该药物不同的表面化学组成。

[0124] 通过ALD形成氧化钛涂层的方法在100-150℃的温度下进行且药物经受住该温度而没有劣化。

[0125] 实施例3

药物的粉末具有100nm的粒度。该药物的问题在于其不能用用于靶向或其他功能的所需分子修饰。在颗粒上涂覆在其上可连接用于靶向或其他功能的所要分子的氧化铝(Al_2O_3)薄膜可绕过该问题。

[0126] 实施例4

药物的粉末具有200nm的粒度。将粉末与吐温80的水溶液混合并让其干燥。向具有表面活性剂处理过的表面的粉末涂覆氧化铝(Al_2O_3)薄涂层。

[0127] 实施例5

将非洛地平(即(RS)-4-(2,3-二氯苯基)-2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酸3-乙酯5-甲酯)的粒子粉末(0.3g，近似粒径150nm)置于5cm^2托盘中并将托盘引入ALD反应室中。将反应器加热到50-100℃的温度。ALD使用三甲基铝和水作为ALD前体进行。在1-10秒的ALD脉冲长度下进行50次ALD循环。除了在单个粒子之间的接触点处之外，所得到的产物由具有约3nm厚的涂层的粒子组成。

[0128] 将非洛地平粒子粉末从反应器中排出，置于5ml水中并超声处理5分钟。非洛地平具有极低的水溶性，因此水被选为用于超声处理步骤的液相(分散介质)。超声处理引起解聚，在单个非洛地平粒子之间的接触点崩裂。

[0129] 让非洛地平粒子粉末在水中沉降并滗析出过量的水。随后让粉末干燥。粉末使用刮片“抖松(fluffed)”并再次置于托盘中以便装载到反应器中。

[0130] 将粉末的ALD涂覆、粉末的超声处理和超声处理过的粉末的干燥的步骤重复3次，总共循环4次。所得到的干燥粉末是自由流动的且大部分(大于50％的粒子)具有10-20nm厚的没有破裂(接触孔)的氧化铝涂层。

[0131] 实施例6

将对乙酰氨基酚(即N-(4-羟基)乙酰胺)的粒子粉末(0.3g，近似粒径30μm)置于5cm^2托盘中并将托盘引入ALD反应室中。将反应器加热到50-100℃的温度。ALD使用三甲基铝和水作为ALD前体进行。在1-10秒的ALD脉冲长度下进行50次ALD循环。除了在单个粒子之间的接触点处之外，所得到的产物由具有约3nm厚的涂层的粒子组成。

[0132] 将对乙酰氨基酚粒子粉末从反应器中排出，置于5ml庚醇中并超声处理5分钟。对乙酰氨基酚具有高水溶性但在例如庚烷中具有低溶解度，因此庚烷被选为超声处理步骤的液相(分散介质)。超声处理引起解聚，其中在单个对乙酰氨基酚粒子之间的接触点崩裂。

[0133] 让对乙酰氨基酚粒子粉末沉降并滗析出过量的庚烷。随后让粉末干燥。粉末使用

刮片“抖松”并再次置于托盘中以便装载到反应器中。

[0134] 将粉末的ALD涂覆、粉末的超声处理和超声处理过的粉末的干燥的步骤重复4次，总共循环5次。在最后的干燥步骤之后，所得到的粉末为自由流动的且大部分(大于50％的粒子)具有10-20nm厚的没有破裂(接触孔)的氧化铝涂层。

[0135] 实施例7

将非洛地平的粒子粉末(0.03g，近似粒径150nm)置于5cm^{2}托盘中并将托盘引入ALD反应室中。将反应器加热到50-100℃的温度。ALD使用三甲基铝和水作为ALD前体进行。在0.1-450秒的ALD脉冲长度下进行10-30次ALD循环。除了在单个粒子之间的接触点处之外，所得到的产物由具有约0.5-2nm厚的涂层的粒子组成。

[0136] 将非洛地平粒子粉末从反应器中排出，置于5ml水中并超声处理5分钟。

[0137] 在超声处理5分钟之后，让粉末沉降并滗析出过量的水。随后让粉末干燥。粉末使用刮片“抖松”并再次置于托盘中以便装载到反应器中。

[0138] 粉末的ALD涂覆、粉末的超声处理和超声处理过的粉末的干燥的步骤重复3次，即总共4个系列，各个系列包括包括50次ALD循环的沉积步骤、接着超声处理的步骤和超声处理过的粒子的干燥。所得到的干燥粉末为自由流动的且具有2-8nm厚的没有破裂(接触孔)的氧化铝涂层。

[0139] 具有未破裂的涂层的含非洛地平的纳米粒子可在需要的情况下与任何剩余的未完全覆盖的纳米粒子分离，做法是，将粉末浸泡在作为非洛地平的溶剂的二氯甲烷中，从浸泡介质中分离浸泡的粒子且任选漂洗分离的粒子而。

[0140] 此后前体变为四氯化钛和水。ALD在氧化铝涂覆的非洛地平粒子上使用与先前ALD处理基本相同的条件(反应器温度：50-100℃、10-30次ALD循环、ALD脉冲长度：1-10秒)进行，从而在氧化铝涂层之上形成氧化钛涂层。在该第二序列的ALD处理和解聚处理中，各系列总共进行4次。

[0141] 实施例8

遵循实施例5的方法，但ALD处理和解聚处理的系列进行8次。得到具有15nm厚的氧化铝涂层和40μm的粒度的非洛地平纳米粒子粉末。

[0142] 实施例9

遵循实施例6的方法，但ALD处理和解聚处理的系列总共进行8次。得到具有15nm厚的氧化铝涂层和40μm的粒度的对乙酰氨基酚纳米粒子粉末。

[0143] 实施例10

遵循实施例5的方法，但将四氯化钛和水用作ALD处理中的前体。得到具有15nm厚的氧化钛涂层和40μm的粒度的非洛地平纳米粒子粉末。

[0144] 实施例11

遵循实施例6的方法，但将四氯化钛和水用作ALD处理中的前体。得到具有5nm厚的氧化钛涂层和150纳米的粒度的对乙酰氨基酚纳米粒子粉末。

[0145] 比较例12

遵循实施例6的方法，但在第一超声处理并干燥ALD处理过的纳米粒子之后，在没有任何进一步施用无机涂层的情况下收集干燥粉末。

[0146] 实施例13

将约15mg的在实施例6中制备的涂覆的对乙酰氨基酚纳米粒子与100ml去离子水混合且随后超声处理5分钟。混合物通过加入更多的去离子水而稀释到1升并使用磁力搅拌器搅拌。定期取出上清液(含有溶解的对乙酰氨基酚的水)的样品并测量在243nm下的吸光度,作为上清液中对乙酰氨基酚浓度的指示。

[0147] 实施例14

使用实施例9的涂覆的对乙酰氨基酚纳米粒子重复实施例13的过程。

[0148] 比较例15

使用比较例12的对乙酰氨基酚纳米粒子重复实施例13的方法。

[0149] 在图6中,示出实施例13-15的溶解试验的结果。在图6中,菱形1示出在实施例14中得到的结果(8个涂覆/搅拌系列);正方形2示出在实施例13中得到的结果(5个涂覆/搅拌系列);且三角形3示出在比较例15中得到的结果(1个涂覆/搅拌系列)。没有标记的直水平线(在约0.8处)代表在实施例6和9的涂覆的纳米粒子的全部溶解的情况下在水相中对乙酰氨基酚的浓度。

[0150] 根据结果,看出本发明的涂覆的纳米粒子具有明显延迟的溶解曲线。此外,可通过改变ALD(或其他沉积)循环的数目和包括具有中间搅拌处理的ALD(或其他涂覆)处理的系列的数目而定制该延迟。

[0151] 在不希望受任何理论约束的情况下,人们认为,通常,固体核从任一粒子的释放为瞬时事件,在随着包围固体核的涂层的厚度而增加的延迟之后发生(即,涂层越厚,其崩解或溶解的时间越久)。对乙酰氨基酚为非常易于水溶的物质,因此,理论上,可预期多个具有均匀涂层厚度的纳米粒子在涂层缓慢溶解于液相期间表现出包括初始滞后时间的对乙酰氨基酚在水性液相中的溶解曲线,接着在液相中的对乙酰氨基酚浓度短期迅速增加,这对应于在包围涂层已经溶解到足以提供水接近对乙酰氨基酚的程度的时间点时对乙酰氨基酚迅速溶解。与该理论溶解曲线形成对比,本发明的纳米粒子表现出在液相中的对乙酰氨基酚浓度的迅速增长、接着缓慢且稳定地增长。

[0152] 认为在最初的几分钟内对乙酰氨基酚浓度的迅速增长对应于保留未完全包封的纳米粒子,对乙酰氨基酚自此迅速溶解。该假设由在上清液中对乙酰氨基酚浓度的最大水平的初始迅速增加随着涂覆系列的数目增加而减小的事实所支持。增加涂覆和解聚系列的数目将产生增加分数的完全覆盖的纳米粒子。

[0153] 认为在上清液中对乙酰氨基酚浓度的随后缓慢增长是不均匀地涂覆纳米粒子的结果。再次,在不希望受任何理论约束的情况下,可以推测,在每次施用涂层期间,在粒子间的新接触点将以无规方式出现,且因此每个粒子在其表面上将具有不同厚度的涂层。多个具有不均匀表面涂层的这类粒子的溶解将引起由实施例13和14得到的缓慢增长的浓度曲线。在体内给予中,实施例6和9的纳米粒子将能够提供对乙酰氨基酚在所治疗的受试者的体内的延迟释放。

[0154] 应该注意,未完全涂覆的纳米粒子,例如引起在实施例13和14中的对乙酰氨基酚的初始迅速增长的那些,可例如通过使产物与纳米粒子固体核的溶剂接触而容易地从涂覆过程结束得到的纳米粒子产物中排除。例如,可将具有水溶性固体核的纳米粒子用水或水溶液洗涤并使其干燥。可将具有例如可溶解于有机溶剂中的核的非水溶性固体核的粒子用所述有机溶剂洗涤。在所述一个或多个洗涤步骤中,未完全涂覆的纳米粒子的固体核将溶

解且具有完全包封的固体核的粒子随后可从液相中分离并任选将其漂洗且干燥。

[0155] 因此，在一些实施方案中，本发明提供了制备多个纳米粒子的方法，各粒子具有包含生物活性物质的固体核，所述核由无机涂层包封，所述方法包括以下步骤：对所述固体核施用一层或多层无机材料；

在施用所述无机材料层期间和/或之间对所述固体核进行搅拌；和

使所得到的纳米粒子与所述固体核的溶剂接触。

[0156] 在消除未完全涂覆的纳米粒子的步骤中，固体核的溶剂优选不应当是无机涂层的溶剂或应当仅为无机涂层的不良溶剂。

[0157] 非常有利地，通过本发明的方法，可提供具有所需的受控释放曲线、例如延迟释放曲线、持续释放曲线等的纳米粒子组合物。在一些实施方案中，所述方法因此包括：

使涂覆的纳米粒子的样品与为固体核和无机涂层的溶剂的液相接触，

测定涂覆的纳米粒子固体核在液相中的溶解，

比较涂覆的纳米粒子固体核的溶解与没有无机涂层的类似固体核的溶解，

确定与没有无机涂层的类似固体核的溶解相比所述涂覆的纳米粒子固体核溶解的延迟，和

选择具有超过预定时长的溶解延迟的涂覆的纳米粒子。

[0158] 为固体核和无机涂层的溶剂的液相例如可为水、水溶液、磷酸盐缓冲液或任何其他合适的液体。

[0159] 涂覆的纳米粒子在液相中的溶解可例如通过确定活性物质在液相中的浓度来测定。

[0160] 将涂覆的纳米粒子固体核的溶解曲线与没有无机涂层的类似固体核的溶解曲线相比较，以提供关于由涂层提供的溶解延迟的信息。

[0161] 例如，溶解延迟可确定为溶解至少50重量％的涂覆的纳米粒子固体核所需要的时间与溶解至少50重量％的没有涂层的固体核所需要的时间之间的差值。

[0162] 在一些实施方案中，溶解延迟确定为溶解至少90重量％的涂覆的纳米粒子固体核所需要的时间与溶解至少90重量％的没有涂层的固体核所需要的时间之间的差值。

[0163] 在一些实施方案中，溶解延迟确定为溶解至少95重量％的涂覆的纳米粒子固体核所需要的时间与溶解至少95重量％的没有涂层的固体核所需要的时间之间的差值。

[0164] 在一些实施方案中，溶解延迟确定为溶解至少99重量％的涂覆的纳米粒子固体核所需要的时间与溶解至少99重量％的没有涂层的固体核所需要的时间之间的差值。

[0165] 在一些实施方案中，溶解延迟确定为溶解100重量％的涂覆的纳米粒子固体核所需要的时间与溶解100重量％的没有涂层的固体核所需要的时间之间的差值。

[0166] 因此可适当地选择具有超过预定时长的溶解延迟的涂覆的纳米粒子。如果根据试验认为溶解延迟不足，则可增加方法的参数，例如对纳米粒子施用无机材料的次数，从而提供较厚的涂层，或者可改变无机材料等。

[0167] 非常有利地，本发明因此提供了得到具有精调的释放性质的药物制剂的方法。此外，不同释放曲线的纳米粒子可组合在同一药物制剂中，这甚至进一步增加改变制剂的释放曲线的可能性。

本发明还涉及以下方面：

项1.制备多个涂覆的纳米粒子的方法,所述涂覆的纳米粒子具有包含生物活性物质的固体核,所述固体核被无机涂层包封;所述方法包括:

通过施用方法施用一层或多层无机材料到多个所述固体核,其中所述无机材料或用于形成所述无机材料的前体以气相存在,和

在施用所述一层或多层无机材料期间和/或之间对所述固体核进行搅拌。

项2.项1的方法,其中多于一层无机材料施用到所述固体核且在将至少一层无机材料施用到所述固体核之后且在施用至少一层随后的无机材料到所述固体核之前对所述固体核进行搅拌。

项3.项1或2的方法,其包括:

(i)施用无机材料到多个所述固体核上;

(ii)对多个所述固体核进行搅拌;

(iii)重复步骤(i)n次,其中n为至少1的整数;和

(iv)当n为至少2的整数时,在至少一些步骤(i)之后重复步骤(ii)。

项4.项3的方法,其中n为至少1且至多50的整数。

项5.项4的方法,其中n为至少2且至多20的整数。

项6.项5的方法,其中n为至少3且至多10的整数。

项7.项1的方法,其中在施用无机材料期间对所述固体核进行连续或间歇的搅拌。

项8.项1-7中任一项的方法,其中所述无机材料通过原子层沉积、化学蒸气沉积或物理蒸气沉积施用。

项9.项1-8中任一项的方法,其中无机材料包含至少一种金属或准金属元素。

项10.项9的方法,其中为金属或准金属的所述元素作为氧化物、氢氧化物、碳化物、硒化物、氮化物、硫化物、氟化物、氯化物和/或盐存在。

项11.项10的方法,其中所述元素作为氧化物存在。

项12.项1-10中任一项的方法,其中所述无机材料包括氧化铝(Al_2O_3)、二氧化钛(TiO_2)、氧化铁(Fe_xO_y)、氧化镓(Ga_2O_3)和氧化镁(MgO)、氧化锌(ZnO)、氧化铌(Nb_2O_5)、氧化铪(HfO_2)、氧化钽(Ta_2O_5)、氧化镧(La_2O_3)、二氧化锆(ZrO_2)和/或二氧化硅(SiO_2)。

项13.项1-12中任一项的方法,其中将数层无机材料施用到所述固体核。

项14.项13的方法,其中将多层不同组合物施用到所述固体核。

项15.项1-14中任一项的方法,其中所述生物活性物质为治疗活性物质。

项16.项1-15中任一项的方法,其包括:

使所述纳米粒子的样品与为所述固体核和所述无机涂层的溶剂的液相接触,

测定所述涂覆的纳米粒子固体核在所述液相中的溶解,

比较涂覆的纳米粒子固体核的溶解与没有无机涂层的类似固体核的溶解,

确定与没有无机涂层的类似固体核的溶解相比所述涂覆的纳米粒子固体核溶解的延迟,和

选择具有超过预定时长的溶解延迟的涂覆的纳米粒子。

项17.项16的方法,其中所述溶解延迟确定为溶解至少50重量%的所述涂覆的纳米粒子固体核所需要的时间与溶解至少50重量%的没有涂层的固体核所需要的时间之间的差值。

项18.项17的方法,其中所述预定时长为至少5分钟。

项19.项17的方法,其中所述预定时长为至少1小时。

项20.可通过根据项1-19中任一项的方法得到的多个涂覆的纳米粒子。

项21.根据项20的多个涂覆的纳米粒子,其中所述生物活性物质为治疗活性物质。

项22.药物组合物,其包含根据项21的多个涂覆的纳米粒子和药学上可接受的载剂。

项23.制备药物组合物的方法,其包含将根据项22的多个纳米粒子与药学上可接受的载剂或赋形剂联用。

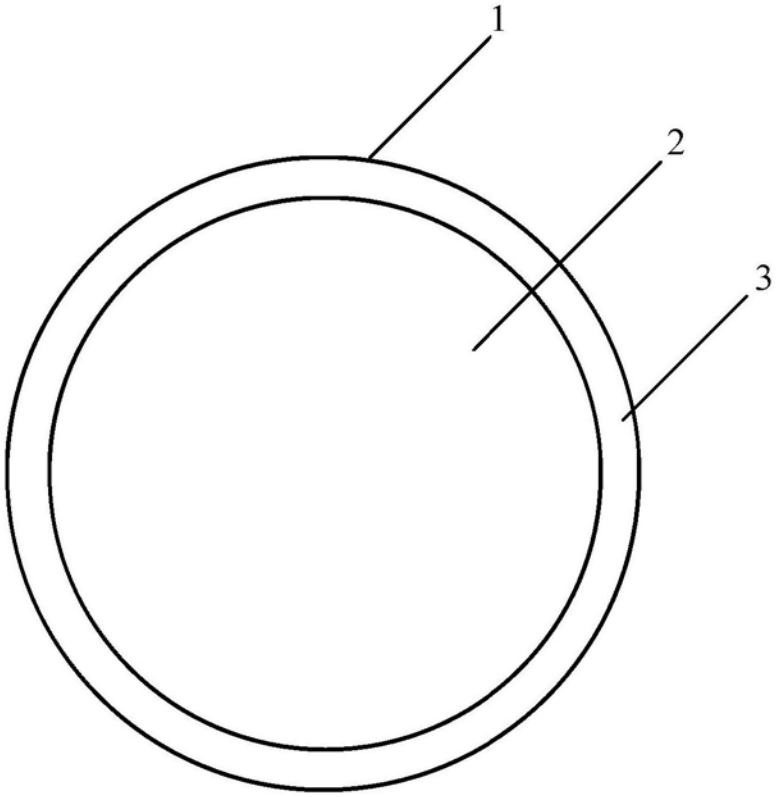


图1

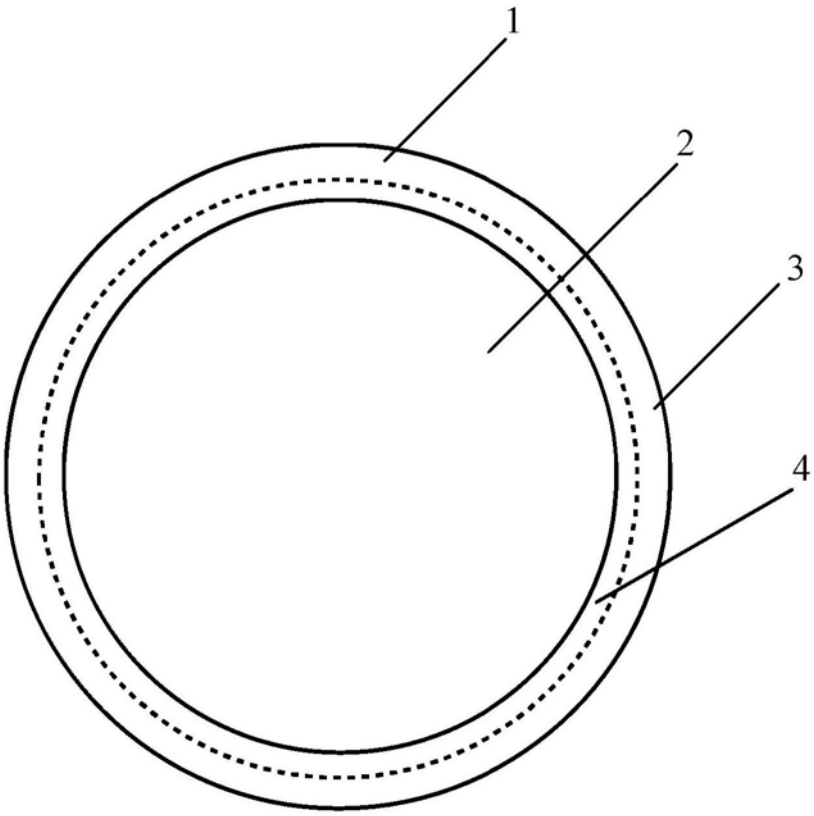


图2

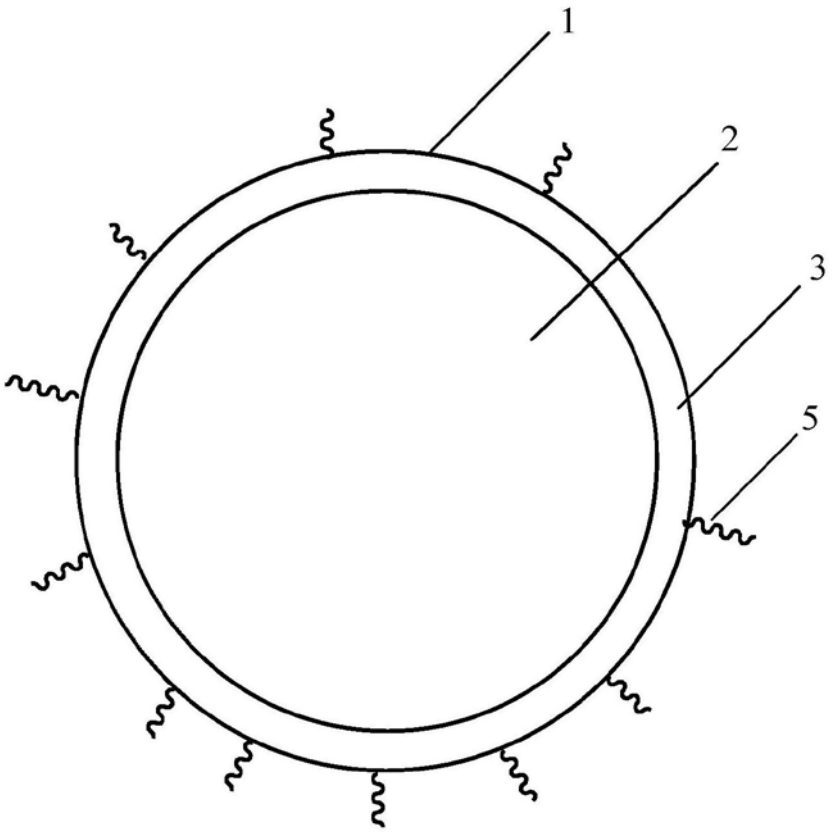


图3

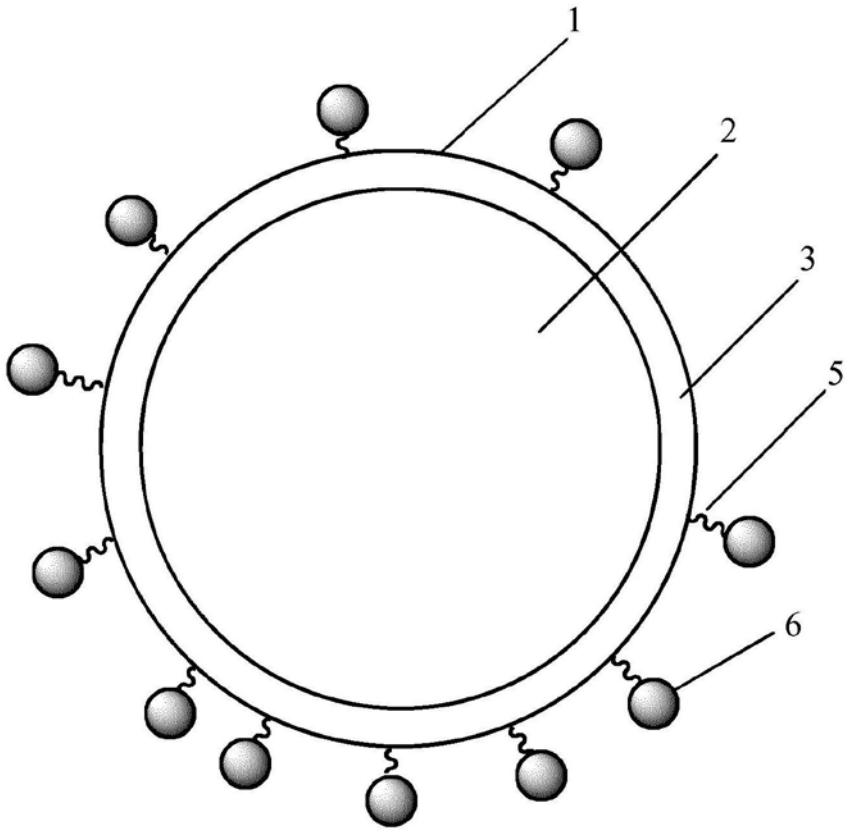


图4

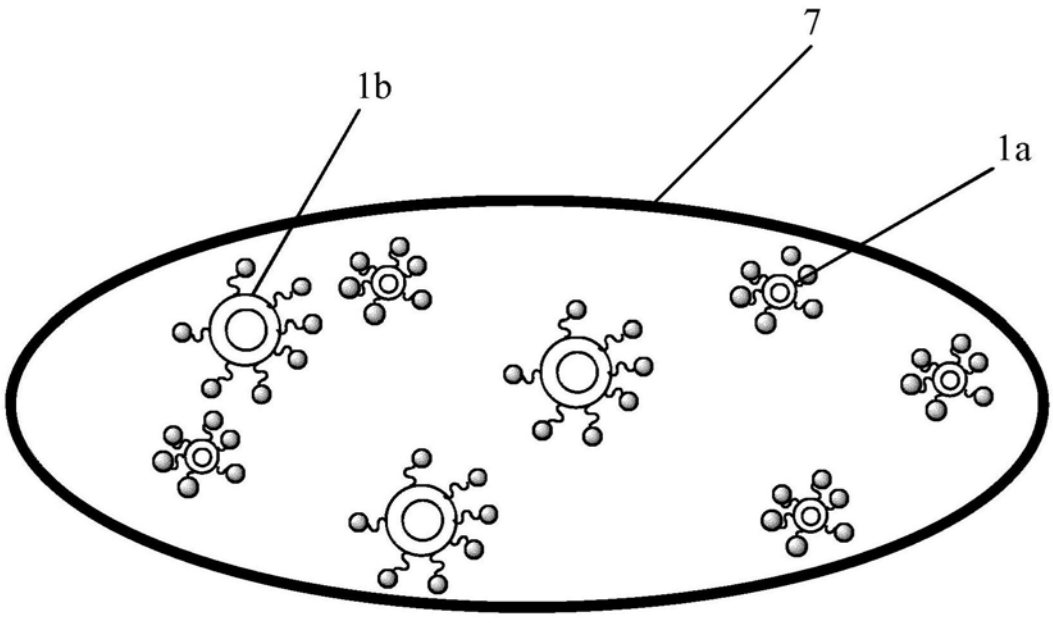


图5

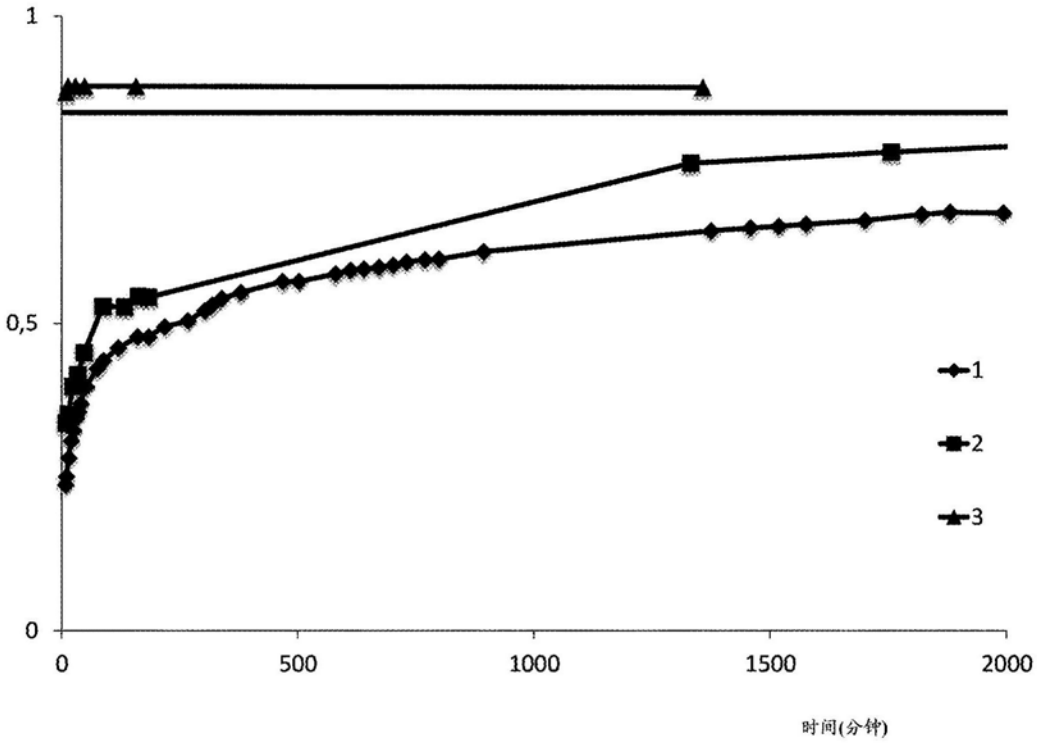


图6