

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/10 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480015031.9

[43] 公开日 2006 年 7 月 5 日

[11] 公开号 CN 1798543A

[22] 申请日 2004.4.12

[21] 申请号 200480015031.9

[30] 优先权

[32] 2003.5.30 [33] US [31] 10/449,677

[86] 国际申请 PCT/US2004/011181 2004.4.12

[87] 国际公布 WO2005/002544 英 2005.1.13

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.30

[71] 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 小吉米·R·巴兰

布赖恩·J·加布里奥

詹姆士·S·斯泰费利

斯蒂芬·W·施泰因

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 樊卫民 郭国清

权利要求书 4 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

稳定的含纳米粒子的粒子分散体

[57] 摘要

一方面，本发明提供了稳定的分散体，其包括：含连续液体相和多种有机纳米粒子的连续相；和含分散在连续相中的粒子的分散相。

-
1. 一种稳定的分散体，包括：
含连续液体相和多种有机纳米粒子的连续相；和
5 含分散在连续相中的粒子的分散相。
2. 如权利要求 1 所述的分散体，其中纳米粒子选自：富勒烯、树枝状聚合物、不溶性糖、氨基酸、有机聚合物纳米球、及其组合。
- 10 3. 如权利要求 1 所述的分散体，其中纳米粒子是用 PEG 表面改性的。
4. 如权利要求 1 所述的分散体，其中纳米粒子包括支化或超支化的聚环氧乙烷、或其组合。
- 15 5. 如权利要求 1 所述的分散体，其中纳米粒子包括 4 臂、6 臂、或 8 臂的聚环氧乙烷、或其组合。
6. 如权利要求 1 所述的分散体，其中连续相包括有机液体。
- 20 7. 如权利要求 1 所述的分散体，其中所述单个纳米粒子的粒径不大于约 50 纳米。
8. 如权利要求 1 所述的分散体，其中所述单个纳米粒子的粒径在
25 约 3 纳米至约 50 纳米的范围内。
9. 如权利要求 1 所述的分散体，其中所述单个纳米粒子的粒径不大于约 20 纳米。
- 30 10. 如权利要求 1 所述的分散体，其中所述单个纳米粒子的粒径

在约 3 纳米至约 20 纳米的范围内。

11. 如权利要求 1 所述的分散体，其中所述单个纳米粒子的粒径在约 3 纳米至约 10 纳米的范围内。

5

12. 如权利要求 1 所述的分散体，其中分散体包括小于 0.001wt% 的表面活性剂、表面活化剂、洗涤剂、和常规分散剂。

10

13. 如权利要求 1 所述的分散体，其中液体连续相选自：水、有机酸、醇、酮、醛、胺、酰胺、酯、二醇、醚、烃、卤化碳、单体、低聚物、润滑油、植物油、硅油、矿物油和霍霍巴油、燃料油、煤油、汽油、柴油、乙二醇的低聚物、烷基和芳基硝基化合物、部分或完全氟化的化合物、及其组合。

15

14. 如权利要求 1 所述的分散体，其中有机纳米粒子包括烷基表面基团。

15. 如权利要求 14 所述的分散体，其中烷基为至少 C₃。

20

16. 如权利要求 14 所述的分散体，其中烷基为不大于 C₃₀。

17. 如权利要求 14 所述的分散体，其中烷基范围为 C₃ 至 C₂₂。

18. 如权利要求 14 所述的分散体，其中烷基范围为 C₃ 至 C₁₈。

25

19. 如权利要求 14 所述的分散体，其中烷基范围为 C₃ 至 C₁₂。

20. 如权利要求 14 所述的分散体，其中烷基为 C₃ 至 C₈ 和在它们之间的任意组合或整数。

30

21. 如权利要求 1 所述的分散体, 其中有机分子包括 C₆₀、C₇₀、C₈₂、C₈₄ 富勒烯、或其组合。

5 22. 如权利要求 1 所述的分散体, 其中有机分子包括 G2、G3、G4、G5、G6、G7、G8、G9、或 G10 树枝状聚合物中的至少一种、或其组合。

23. 如权利要求 1 所述的分散体, 其中有机分子是富勒烯和树枝状聚合物的混合物。

10

24. 如权利要求 1 所述的分散体, 其中连续相包括有机液体。

25. 如权利要求 1 所述的分散体, 其中分散相包括一种或多种药物。

15

26. 如权利要求 25 所述的分散体, 其中液体连续相包括: 水、乙醇、丙二醇、甘油、乳酸酯、或其组合。

27. 如权利要求 25 所述的分散体, 其中液体连续相还包括溶解的无机盐或有机盐、聚合物、赋形剂、或其组合。

20

28. 如权利要求 25 所述的分散体, 其中液体连续相包括至少 50wt%的水。

25 29. 如权利要求 25 所述的分散体, 其中药物选自: 甾族化合物、抗生素、支气管扩张药、或镇痛药。

30. 如权利要求 25 所述的分散体, 包括小于 0.001wt%的表面活性剂。

30

31. 如权利要求 25 所述的分散体, 包括小于 0.001wt% 的表面活性剂、表面活化剂、洗涤剂、和常规分散剂。

5 32. 如权利要求 1 所述的分散体, 还包括表面改性的无机纳米粒子。

33. 如权利要求 25 所述的分散体, 还包括表面改性的无机纳米粒子。

10 34. 一种稳定分散体的方法, 该方法包括: 向包括分散固体相和液体连续相的分散体中添加有效量的有机纳米粒子。

15 35. 一种治疗哺乳动物的方法, 该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 25 的药物分散体, 给药方法选自: 口服、注射、局部给药、通过鼻腔给药、吸入、及其组合。

36. 如权利要求 35 所述的方法, 其中使用雾化吸入器通过吸入来施用有效量的药物分散体。

20 37. 如权利要求 35 所述的方法, 其中使用泵式喷雾器通过鼻腔或局部给药来施用有效量的药物分散体。

38. 如权利要求 35 所述的方法, 其中通过注射来施用有效量的药物分散体。

25 39. 一种分散体试剂盒, 包括: 要被分散在连续相中的分散相组分和有机纳米粒子。

稳定的含纳米粒子的粒子分散体

5 发明背景

常规的分散体由两个相组成：分散相和连续相。最常见的分散体由分散粒子和液体连续相组成。如果所形成的分散体没有被稳定，则分散粒子趋于絮凝或附聚，两个相会分离。典型地，使用分散剂来防止两相完全分离。在分散剂被吸附到分散粒子上后，分散剂能够稳定分散体。增加连续相的粘度也可以防止分散体的完全相分离。

发明概述

在一个方面，本发明提供了稳定的分散体，该分散体包括：含连续液体相和有机纳米粒子的连续相；和含分散在连续相中的粒子的分散相。

另一方面，本发明提供了稳定分散体的方法，该方法包括：向分散体中加入有效量的有机纳米粒子，该分散体包括分散的固体相和液体连续相。

另一方面，本发明提供了治疗哺乳动物的方法，该方法包括：向哺乳动物施用治疗有效量的本发明药物分散体，施用方法选自：口服、注射、局部给药、通过鼻腔给药、吸入、及其组合。

另一方面，本发明提供了分散体试剂盒，该试剂盒包括：要被分散在连续相中的分散相组分、和有机纳米粒子。

发明详述

本发明的分散体是稳定的分散体，能在使用时间段内保持分散，而基本不需要搅拌分散体，或者用最少的能量输入就能轻易地再分散

它。通过在连续相中加入有效量的有机纳米粒子，使含分散粒子和连续相的分散体稳定。“有效量”的有机纳米粒子是指能使分散粒子的聚集最小化并形成稳定的分散体的量，该分散体在使用时间段内基本不用搅拌就能保持分散，或者用最少的能量输入就能轻易地再分散它。

5 不希望被任何理论束缚，据信纳米粒子能在空间上抑制分散粒子的聚集，而不是通过粒子电荷来抑制分散粒子的聚集。本发明分散体中使用的纳米粒子看起来可溶于分散体的连续相中，在本发明的分散体中不会沉淀、絮凝等。此外，与常规的悬浮助剂相比，纳米粒子基本上不与分散粒子的表面缔合，在低浓度时是有效的悬浮助剂。本发明的

10 稳定分散体可以包含小于 0.001wt%的表面活性剂、表面活化剂、常规乳化剂、洗涤剂、和/或保护胶体。

用于本文时，“分散体”是指分布在整个液体连续相中的固体，在使用时间段内不会分离。

15 用于本文时，“分离”是指液体分散体中的固体粒子逐渐沉淀或乳化，形成有显著不同浓度的固体粒子和连续液体相的不同层。

用于本文时，“分散稳定性”是对分散体的分离趋势的描述。对于具有良好分散稳定性的分散体，粒子在连续相内保持近似均匀的分布。对于分散稳定性差的分散体，粒子在连续相内不能保持近似均匀的分布，可能分离。

20

用于本文时，“赋形剂”泛指除主要活性药物部分之外的任何惰性添加剂，其用于改善气雾剂分散体剂型的一些方面。

25

用于本文时，“纳米粒子”是指看起来可溶于连续相的有机粒子或分子，其中每个有机粒子在连续相中具有纳米级尺寸，在连续相中占据或提供了小于 100 纳米的空间排阻区。

30

本发明的稳定分散体包括表面改性的有机纳米粒子、和/或有未改性表面的立体有机分子(纳米粒子)。“立体有机分子”是指具有可用纳米直径尺寸描述的排阻体积并且由共价键合的有机单元组成的单个分子(如聚合物)。“立体有机分子”不包括能溶于连续相中的线型聚合物。

5 在一个实施方案中,它们基本上由与纳米粒子内部或芯中存在的部分相同的表面上部分组成。希望纳米粒子是分散在整个连续相中的单独的、未缔合的(也就是未聚集的)纳米粒子,希望它们不会不可逆地相互缔合,并且不与分散的药物缔合。术语“与……缔合”包括:例如共价键合、氢键合、静电吸引、色散力、和疏水作用。

10

选择纳米粒子,以使由此形成的组合物不会产生一定程度的干扰所需的组合物性质的粒子附聚或聚集。表面改性的有机纳米粒子具有能改变纳米粒子的“溶解度”或“润湿性”特性的表面基团。选择表面基团以使粒子与包括连续相组分的连续相相容。未改性的纳米粒子

15 无需另外的表面改性就与连续相相容。

15

评价有机纳米粒子与液体连续相的相容性的一种方法包括:确定所得组合物是否分离。对于透明的液体连续相,评价有机纳米粒子与透明的液体连续相的相容性的一种有用方法包括以下步骤:将有机纳

20 米粒子和液体连续相混合,观察有机纳米粒子是否完全分散在液体连续相中。因为纳米粒子的尺寸小于可见光的波长,所以完全分散会产生透明的分散体。

20

当纳米粒子小于可见光的波长时,纳米粒子在完全分散时看起来

25 形成了透明溶液。随着有机纳米粒子的尺寸增加,连续相的混浊度通常也会增加。选择适当的有机纳米粒子,使得它们不会从连续相中沉淀出来。

25

评价连续相和有机纳米粒子的相容性的另一步骤包括:在接着加入要被分散在连续相中的液体后,确定组合物是否在使用时间段内形

30

30

成稳定的分散相。根据用途，使用时间段可以是分钟、小时、天、周、或年。例如，当本发明的分散体是颜料时，希望分散体能在数月内保持稳定。但是，如果本发明的分散体是药物制剂，则仅需要分散体在药物被施用之前，在几分钟内保持稳定。

5

合适的有机纳米粒子的例子包括：巴尔敏斯特富勒烯(buckminsterFullerene)(富勒烯(fullerene))、树枝状聚合物(dendrimer)、有机聚合物纳米球、不溶性糖如乳糖、海藻糖、葡萄糖或蔗糖；氨基酸、和线型或支化或超支化的“星形”聚合物，如具有多种端基的 4 臂、6 臂、或 8 臂的聚环氧乙烷(例如购自 Aldrich Chemical Company 或 Shearwater Corporation, Huntsville, AL)、及其组合，还包括组合材料如材料的混合物或环绕中心有机芯的材料层。

富勒烯的具体例子包括 C_{60} 、 C_{70} 、 C_{82} 和 C_{84} 。树枝状聚合物的具体例子包括第 2 至 10 代(G2-G10)的聚酰胺型胺类(PAMAM)树枝状聚合物，其例如购自 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI。

有用的有机聚合物纳米球的具体例子包括作为粉末或分散体的含聚苯乙烯的纳米球，购自 Bangs Laboratories, Inc., Fishers, IN。聚苯乙烯纳米球的平均粒度范围为至少 20nm 至不大于 60nm。目前市售的平均粒度为 20、30、50、和 60nm。

本领域技术人员会理解，上述纳米粒子可以直接使用，或经表面改性使用和组合使用。应该对不溶性纳米粒子(例如糖，如海藻糖或乳糖、或某些树枝状聚合物)进行适当的表面改性，以使它们在连续相中可润湿。也可以使用改性来控制空间排阻区的体积。表面改性的非限制性方法包括：吸附、与“表面”进行离子或共价的化学反应、或用反应性部分来包封或涂覆纳米粒子，以产生增加粒子在连续相中的“溶解度”的壳。如果吸附是改性纳米粒子表面的主要方法，则被吸附的种类应由本领域技术人员选择，以避免大量脱附和随后的药物表面改

性。

5 对于表面改性的有机纳米粒子，表面改性纳米粒子的有机粒子组分的性质会阻止表面改性粒子真正溶于连续相中，也就是表面改性纳米粒子会分散在连续相中。但是，表面基团与连续相的相容性会使表面改性纳米粒子看起来溶于连续相中。

10 也可以基于表面基团和连续相的溶解度参数来选择合适的表面基团。希望表面基团、或衍生出表面基团的试剂的溶解度参数与连续相的溶解度参数相似。例如，当连续相疏水时，则本领域技术人员可以从多种疏水性表面基团中选择，以获得与疏水性连续相相容的表面改性粒子。类似地，当连续相亲水时，本领域技术人员可以从亲水性表面基团中选择，当连续相是氢氟碳化合物时，本领域技术人员可以从多种相容性表面基团中选择。纳米粒子也可以包括至少两种不同的表面基团，它们联合提供溶解度参数与连续相的溶解度参数相似的有机
15 纳米粒子。表面改性的有机纳米粒子不是两亲的。

选择表面基团以提供统计学平均的、无规的表面改性粒子。

20 如果需要，在纳米粒子表面上的表面基团含量应足以提供能随后分散在连续相中而不聚集的表面改性的有机纳米粒子。希望表面基团的含量足以在纳米粒子的表面上形成单层，并希望是连续的单层。

25 表面改性基团可以来自表面改性剂。示意性地，表面改性剂可以用式 A-B 表示，其中 A 基团能连接到粒子表面，B 基团是相容性基团(不与连续相反应)或相容性基团的连接基团。可选择相容性基团，以使粒子相对地增加极性、相对地降低极性、或相对地没有极性。

30 目前市售的 PAMAM 树枝状聚合物具有伯胺、羟基、羧酸钠盐、混合的胺/羟基、和 C₁₂ 表面官能团。本领域技术人员会认识到，这些

树枝状聚合物可以直接使用，或如果需要，可被改性以使表面与连续相相容。

5 对富勒烯和 PAMAM 树枝状聚合物有用的表面改性基团包括直链或支化的烷基，可以在至少 C_3 至不大于 C_{30} 的范围内，可以是 C_3 和 C_{30} 之间的任何尺寸或范围。

有用的有机酸表面改性剂包括：例如碳的含氧酸(例如羧酸)、硫和磷的含氧酸、及其组合。

10

具有羧酸官能度的极性表面改性剂的代表性例子包括 $CH_3O(CH_2CH_2O)_2CH_2COOH$ (以后称为 MEEAA)和化学结构为 $CH_3OCH_2CH_2OCH_2COOH$ 的 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸(以后称为 MEAA)、酸官能化的聚乙二醇(PEG)，如单(聚乙二醇)琥珀酸酯和由乙酸、丙酸、或丁酸单基取代的聚乙二醇。可以按照美国专利 5,672,662 中所述制备这些聚合物或它们的衍生物。

15

具有羧酸官能度的非极性表面改性剂的代表性例子包括辛酸、十二烷酸和油酸。

20

合适的含磷的酸的例子包括：膦酸，其包括：例如辛基膦酸、月桂基膦酸、癸基膦酸、十二烷基膦酸、十八烷基膦酸；和磷酸盐或膦酸取代的聚乙二醇。

25

有用的有机碱表面改性剂包括：例如烷基胺，包括：例如辛胺、癸胺、十二烷胺和十八烷胺、或胺官能化的聚乙二醇。

其它有用的表面改性剂的例子包括：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸- β -羧基乙酯、琥珀酸-单-2-(甲基丙烯酰氧基乙基)酯、及其组合。提供极性和反应性两者给纳米粒子的有用的表面改性剂是琥珀酸单(甲基

30

丙烯酰氧基聚乙二醇)酯。

5 合适的表面改性醇例子包括：例如脂族醇，其包括例如十八醇、十二醇、月桂醇和糠醇；脂环醇，其包括例如环己醇；和芳香醇，其包括例如苯酚和苯甲醇；聚乙二醇、单甲基聚乙二醇、及其组合。

10 可以使用多种方法来改性纳米粒子的表面，包括：例如向纳米粒子(例如为粉末或胶态分散体的形式)中加入表面改性剂，使表面改性剂与纳米粒子反应。本领域技术人员会认识到，在本发明的范围内，使纳米粒子与相容性基团结合在一起的多个合成顺序是可行的且是可以预期的，例如，反应性基团/连接基可以与纳米粒子反应，然后与相容性基团反应。或者，反应性基团/连接基可以与相容性基团反应，然后与纳米粒子反应。其它有用的表面改性方法描述于例如美国专利号 2,801,185 和 4,522,958 中。

15 不论纳米粒子是否经过表面改性，其平均粒径小于约 100nm；在其它实施方案中，平均粒径不大于约 50nm、40nm、30nm、20nm、15nm、10nm、或 5nm；在其它实施方案中，平均粒径为从约 3nm 至约 50nm；在其它实施方案中，平均粒径为从约 3nm 至约 20nm；在其它实施方案中，平均粒径为从约 5nm 至约 10nm。如果纳米粒子聚集，则聚集粒子的最大横截面尺寸在这些优选范围中的任意一个内。

20 在本发明的分散体中，以使分散粒子聚集最小化的有效量使用纳米粒子。有机纳米粒子的含量通常为 0.005wt%至 0.5wt%，可以以 0.005wt%和 0.5wt%之间的任何量或范围存在。在其它实施方案中，本发明的分散体包含小于 0.5wt%、0.4wt%、0.3wt%、或 0.2wt%的纳米粒子。本领域技术人员会认识到，所需的有效量取决于连续相的类型、表面官能度和纳米粒子的粒度、分散粒子的浓度和类型、以及其它赋形剂的存在。

30

本发明的稳定分散体具有液体连续相。连续相可以由一种或多种可混溶的或可溶性成分组成，只要分散粒子可分散在连续相的所有组分中。

5 液体连续相的例子包括：水；有机液体，包括例如酸、醇、酮、醛、胺、酰胺、酯、二醇、醚、炔、卤化碳、单体、低聚物、润滑油、植物油(包括甘油一酯、甘油二酯和甘油三酯)、硅油、增湿油(例如矿物油和霍霍巴油)、燃料油、燃料(包括煤油、汽油、柴油)、乙二醇的低聚物、烷基和芳基硝基化合物、部分或完全氟化的化合物、聚合物
10 及其组合。在一些实施方案中，液体连续分散体可以包含至少 95wt%、90wt%、85wt%、80wt%、75wt%、70wt%、65wt%、60wt%、55wt%、50wt%、45wt%、40wt%、35wt%、30wt%、25wt%、20wt%、15wt%、10wt%、5wt%的水，可以包含 100wt%和 0wt%之间任何范围的水。在一些实施方案中，液体连续分散体可以包含至少 95wt%、90wt%、
15 85wt%、80wt%、75wt%、70wt%、65wt%、60wt%、55wt%、50wt%、45wt%、40wt%、35wt%、30wt%、25wt%、20wt%、15wt%、10wt%、5wt%的有机物，可以包含 100wt%和 0wt%之间任何范围的有机物。

连续相可以含有溶于其中的不影响分散体稳定性(帮助或阻碍分散的不溶性粒子的分散)、或分散体的其它有益性质的其它组分，例如
20 影响生物适应性的赋形剂、盐或有机材料。

分散相可以是在液体连续相中具有最小溶解度的任何相关粒子。希望粒子的最大直径小于约 100 微米。分散粒子可以是无机的、有机的、或其组合。分散粒子的例子包括：药物、炭黑、二氧化钛、角质霜(exfolient)、化妆品、颜料、和研磨剂。
25

具体的药物包括：抗过敏药、镇痛药、支气管扩张药、抗组胺药、治疗用蛋白质和肽、镇咳药、抗心绞痛制剂、抗生素、抗炎制剂、利尿药、激素、或磺胺类药物如血管收缩胺、酶、生物碱或甾族化合物，
30

以及可以使用的如下这些具体例子或药物的组合，它们是：异丙肾上腺素、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、高血糖素、肾上腺素红、胰蛋白酶、肾上腺素、麻黄碱、那可丁、可待因、阿托品、肝素、吗啡、二氢吗啡酮、双氢吗啡、麦角胺、东莨菪碱、美沙吡林、维生素 B₁₂、特布他林、利米特罗、沙丁胺醇、异丙肾上腺素、非诺特罗、氧托溴铵、瑞普特罗、布地奈德、氟尼缩松、环索奈德、福莫特罗、丙酸氟替卡松、沙美特罗、丙卡特罗、异丙托铵、曲安奈德、替泼尼旦、糠酸莫米松、秋水仙碱、吡布特罗、倍氯米松、丙酸倍氯米松、奥西那林、芬太尼、海洛因、和地尔硫^卓。其它的是抗生素如新霉素、头孢菌素、链霉素、青霉素、普鲁卡因青霉素、四环素、氯四环素和羟四环素；促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质激素，如可的松、氢化可的松、醋酸氢化可的松和泼尼松龙；抗过敏化合物如色甘酸二钠、和奈多罗米；蛋白质和肽分子如胰岛素、喷他脒、降钙素、阿米洛利、干扰素、LHRH 类似物、IDNA 聚合酶(IDNAase)、肝素等。如果适合，上面示例的药物可以用作游离碱，或者用作本领域已知的一种或多种盐。疫苗也可以从这种方式中获益。

上面示例的药物可以用作游离碱，或用作本领域已知的一种或多种盐。对游离碱或盐的选择受剂型中药物的物理稳定性的影响。例如，本发明的剂型显示，沙丁胺醇的游离碱展示出比硫酸沙丁胺醇更好的分散稳定性。

可以使用上述药物的下列盐：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、fluceptate、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基阿散酸盐(glycollylarsanilate)、己基雷琐辛酸盐(hexylresorcinate)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、扑姆酸盐(恩

波酸盐)、泛酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、和三乙基碘化物(triethiodide)。

5 也可以使用阳离子盐。合适的阳离子盐包括：碱金属盐如钠盐和钾盐、和铵盐，以及本领域已知的可药用胺盐，例如甘氨酸、乙二胺、胆碱、二乙醇胺、三乙醇胺、十八烷胺、二乙胺、三乙胺、1-氨基-2-丙醇-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇和 1-(3,4-二羟基苯基)-2-异丙基氨基乙醇。

10

为了药用目的，希望药物粉末的粒度应当在直径上不大于 100 微米。在另一个实施方案中，粒度应当在直径上小于 25 微米。由于生理学的原因，希望细碎固体粉末的粒度应当在直径上小于约 25 微米，在其他实施方案中，粒度应小于约 10 微米。

15

本发明的药物分散体含有以治疗有效量分散在分散体中的药物。

“治疗有效量”是指该量足以产生治疗效果，例如支气管扩张或抗病毒活性。该量会根据本领域技术人员已知的因素而改变，所述因素为例如具体药物的药理学活性、被治疗的病症、给药频率、治疗部位、以及共同施用的任何其它治疗剂或赋形剂的存在。药物的浓度取决于期望的剂量，但通常在 0.01wt%至 15wt%；0.01wt%至 10wt%；0.01wt%至 5wt%；0.01wt%至 4wt%；0.01wt%至 3wt%；或 0.01wt%至 2wt%的范围内，可以以 0.001wt%至 15wt%之间的任何量或范围存在。

20

25 本发明的药物分散体可以通过以下给药方式递送给患者(哺乳动物)，给药方式包括：口服、注射(例如 IV、IP、IM、subQ(皮下注射))、局部给药、通过鼻腔给药、吸入、及其组合。可以使用本领域技术人员已知的递药装置施用药物分散体。这些装置包括例如泵式喷雾器、雾化吸入器、注射器等。

30

5 本发明的分散体试剂盒包括有机纳米粒子和分散相组分。这种试剂盒的目的是允许该分散体的最终使用者在其希望的时间通过加入连续相来形成分散体。试剂盒可以包含预定量的分散相组分和有机纳米粒子，它们将与合适量的连续相混合。分散相的组分和纳米粒子可以作为粉末/粒子提供，或预先分散在液体介质中。纳米粒子和分散相组分可以在试剂盒中被混合在一起而提供或分别提供。试剂盒还可以包括对最终使用者的使用指导，例如量、比率、有用的连续相、混合步骤等，以形成本发明的分散体。

10 本发明的分散体也可以含有表面改性的无机纳米粒子和有机纳米粒子。表面改性的无机纳米粒子描述于在 2003 年 5 月 30 日提交的美国专利申请号 10/449,359。

实施例

15 按如下制备表面改性的 PAMAM G-2 树枝状聚合物(PAMAM G-2):

MPEG-N-羟基琥珀酰亚胺酯的合成

20 将 100 克(g)单官能聚乙二醇(Polyglykol M, 1100 MW, 购自 Clariant, Sulzbach am Taunus, Germany, 下文称为 MPEG 1100)在甲苯中共沸干燥 24 小时，然后在 50℃下，在持续搅拌下添加另外 2 摩尔过量的金属钠(4.2g)。将温度升到 75℃，使反应再进行 24 小时。将反应冷却到室温，除去所有未反应的钠，再冷却到 10℃。添加溴乙酸叔丁酯(30mL, 2.25 摩尔过量, Aldrich Chemical Company)，在持续搅拌下使反应再进行 48 小时，同时逐渐将温度升到室温。将反应物真空过滤，
25 除去 NaBr 盐，在旋转式蒸发器上汽提除去甲苯。将 M-PEG 1100 叔丁酯产物溶于 300mL 二氯甲烷中，用净化水(3×400mL)萃取。有机相用硫酸钠干燥，过滤，在旋转式蒸发器上汽提除去溶剂。在高真空下，在 110℃蒸馏去除所有残余的挥发物。在 50℃下，用 2.25g 一水氢氧化锂的 175mL 净化水溶液将产物水解 48 小时。用 HCl 将反应物酸化至
30 pH3.0，用二氯甲烷(4×300mL)萃取。有机相用硫酸钠干燥，过滤，在

旋转式蒸发器上汽提除去溶剂，获得 12g MPEG 1100 酸，将其溶于 150mL 四氢呋喃中，添加 2 摩尔过量的 2.6g N-羟基琥珀酰亚胺(Aldrich Chemical Company)，同时添加 2.6g 1,3-二环己基碳二亚胺(1.1 摩尔过量，Aldrich Chemical Company)。在持续搅拌下使反应在 0℃下进行 24 小时。然后将所得混合物真空过滤，除去源自 1,3-二环己基碳二亚胺的脲，然后在旋转式蒸发器上除去 THF。

乙酰化 PAMAM G-2 MPEG 1100 衍生物

在 0℃下，将 0.5g PAMAM G-2(Aldrich Chemical Company)溶于 100mL N,N-二甲基甲酰胺中，添加 5.4g MPEG 1100-N-羟基琥珀酰亚胺酯。在持续搅拌下使反应进行 2 小时。

一旦温热到室温，就添加 100mL 甲苯。用净化水(5×300mL)和 1.0 NaOH(5×200mL)漂洗所得溶液。在旋转式蒸发器上汽提除去甲苯，产物在高真空下干燥。

为了盖住(cap off)所有未反应的末端氨基，将产物再溶于 50mL 甲苯中，用过量的乙酸酐处理。在 80℃下经过 2 小时后，将溶液稍微冷却，添加 50mL 乙醇。然后在旋转式蒸发器上汽提除去所有溶剂，在高真空下干燥乙酰化 PAMAM G-2 MPEG 1100 衍生物。

乙酰化 PAMAM G-2 MPEG 2000 衍生物

通过与上述制备乙酰化 PAMAM G-2 MPEG 1100 衍生物相同的方法制备 PAMAM G-2 MPEG 2000 衍生物，除了使用 0.16g PAMAM G-2 树枝状聚合物(Aldrich Chemical Company)和 1.5g MPEG 2000 丙酸琥珀酰亚胺酯(MPEG-SPA，购自 Nektar, San Carlos, CA)作为起始反应物。

实施例 1-4. 用乙酰化 PAMAM G-2 MPEG 1100 衍生物稳定的硫酸沙丁胺醇在乙醇中的剂型

将下表 1 中所列的下述量的成分(上述 PAMAM G-2 MPEG 1100

衍生物、硫酸沙丁胺醇、HFA-134a 碳氟化合物和 200 标准(proof)乙醇) 加入到封盖小瓶中，从而制备稳定的分散体剂型。

5

表 1
用 PAMAM G-2 MPEG 1100 衍生物稳定的硫酸沙丁胺醇剂型

实施例	乙酰化 PAMAM G2 MPEG 1100 衍生物	硫酸沙丁胺醇	HFA-134a	乙醇(200 标准)
1	0.0257g	0.0385g	9.9626g	0g
2	0.0265g	0.0393g	8.9900g	1.0146g
3	0.0238g	0.0396g	9.9398g	0g
4	0.0251g	0.0389g	8.9585g	1.0104g

摇动含每种剂型的样品瓶，然后静置。按表 2 所示将样品分为 1-5 级，其中 1 为未分散(清澈的溶液中有絮凝的固体)，5 为有均匀不透明性的完全分散系统。实施例 2 和 4 被评定为 5 级。实施例 1 被评定为 3 级，实施例 3 被评定为 4 级。

10

15

表 2
用 PAMAM G-2 MPEG 1100 衍生物稳定的
硫酸沙丁胺醇悬浮液的悬浮液质量的视觉等级

悬浮液质量的视觉等级	对悬浮液的描述
1	在摇动过程中形成附聚物
2	摇动停止后立即开始絮凝
3	摇动停止后 1-5 秒开始絮凝
4	摇动停止后 5-30 秒开始絮凝
5	摇动停止后超过 30 秒开始絮凝

实施例 5-6 和比较例 A. 用乙酰化 PAMAM G-2 MPEG1100 衍生物稳定的丙酸倍氯米松在水中的分散体

将下表 3 中所列的下述量的组分(上述乙酰化 PAMAM G-2 MPEG1100 树枝状聚合物衍生物、丙酸倍氯米松和超纯水(18MΩ))加入到封盖小瓶中，从而制备稳定的分散体剂型。

20

表 3

实施例	乙酰化 PAMAM G-2 MPEG 1100 衍生物	丙酸倍氯米松	超纯水
5	0.0260g	0.0262g	10.0087g
6	0.0103g	0.0267g	10.0058g
比较例 A	0g	0.0255g	10.0245g

将含表 3 制剂的样品瓶摇动约 30 秒，然后静置 20 分钟。观察悬浮液的性质。比较例 A 中，只有非常少的药物分散在液体中。大部分药物粒子保持在液面上或高于液面的瓶壁上。实施例 5 和 6 中，有明显较多的药物分散在液体中，在液面上或瓶壁上可见的药物较少。与实施例 6 相比，实施例 5 看起来有更多的药物分散在液体中，液面和瓶壁上的药物较少。

实施例 7 和 8 与比较例 B 和 C. 用 PAMAM G-2 MPEG 2000 衍生物稳定的布地奈德和氟替卡松在水中的分散体

将表 4 中所列的一定量组分加入到加盖的瓶中，从而制备分散剂型。

表 4

用 PAMAM G-2 MPEG 2000 衍生物作为稳定剂的
布地奈德和丙酸氟替卡松在水中的剂型

实施例	乙酰化 PAMAM G-2 MEG 2000 衍生物	布地奈德	丙酸氟替卡松	超纯水 (18MΩ)
7	0.0052g	0.0159g	0.0000g	5.0231g
比较例 B	0.0000g	0.0180g	0.0000g	5.0256g
8	0.0053g	0.0000g	0.0122g	5.0000g
比较例 C	0.0000g	0.0000g	0.0144g	5.0742g

将每个瓶摇动 30 秒。然后将瓶静置 20 分钟。20 分钟后，观察瓶中悬浮液的性质并记录。刚摇完时，比较例 B 和实施例 7 看起来分散

均匀。20 分钟后，比较例 B 有少量沉淀，而实施例 7 仍保持不变(未观察到沉淀)。刚摇完时，比较例 C 和实施例 8 看起来分散均匀。20 分钟后，比较例 C 中的固体粒子沉淀出来，而实施例 8 中的固体粒子仍均匀地分散，在刚摇完时不能从外观上分辨它们。

5

实施例 9. 用聚苯乙烯纳米球稳定炭黑分散体

将 0.02g 20nm 聚苯乙烯纳米球(Bang Laboratories, Inc., Fishers, IN)和 0.05g 炭黑加入到含 0.93g 水的封盖小瓶中。用手将瓶摇动 30 秒。使瓶静置。静置 5 分钟后，观察到分散体是稳定的。

10

实施例 10 和 11. 用辛基取代的 C₆₀(辛基-C₆₀)稳定炭黑和氧化铝

将 0.02g 辛基-C₆₀、0.05g 炭黑、和 0.93g 甲苯加入到封盖小瓶中。用手将瓶摇动 30 秒。静置 5 分钟后，观察到分散体是稳定的。向第二个瓶中加入 0.02g 辛基-C₆₀、0.05g 氧化铝、和 0.93g 甲苯。摇动并静置 5 分钟后，观察到该分散体也是稳定的。

15

在不背离本发明范围和精神的情况下，对本发明的预期修改和替换对本领域技术人员是显而易见的。本发明不应限于本申请中为说明性目的而提出的实施方案。

20