



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102099010 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 200980128285.4

(22)申请日 2009.05.15

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 102099010 A

(43)申请公布日 2011.06.15

(30)优先权数据
2008902427 2008.05.16 AU
2008904892 2008.09.19 AU

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2011.01.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/AU2009/000620 2009.05.15

(87)PCT国际申请的公布数据
W02009/137890 EN 2009.11.19

(73)专利权人 悉尼大学
地址 澳大利亚新南威尔士

(72)发明人 B·S·哈瓦科特 N·简恩
T·T·B·潘姆 Y·王
G·G·沃尔

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100
代理人 项丹 王颖

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

(56)对比文件

US 4772407 ,1988.09.20,
EMMANUELLE ROUX ET AL..《Steric
Stabilization of Liposomes by pH-
Responsive N-Isopropylacrylamide
Copolymer》.《JOURNAL OF PHARMACEUTICAL
SCIENCES》.2002,第91卷(第8期),1795-1802.
Kay L.Robinson et al..《Synthesis of
controlled-structure sulfate-based
copolymers via atom transfer radical
polymerisation and their use as crystal
habit modifiers for BaSO4》.《Journal of
Materials Chemistry》.2002,第12卷摘要,第
895页左栏第2段第7-13行,第892页表1,第891页
右栏第2段.

Kay L.Robinson et al..《Synthesis of
controlled-structure sulfate-based
copolymers via atom transfer radical
polymerisation and their use as crystal
habit modifiers for BaSO4》.《Journal of
Materials Chemistry》.2002,第12卷摘要,第
895页左栏第2段第7-13行,第892页表1,第891页
右栏第2段.

审查员 周倩

权利要求书2页 说明书32页 附图1页

(54)发明名称
可给予的组合物

(57)摘要

本发明涉及一种适合给予对象的组合物,该
组合物包含分散在药理学上可接受的液体载体
中的药理学上可接受的微粒材料,所述微粒材料
通过空间稳定剂保持在分散状态,所述空间稳定
剂是包含空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链
段的聚合物材料,这两种链段中的一种或两种由
已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键
式不饱和单体得到,所述空间稳定聚合物链段与

所述锚定聚合物链段不同,所述锚定聚合物链段
对微粒材料表面具有亲和力并将稳定剂固定在
微粒材料上。

CN 102099010 B

1. 一种适合给予对象的组合物,该组合物包含分散在药理学上可接受的液体载体中的药理学上可接受的预形成的微粒材料,所述微粒材料(a)最大尺寸小于0.5微米,以及(b)通过空间稳定剂保持在分散状态,从而获得稳定的分散体,其中当在0.15M NaCl溶液中稀释时在两周的时间内所述微粒材料的尺寸增大不会超过20%,其中,所述空间稳定剂是包含空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段的聚合物材料,这两种链段中的一种或两种由已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体得到,其中,所述空间稳定聚合物链段与所述锚定聚合物链段不同,所述锚定聚合物链段对所述微粒材料表面具有亲和力并将所述稳定剂固定在所述微粒材料上。

2. 如权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述空间稳定剂是数均分子量小于30,000的嵌段共聚物。

3. 如权利要求2所述的组合物,其特征在于,所述嵌段共聚物的数均分子量为1,000-3,000。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述活性聚合技术选自离子聚合和受控自由基聚合(CRP)。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述锚定聚合物链段由已经通过可逆加成断裂链转移(RAFT)聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体得到。

6. 如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述空间稳定聚合物链段包含聚丙烯酰胺、聚环氧乙烷、聚丙烯酸羟乙酯、聚N-异丙基丙烯酰胺、聚二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮或它们的共聚物。

7. 如权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述空间稳定聚合物链段具有不超过50个聚合的单体单元,它们共同构成该链段。

8. 如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述锚定聚合物链段包含一种或多种可离子化单体的聚合的残基。

9. 如权利要求8所述的组合物,其特征在于,所述可离子化单体选自:甲基丙烯酸、丙烯酸、衣康酸、对苯乙烯羧酸、对苯乙烯磺酸、乙烯基磺酸、乙烯基膦酸、磷酸单丙烯酰氧基乙基酯、磷酸2-(甲基丙烯酰氧基)乙基酯、乙基丙烯酸、 α -氯代丙烯酸、巴豆酸、延胡索酸、柠康酸、中康酸、马来酸、丙烯酸2-(二甲基氨基)乙基酯、丙烯酸2-(二甲基氨基)丙基酯、甲基丙烯酸2-(二甲基氨基)乙基酯和甲基丙烯酸酯2-(二甲基氨基)丙基酯,以及丙烯酸3-(二乙基氨基)乙基酯、丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯、甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)乙基酯和甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯。

10. 如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述锚定聚合物链段包含聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚苯乙烯、聚衣康酸、聚对苯乙烯羧酸、聚对苯乙烯磺酸、聚乙烯基磺酸、聚乙烯基膦酸、聚磷酸单丙烯酰氧基乙基酯、聚磷酸2-(甲基丙烯酰氧基)乙基酯、聚乙基丙烯酸、聚 α -氯代丙烯酸、聚巴豆酸、聚延胡索酸、聚柠康酸、聚中康酸、聚马来酸、聚丙烯酸2-(二甲基氨基)乙基酯、聚丙烯酸2-(二甲基氨基)丙基酯、聚甲基丙烯酸2-(二甲基氨基)乙基酯、聚甲基丙烯酸酯2-(二甲基氨基)丙基酯、聚丙烯酸3-(二乙基氨基)乙基酯、聚丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯、聚甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)乙基酯、聚甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯、聚甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯或它们的共聚物。

11. 如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述锚定聚合物链段具有不

超过50个聚合的单体单元,它们共同构成该链段。

12.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述锚定聚合物链段包含至少5个聚合的单体残基,每个聚合的单体残基提供将所述稳定剂固定到所述微粒材料上的位点。

13.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述微粒材料的尺寸小于0.5微米。

14.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述微粒材料包含药学活性化合物、金属、金属合金、金属盐、金属络合物、金属氧化物、放射性同位素或它们的组合。

15.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述微粒材料包含金、银或其盐、络合物或氧化物,碳酸钙,硫酸钡,氧化铁,氧化铬,氧化钴,氧化锰,羟基氧化铁,羟基氧化铬,羟基氧化钴,羟基氧化锰,二氧化铬,选自俄歇电子发射体、 α 发射体或 β 发射体的一种或多种放射性同位素,或它们的组合。

16.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述微粒材料是磁性的。

17.如权利要求16所述的组合物,其特征在于,所述磁性微粒材料包含磁铁矿(Fe_3O_4)、磁赤铁矿($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)或它们的组合。

18.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述液体载体包含水、石油、动物油、植物油、矿物油、甲二醇、丙二醇、聚乙二醇、聚丙烯二醇、乙醇、异丙醇、苄醇或它们的组合。

19.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述微粒材料和/或空间稳定剂包含一种或多种与对象的靶分子或细胞结合的配体。

20.如权利要求1-3中任一项所述的组合物,其特征在于,所述微粒材料包含放射性同位素。

21.权利要求1所述的组合物在制备获得诊断图像的制剂中的应用,其中,所述组合物的微粒材料是诊断剂。

22.权利要求1所述的组合物在制备进行高热治疗的制剂中的应用,其中,所述组合物的微粒材料是磁性的。

23.权利要求1所述的组合物在制备进行放射治疗的制剂中的应用,其中,所述组合物的微粒材料包含一种或多种放射性同位素。

可给予的组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及适合给予对象的组合物,尤其涉及包含分散在液体载体中的微粒材料的可给予组合物。依据本发明的组合物特别适合用作成像技术中的可给予组合物,因此着重该应用以便描述本发明。但是,应当理解所述组合物可以用于各种其它医药或诊断应用。

[0002] 发明背景

[0003] 适用于给予对象(例如动物或人)的包含分散在液体载体中的微粒材料的组合物早已用于医药领域中。例如,某些药剂可采用可给予组合物的形式提供,其中该药剂分散或悬浮在液体载体中。用于成像技术的造影剂通常也采用可给予组合物的形式提供,其中该药剂分散或悬浮在液体载体中。

[0004] 在这类组合物中,通常重要的是至少在组合物给予之前,分散体保持稳定(即微粒材料保持分散在液体载体中)。例如,配制不佳的药物分散体可能会有药剂作为沉淀物从液体载体中沉淀出来,从而降低药剂在分散体中的治疗浓度。这当然会导致对病患给予的剂量不足或超剂量,严重影响病患的治疗。

[0005] 微粒材料保持在分散状态的重要性还可能延伸到组合物给予对象之后。例如,特别重要的是胃肠外给予的造影剂在体内保持分散状态。尤其是,造影剂在体内的絮凝可能威胁对象的生命。

[0006] 常使用稳定剂来帮助微粒材料保持在分散状态。稳定剂通常因为以下原因起作用:(a)与微粒材料和周围的液体环境(即组合物的液体载体或体内的液体载体)都相互作用,和(b)表现出静电和/或空间排斥力,有助于帮助微粒材料保持在分散状态。各种天然和合成来源的这类稳定剂是已知的。

[0007] 但是,在某些环境中,难以将微粒材料以分散状态保持在液体载体中。例如,有时希望或必需制备包含较高离子强度(例如,与体内等渗性相当的离子强度)的液体载体的可给予组合物。在此情况中,一些稳定剂对于提供微粒材料在液体载体中的稳定分散体是无效的,或者效果不佳。该问题本身也可能在给予组合物之后出现。尤其是,体内面对微粒材料的液体载体也可能具有较高的离子强度。

[0008] 除了给定的液体环境对稳定剂保持微粒材料在分散状态的能力的影响,或者独立于该影响,微粒材料本身在液体环境中的浓度也会影响这种能力。尤其是,本领域技术人员将认识到常规稳定剂与微粒材料和周围液体环境的相互作用之间通常存在平衡。因此,随着周围液体环境的体积相对于给定的稳定的微粒材料增加,该平衡向稳定剂花费更多的时间与液体环境缔合的方向转移,从而使微粒材料从分散体中絮凝或完全脱离的可能性增大。尽管随着周围液体的体积相对于给定的稳定的微粒材料减小(即微粒材料在周围液体中的浓度增加),该平衡可以逆转,但是许多稳定剂在超过合适的40重量%的浓度下不能将微粒材料保持在分散和容易流动的状态。

[0009] 这种浓度效应可在组合物给予之前作用于组合物本身,以及/或者在组合物给予后作用于组合物。本领域技术人员将认识到将组合物给予对象的稀释效应对于使得微粒材料在体内保持稳定状态任何实际的时间长度都是特别麻烦的。

[0010] 因此,仍然留有机会来解决或改善与现有可给予组合物相关的一个或多个不足或缺点,或者至少提供一种常规可给予组合物的有用替代方案。

[0011] 发明概述

[0012] 因此,本发明提供一种适合给予对象的组合物,该组合物包含分散在药理学上可接受的液体载体中的药理学上可接受的微粒材料,所述微粒材料通过空间稳定剂(steric stabiliser)保持在分散状态,所述空间稳定剂是包含空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段的聚合物材料,这两种链段中的一种或两种由已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体得到,所述空间稳定聚合物链段与所述锚定聚合物链段不同,所述锚定聚合物链段对微粒材料表面具有亲和力并将稳定剂固定在微粒材料上。

[0013] 已经有利地发现,依据本发明的组合物在高浓度和低浓度下,在各种液体载体(包括具有高离子强度的载体)中都表现出特别稳定的微粒材料分散体。依据本发明的组合物还可有利地使用各种具有有机和/或无机组成的微粒材料制得。

[0014] 在给予对象后,依据本发明的组合物还可有利地将微粒材料以能够使微粒材料在体内保持分散状态的形式递送给对象。

[0015] 因此,本发明还提供一种分散在体内液体载体中的微粒材料,所述微粒材料通过空间稳定剂保持在分散状态,所述空间稳定剂是包含空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段的聚合物材料,这两种链段中的一种或两种由已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体得到,所述空间稳定聚合物链段与所述锚定聚合物链段不同,所述锚定聚合物链段对微粒材料表面具有亲和力并将稳定剂固定在微粒材料上。

[0016] 不希望受限于理论,据信用于本发明的空间稳定剂与微粒材料形成强结合,提供特别稳定的微粒材料在液体载体中的分散体。微粒材料和空间稳定剂之间的强结合据信是由于稳定剂的锚定链段的聚合物性质引起的,所述锚定链段为链段和微粒材料之间的结合相互作用提供多个位点。稳定剂的空间稳定聚合物链段据信能通过提供空间排斥力使微粒材料在各种液体载体中保持分散状态。

[0017] 不希望受限于理论,还据信通过提供空间稳定聚合物链段与锚定聚合物链段不同的空间稳定剂,可有利地调节各聚合物链段,对于空间稳定链段,最大程度地提高在给定液体载体中的空间稳定作用,对于锚定链段,最大程度地将空间稳定剂固定在给定的微粒材料上。

[0018] 空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段中的至少一种来自已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体。采用至少一种这样的链段据信能提高空间稳定剂的稳定性质。

[0019] 依据本发明的组合物还可有利地应用于各种医药、治疗和诊断应用中。例如,在微粒材料是药学活性剂(例如药物)时,该组合物可用于治疗对象的疾病或病症。在微粒材料是诊断剂(例如造影剂或放射性同位素)时,依据本发明的组合物可用于诊断成像之类的诊断应用中。在微粒材料是治疗剂(例如磁性颗粒或放射性同位素)时,依据本发明的组合物可用于高热治疗或放射治疗之类的治疗应用中。

[0020] 因此,本发明还提供一种适合给予对象的药物组合物,该组合物包含分散在药理学上可接受的液体载体中的微粒材料形式的药剂,所述微粒材料通过空间稳定剂保持在分散状态,所述空间稳定剂是包含空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段的聚合物材料,这

两种链段中的一种或两种由已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体得到,所述空间稳定聚合物链段与所述锚定聚合物链段不同,所述锚定聚合物链段对微粒材料表面具有亲和力并将稳定剂固定在微粒材料上。

[0021] 本发明还提供一种适合给予对象的诊断组合物,该组合物包含分散在药理学上可接受的液体载体中的微粒材料形式的诊断剂,所述微粒材料通过空间稳定剂保持在分散状态,所述空间稳定剂是包含空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段的聚合物材料,这两种链段中的一种或两种由已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体得到,所述空间稳定聚合物链段与所述锚定聚合物链段不同,所述锚定聚合物链段对微粒材料表面具有亲和力并将稳定剂固定在微粒材料上。

[0022] 在一个实施方式中,依据本发明的组合物可用于促进获得对象中感兴趣区域的图像。

[0023] 因此,本发明还提供一种提供对象中感兴趣区域的图像的方法,所述方法包括给予对象本发明的组合物,使用诊断成像技术获得感兴趣区域的图像。在此情况中,微粒材料通常为造影剂或放射性同位素之类的诊断剂的形式,或者包含这类诊断剂。

[0024] 预期包含分散的诊断剂的本发明组合物在用于以下领域时特别有用:超声,X射线,计算机化断层显像(CT),单光子发射计算机化断层显像(SPECT),正电子发射断层显像(PET)和磁共振成像(MRI)技术。

[0025] 本发明可给予组合物的医药应用不仅包括使用药剂的治疗性治疗,还包括使用磁性或放射性微粒材料的治疗性治疗(例如高热治疗或放射治疗)。

[0026] 因此,本发明还提供一种适合给予对象的治疗组合物,该组合物包含分散在药理学上可接受的液体载体中的微粒材料形式的治疗剂,所述微粒材料通过空间稳定剂保持在分散状态,所述空间稳定剂是包含空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段的聚合物材料,这两种链段中的一种或两种由已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体得到,所述空间稳定聚合物链段与所述锚定聚合物链段不同,所述锚定聚合物链段对微粒材料表面具有亲和力并将稳定剂固定在微粒材料上。

[0027] 以下本发明的详述中说明了本发明的其它方面。

[0028] 附图简要说明

[0029] 结合以下非限制性附图进一步描述本发明,其中:

[0030] 图1是未按比例绘制的简化示意图,图中显示:锚定聚合物链段(B)和微粒材料(P)之间的多个结合相互作用,以及溶解在液体载体中的空间稳定链段(A)。

[0031] 图2是未按比例绘制的简化示意图,图中显示:锚定聚合物链段(B)和微粒材料(P)之间的多个结合相互作用,以及溶解在液体载体中的空间稳定链段(A)。

[0032] 发明详述

[0033] 依据本发明的组合物适合给予对象。术语“对象”指动物或人对象。“动物”指灵长类,家畜动物(包括母牛、马、绵羊、猪和山羊)、陪伴动物(包括狗、猫、家兔和豚鼠)和捕获的野生动物(包括动物园环境中常见的动物)。也可以考虑家兔、小鼠、大鼠、豚鼠和仓鼠之类的实验室动物,因为它们能提供方便的测试体系。在一些实施方式中,对象是人对象。

[0034] 组合物“适合”给予对象是指将组合物给予对象不会导致不可接受的毒性,包括过敏反应和病状。

[0035] 将组合物“给予”对象是提供组合物,使得微粒材料可以递送到对象。对于给药方式没有特别限制,但是通常采用口服、胃肠外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内、鞘内和脊柱内)、吸入(包括喷雾法)、局部、经直肠和经阴道方式。

[0036] 依据本发明的组合物包含分布在药理学上可接受的液体载体中的药理学上可接受的微粒材料。“药理学上可接受的”指微粒材料、液体载体或组合物中的其它组分(例如空间稳定剂)本身适合给予对象。换言之,将微粒材料、液体载体或组合物中的其它组分给予对象不会导致不可接受的毒性,包括过敏反应和病状。

[0037] 仅仅作为指导,本领域技术人员可将“药理学上可接受的”视作联邦或州政府管理机构批准,或美国药典或其它通常接受的药典所列的用于动物,更具体是用于人的实体。

[0038] 也就是说,本领域技术人员将认识到,组合物给予对象的合适度以及给定的微粒材料或液体载体是否可以认为是药理学上可接受的将在一定程度上取决于所选的给药方式。因此,在评价给定的组合物是否适合给予对象或者是否是药理学上可接受时,需要考虑给药方式。

[0039] 微粒材料“分散在”液体载体中是指微粒材料作为在液体载体中的分散相,而液体载体本身相对于微粒材料作为连续的液体介质或相。换言之,可以将组合物描述为包含遍布液体载体的微粒材料悬浮液或分散体。

[0040] 文中使用的液体载体中的术语“液体”是指微粒材料分散在其中的媒介物,该媒介物至少在本发明组合物的目标应用的温度下为液态。通常,如果在无稳定剂的情况下,分散在载体中的微粒材料可以从载体中絮凝或沉淀出来形成沉淀物,则认为液体载体为“液”态。换言之,如果微粒材料可以比较自由地在媒介物中移动,则认为该媒介物是“液体”。

[0041] 本发明组合物中使用的液体载体可由一种或多种不同的液体组成。合适的药理学上可接受的液体载体参见马丁的雷明登药物科学(Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences),第18版,美国宾夕法尼亚州伊斯顿的Mack出版公司(Mack Publishing Co., Easton, PA), (1990),包括但不限于,可被灭菌的液体,例如水和油,包括石油、动物、植物、矿物或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。其它液体载体包括甲二醇、丙二醇、聚乙二醇、聚丙烯醇、乙醇、异丙醇、苜醇。水或可溶性盐水溶液和水性右旋糖和甘油溶液优选用作液体载体,特别是用于可注射溶液。

[0042] 本发明组合物可包含一种或多种本领域中已知的药理学上可接受的添加剂。例如,液体载体可包含一种或多种如润湿剂、消泡剂、表面活性剂、缓冲剂、电解质、防腐剂、着色剂、调味剂和甜味剂之类的添加剂。

[0043] 在微粒材料是药剂时,组合物中包含的添加剂可以是药用佐剂,因为该添加剂可以改善药剂的功效或效力。

[0044] 液体载体和其中的任何添加剂(如果存在)的具体性质将部分取决于组合物的目标应用。本领域的技术人员有能力根据组合物的目标应用选择合适的液体载体和添加剂(如果存在)。

[0045] 适当地,可给予治疗、抑制或诊断有效量的文中所述微粒材料(作为组合物的一部分)。治疗、抑制或诊断有效量包括在依据所需的剂量方案给药时能实现所需治疗或诊断效果的量,所述治疗或诊断效果包括以下所列中的一种或多种:减轻治疗和/或评估的特定病症的症状,防止或延迟治疗和/或评估的特定病症的发作,抑制或减缓治疗和/或评估的特

定病症的进展, 诊断治疗和/或评估的特定病症, 或者完全阻止或逆转治疗和/或评估的特定病症的发作或进展。

[0046] 要实现这种效果的合适剂量和剂量方案可由主治医师决定, 取决于治疗或诊断的特定病症, 病症的严重程度, 以及对象的年龄、健康和体重。

[0047] 可以分钟、小时、天、周、月或年的间隔给药, 或者在这些时间段的任一时间段内连续给药。微粒材料本身的合适剂量可在每剂量约0.1纳克/千克体重至1克/千克体重的范围内。剂量可以在每剂量1微克-1克/千克体重的范围内, 例如每剂量1毫克-1克/千克体重的范围内。在一个实施方式中, 剂量可以是每剂量1毫克-500毫克/千克体重的范围内。在另一个实施方式中, 剂量可以是每剂量1毫克-250毫克/千克体重的范围内。在另一个实施方式中, 剂量可以是每剂量1毫克-100毫克/千克体重的范围内, 例如最高为每剂量50毫克/千克体重。

[0048] 依据本发明的组合物可以单剂量或一系列剂量的方式给药。

[0049] 在依据本发明的组合物适用于胃肠外给药时, 它们通常为水性或非水性等渗无菌注射溶液的形式, 可包含一种或多种抗氧化剂、缓冲液、杀菌剂或赋予组合物与目标对象血液等渗性的溶质。这种组合物可以在单剂量或多剂量密封容器中, 例如安瓿和管形瓶。

[0050] 在给药后, 依据本发明的组合物可在体内稀释。例如, 在组合物口服给药或胃肠外给药时可发生稀释。在此情况中, 组合物的液体载体在体内变得很稀, 以致于微粒材料分散的周围液体环境与初始液体载体相比是更典型的体内液体(即对象中的生物液体/流体)。例如, 一旦口服给药后, 组合物中的微粒材料可能更适宜描述为分散在胃液而不是组合物的初始液体载体中。一旦胃肠外给药后, 组合物中的微粒材料可能更适宜描述为分散在血液而不是组合物的初始液体载体中。在这些情况中, 较方便的是描述为微粒材料分散在体内液体载体(即对象中的生物液体/流体)中。除了本发明组合物的液体载体与体内液体载体在组成上的任何差异外, 文中所述的组合物液体载体相关的内容通常也适用于体内液体载体。

[0051] 文中所用的表述“微粒材料”涵盖能用于医药/诊断应用中的任何材料, 该材料能分散在液体载体中, 并且具有可固定稳定剂的表面。只要微粒材料能分散在液体载体中, 则微粒材料可以是任何形状或尺寸。给定的微粒材料的尺寸通常由组合物的目标应用决定。微粒材料的最大尺寸通常不超过约10微米, 优选不超过约2微米。

[0052] 已经发现, 依据本发明的组合物能特别有效地形成亚微米颗粒的稳定分散体, 所述颗粒例如小于0.5微米, 小于0.25微米, 小于0.1微米, 小于0.01微米, 甚至小于0.005微米。因此, 微粒材料包括胶体材料。

[0053] 由于具有分散在液体载体中的能力, 应该认识到微粒材料在液体载体中具有足够的不可溶性, 从而使组合物能有效地应用。因此, 在给药之前微粒材料可基本上不溶于液体载体, 但是在给药后至少表现出一定程度的溶解性, 例如在体内液体载体中一定程度的溶解性。这样, 药物活性微粒材料在给予对象后可在体内释放。

[0054] 微粒材料可以是初级颗粒形式, 或者是初级颗粒聚集体的形式。

[0055] 为了避免任何疑问, 本文提到的微粒材料的“尺寸”是指基于给定的颗粒的最大尺寸方向上的颗粒的平均尺寸。尺寸等于或大于约1微米的微粒材料由光学显微镜检测, 而尺寸小于约1微米的微粒材料由透射电子显微镜(TEM)检测。

[0056] 为了避免任何疑问,当微粒材料是初级颗粒聚集体的形式时,提到的这类材料的尺寸是指聚集体的最大尺寸而非构成聚集体的初级颗粒的最大尺寸。

[0057] 微粒材料通常至少具有外表面,该外表面在组合物用于目标应用时常经历的温度下为固体。考虑到组合物在目标应用之前的使用和储存过程中可能经历的温度,至少微粒材料的外表面在高达约40°C、优选约50°C的温度下为固体。微粒材料当然可以整体具有这种固态组成(即,是固体微粒材料),而在一些实施方式中也确实如此。

[0058] 除了具有医药或诊断用途外,对微粒材料的组成无特别限制。微粒材料可具有有机组成或无机组成或它们的组合。微粒材料可选自或包含:药学活性化合物(例如药物)、金属、金属合金、金属盐、金属络合物、金属氧化物、放射性同位素和/或它们的组合。

[0059] 合适的微粒材料可包含金、银及其盐、络合物或氧化物,碳酸钙,硫酸钡,氧化铁,氧化铬,氧化钴,氧化锰,羟基氧化铁,羟基氧化铬,羟基氧化钴,羟基氧化锰,二氧化铬,其它过渡金属氧化物,选自俄歇电子发射体、 α 发射体和 β 发射体的放射性同位素,以及它们的组合。

[0060] 俄歇电子发射体的例子包括 ^{51}Cr 、 ^{67}Ga 、 ^{71}Ge 、 ^{75}Se 、 ^{77}Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{103}Pd 、 $^{103\text{m}}\text{Rh}$ 、 ^{111}In 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{115\text{m}}\text{In}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{119}Sb 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}Cs 、 ^{161}Ho 、 ^{165}Er 、 $^{193\text{m}}\text{Pt}$ 、 $^{195\text{m}}\text{Pt}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{203}Pb 。

[0061] α 发射体的例子包括 ^{211}At 和 ^{213}Bi 。

[0062] β 发射体的例子包括:低能 β 发射体,例如 ^{191}Os 、 ^{35}S 、 ^{33}P 、 ^{45}Ca 、 ^{199}Au 、 ^{169}Er 、 ^{67}Cu 、 ^{47}Sc 、 ^{177}Lu 、 ^{161}Tb 和 ^{105}Rh ;中能 β 发射体,例如 ^{131}I 、 ^{153}Sm 、 ^{77}As 、 ^{143}Pr 、 ^{198}Au 、 ^{159}Gd 、 ^{109}Pd 、 ^{186}Re 、 ^{111}Ag 和 ^{149}Pm ;高能 β 发射体,例如 ^{165}Dy 、 ^{89}Sr 、 ^{32}P 、 ^{166}Ho 、 ^{188}Re 、 $^{114\text{m}}\text{In}$ 、 ^{142}Pr 、 ^{90}Y 和 ^{76}As 。

[0063] 可用于放射治疗的放射性同位素的例子包括 ^{32}P 、 $^{153\text{m}}\text{S}$ 、 ^{90}Y 、 ^{125}I 、 ^{192}Ir 、 ^{103}Pd 、 ^{111}In 、 ^{166}Ho 和 ^{213}Bi 。

[0064] 可用作诊断剂的放射性同位素的例子包括 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{67}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 和 ^{18}F 。

[0065] 当放射性同位素用于本发明时,放射性核本身可用作微粒材料,或者可与一种或多种其它合适的微粒材料组合。换言之,微粒材料可包含一种或多种放射性同位素。例如, ^{67}Ga 可以与氧化铁微粒材料组合的方式使用。

[0066] 在本发明的一些实施方式中,优选微粒材料是磁性的。可用于本发明的“磁性微粒材料”的尺寸通常小于1微米。本领域技术人员将知道颗粒的组成和/或尺寸会影响它们的磁性。磁性微粒材料通常表现出铁磁性、亚铁磁性或超顺磁性。

[0067] 所用的磁性微粒材料的具体尺寸通常由组合物的目标应用决定。对于一些应用,希望磁性微粒材料的尺寸小于约500纳米,例如小于约100纳米,或者小于约50纳米。

[0068] 对于可用于本发明的磁性微粒材料的类型无任何特定的限制。合适的磁性材料的例子包括但不限于铁、镍、铬、钴、它们的氧化物或这些材料的任意混合物。优选的铁氧化物磁性微粒材料包括 γ -氧化铁(即 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$,也称为磁赤铁矿)和磁铁矿(Fe_3O_4)。

[0069] 在一些应用中,希望使用超顺磁性的磁性材料(即纳米超顺磁性颗粒)。文中使用的术语“超顺磁性”指在施加的磁场的变化速率为准静态时不具有以下性质的磁性颗粒:(i)矫顽性,(ii)剩磁,或(iii)磁滞回线(hysteresis loop)。

[0070] 磁性材料优选自通式为 $\text{MO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ 的铁氧体,其中M是二价金属,例如Fe、Co、Ni、Mn、Be、Mg、Ca、Ba、Sr、Cu、Zn、Pt或它们的混合物,或者选自通式为 $\text{MO}\cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$ 的磁铁铅矿型氧化物,其中M是较大的二价离子、金属铁、钴或镍。另外,它们可以是纯Fe、Ni、Cr或Co或者它们

的氧化物的颗粒。或者,它们可以是这些材料的任意混合物。

[0071] 在一个实施方式中,磁性微粒材料是铁氧化物或包含铁氧化物,例如磁铁矿(Fe_3O_4)或磁赤铁矿($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$),其粒度优选小于50纳米,例如在1-40纳米之间。

[0072] 可使用本领域已知的技术简便地制备用于本发明的微粒材料。

[0073] 依据本发明,利用空间稳定剂将微粒材料保持在分散状态。上下文中使用的“保持”指在无空间稳定剂的情况下,微粒材料将作为沉淀物从液体载体中絮凝或沉降。换言之,空间稳定剂用于将微粒材料保持在分散状态。

[0074] 由于微粒材料保持在分散状态,认为本发明的可给予组合物提供微粒材料在液体载体中的稳定分散体。上下文中“稳定的”分散体应理解是指预期的组合物保存期限内分散的微粒材料不会聚集到不利程度的分散体。仅仅作为指导,稳定的分散体可以认为是具有以下性质的分散体:在约12个月内,或者在分散体被高离子强度溶液(例如0.15M NaCl溶液)稀释时约两周的时间内,分散的微粒材料因为团聚而造成的尺寸增大不会超过20%、优选10%、更优选5%、最优选1%,所述尺寸由动态光散射测定。

[0075] 依据本发明,空间稳定剂用于保持微粒材料在分散状态。“空间”稳定剂是指利用空间排斥力使微粒材料稳定在整个液体载体中。也就是说,空间稳定剂可表现出静电排斥力,该力也有助于稳定微粒材料。但是,本领域技术人员将认识到这种静电力即便能在较高离子强度的液体载体中提供稳定作用,也非常小。因此,用于本发明的稳定剂的空间稳定作用对微粒材料在液体载体中保持分散状态起重要作用。

[0076] 用于本发明的空间稳定剂具有聚合物组成。对空间稳定剂的分子量没有特别限制,稳定剂的该特征可部分由本发明组合物给予对象的方式来决定。例如,空间稳定剂的数均分子量可以最高达约50,000。

[0077] 在本发明的一些实施方式中,空间稳定剂的数均分子量优选小于约30,000,或者小于约20,000,或者小于约10,000,或者小于约5,000。空间稳定剂的数均分子量还可以在约1,000到约3,000的范围内。

[0078] 已经发现,用于本发明的具有较低数均分子量(例如小于约5,000,优选在约1,000到约3,000的范围内)的空间稳定剂能特别有效地稳定微粒材料,特别是亚微米微粒材料(即微粒材料的最大尺寸小于约1微米)。

[0079] 文中限定的分子量值是使用凝胶渗透色谱(GPC)确定的分子量值。

[0080] 已经发现,用于本发明的空间稳定剂表现出高度有效的稳定性质,即,在液体载体中微粒材料为低浓度和高浓度的情况下都可实现微粒材料的稳定。还发现,使用空间稳定剂,可以获得微粒材料分散在高离子强度(例如0.15M NaCl溶液,甚至高达室温下饱和NaCl溶液的离子强度)和宽pH范围的液体载体中的稳定分散体。

[0081] 对于本发明的可给予组合物的一些应用(例如,用于成像的胃肠外给予的组合物),希望给予的微粒材料(例如造影剂)具有较小的稳定冕(stabilising corona)(即微粒材料周围被稳定剂占据的体积)。用于本发明的空间稳定剂能有效且充分地起作用同时具有较低的数均分子量使得它们特别适用于能受益于存在小稳定冕的那些应用。

[0082] 在给予对象后,在体内摄取的本发明组合物的组分最终将被对象代谢和/或排泄。关于空间稳定剂,降低其数均分子量还能有利地促进该过程。

[0083] 空间稳定剂相对于微粒材料的用量将根据微粒材料的性质,特别是其尺寸而变

化。例如,1克5纳米的微粒材料比1克1微米的微粒材料需要更多的稳定剂,因为前者的表面积更大。本领域技术人员有能力针对给定的微粒材料决定所需的稳定剂用量。

[0084] 构成空间稳定剂的空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段中的至少一种由已经通过活性聚合(living polymerisation)技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体得到。关于合适的活性聚合技术的更多内容将在下文中讨论。当只有一种链段是以此方式得到时,另一种链段可由本领域技术人员已知的任何其它常规聚合技术得到。

[0085] “空间稳定聚合物链段”指空间稳定剂中的链段或区域,其是聚合的(即通过至少一种类型的单体的聚合形成)并为该空间稳定剂提供空间稳定作用。为简便起见,在下文中将空间稳定聚合物链段称为聚合物链段“A”。

[0086] 如上文所提到的,空间稳定聚合物链段的作用是通过提供空间排斥力将微粒材料稳定在整个液体载体中。

[0087] 因为是聚合的,应该认识到空间稳定链段包含聚合的单体残基。因此,该链段将包含产生所需的空间稳定性质的聚合的单体残基。构成空间稳定聚合物链段的聚合的单体残基可相同或不同。

[0088] 空间稳定聚合物链段可被部分(例如文中定义的任选的取代基)取代,或者含有聚合的单体残基,它们产生静电稳定性质。

[0089] 为了提供所需的空间稳定效应,空间稳定聚合物链段应该至少能溶于组合物的液体载体。简单制备分离形式的聚合物链段,然后在选择的液体载体中进行合适的溶解度测试,很容易确定给定的空间稳定聚合物链段在给定液体载体中的溶解度。

[0090] 空间稳定剂作为一个整体可溶于或不溶于给定的载体液体,但是空间稳定聚合物链段依然原样呈现。

[0091] 本领域技术人员将知道可用作空间稳定聚合物链段的聚合材料,以及可聚合形成这种聚合物的单体。例如,合适的聚合材料包括但不限于聚丙烯酰胺、聚环氧乙烷、聚丙烯酸羟乙酯、聚N-异丙基丙烯酰胺、聚二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮和它们的共聚物。因此,可用于形成稳定聚合物链段的合适单体包括但不限于丙烯酰胺、环氧乙烷、丙烯酸羟乙酯、N-异丙基丙烯酰胺、二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯、乙烯基吡咯烷酮和它们的组合。

[0092] 用作空间稳定剂的一部分的具体空间稳定聚合物链段当然由液体载体的性质决定。例如,如果使用水性液体载体,则空间稳定聚合物链段应该能溶于该水性介质。本领域技术人员有能力针对选择的液体载体选择合适的空间稳定聚合物链段。

[0093] 因为能够独立于锚定聚合物链段选择特定的空间稳定聚合物链段,可有利地调节设计本发明中使用的空间稳定剂以适合具体的液体载体,从而最大化空间稳定剂的空间稳定性质。

[0094] 可使用聚合技术制备空间稳定链段。已经发现,活性聚合技术特别适合用于制备空间稳定聚合物链段。本领域技术人员将认识到“活性聚合”是一种加聚形式,其中链不断生长而基本无链转移且基本无产生死聚合物链的链终止。“死聚合物链”指不能再加成单体的聚合物。

[0095] 在活性聚合中,通常所有的聚合物链都在聚合开始时引发,只有极少数的新链在后面的聚合阶段中被引发。在此引发过程后,所有的聚合物链实际上以相同的速率生长。活

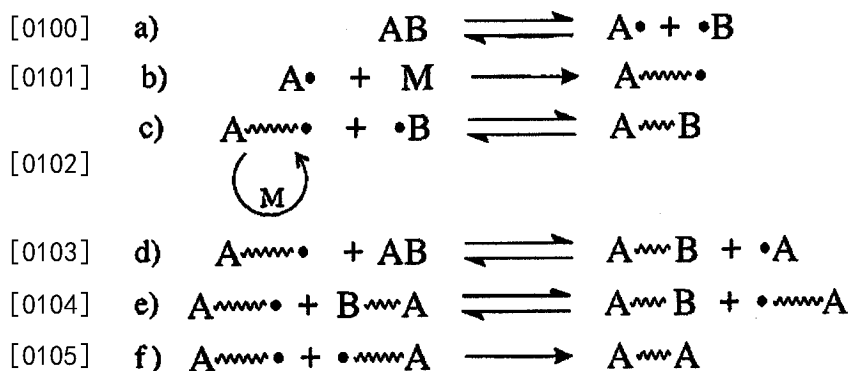
性聚合的特征和性质通常包括(i)聚合物的分子量随转化的进行而增加,(ii)聚合物链长分布较窄(即它们具有类似的分子量),和(iii)可以向聚合物链中加入额外的单体来产生嵌段共聚物结构。因此,活性聚合能极佳地控制分子量、聚合物链结构和所得聚合物的多分散性,而这种控制是非活性聚合方法难以实现的。

[0096] 合适的活性聚合技术可选自离子聚合和受控自由基聚合(CRP)。CRP的例子包括但不限于引发-转移-终止聚合、稳定的自由基介导聚合(SFRP)、原子转移自由基聚合(ATRP)和可逆加成断裂链转移(RAFT)聚合。

[0097] 活性离子聚合是加聚的一种形式,其中动力学链载体是离子或离子对。聚合借助阴离子或阳离子动力学链载体进行。换言之,增长物质(propagatingspecies)将携带负电荷或正电荷,因此也就分别存在缔合的抗衡阳离子或抗衡阴离子。例如,在阴离子聚合的情况下,可使用表示为 $I^{\ominus}M^{\oplus}$ 的部分进行聚合,其中 I^{\ominus} 表示有机阴离子(例如任选取代的烷基阴离子), M^{\oplus} 表示相缔合的抗衡阳离子,或者在活性阳离子聚合中,部分可表示为 $I^{\oplus}M^{\ominus}$,其中 I^{\oplus} 表示有机阳离子(例如任选取代的烷基阳离子), M^{\ominus} 表示相结合的抗衡阴离子。适合进行阴离子和阳离子活性聚合的部分是本领域技术人员熟知的。

[0098] 活性聚合技术可以是CRP技术。

[0099] 引发-转移-终止聚合是众所周知的CRP形式,通常理解为通过下文所示的方案1的机理进行。

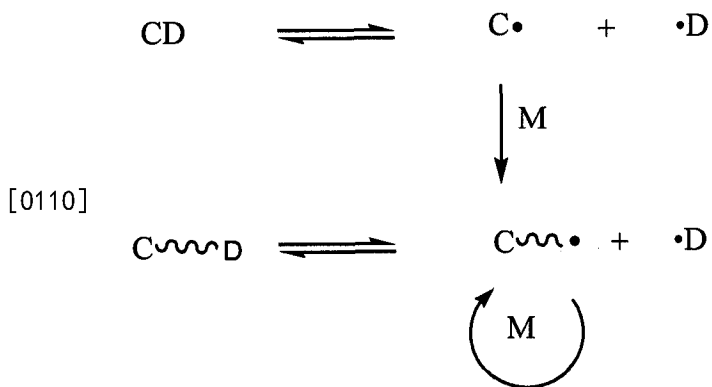


[0106] 方案1:用引发-转移-终止剂进行的受控自由基聚合的一般机理。

[0107] 参见方案1,引发-转移-终止剂AB化学解离、热解离或光化学解离,产生活性自由基A和通常较稳定的自由基B(对于对称的引发-转移-终止剂,自由基B与自由基A相同)(步骤a)。自由基A能引发单体M聚合(在步骤b中),可因为与自由基B连接而失活(在步骤c中)。转移到引发-转移-终止剂(在步骤d中)和/或转移到休眠聚合物(在步骤e中),然后终止(在步骤f中)是引发-转移-终止化学的特征。

[0108] 适合进行引发-转移-终止聚合的部分是本领域技术人员熟知的,包括但不限于二硫代碳酸酯、二硫化物和二硫化四烷基秋兰姆部分。

[0109] SFRP是众所周知的CRP形式,通常理解为通过下文所示的方案2的机理进行。



[0111] 方案2:通过稳定的自由基介导聚合进行的受控自由基聚合的一般机理。

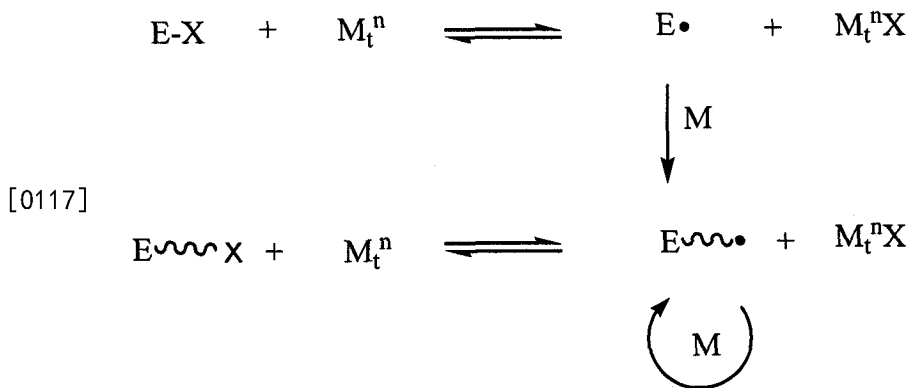
[0112] 参见方案2,SFRP部分CD解离,产生活性自由基C和稳定自由基D。活性自由基C与单体M反应,产生增长的链,该增长的链可与稳定自由基D重新结合。不同于引发-转移-终止聚合部分,SFRP部分不提供转移步骤。

[0113] 适合进行SFRP的部分是本领域技术人员熟知的,包括但不限于能产生苯氧基和硝酰基自由基的部分。当该部分产生硝酰基自由基时,该聚合技术更常被称为氮氧化物介导的聚合(NMP)。

[0114] 能产生苯氧基自由基的SFRP部分的例子包括含有在2位和6位被大体积基团取代的苯氧基的那些部分,所述大体积基团例如是叔烷基(例如叔丁基)、苯基或二甲基苄基,该苯氧基还任选地在4位被烷基、烷氧基、芳基或芳氧基基团取代或者被含杂原子(例如S、N或O)的基团如二甲基氨基或二苯基氨基取代。也可以考虑使用此类含苯氧基部分的硫代苯氧基类似物。

[0115] 能产生硝酰基自由基的SFRP部分包括包含取代基R¹R²N-O-的那些部分,其中R¹和R²是叔烷基,或者R¹和R²与N原子一起形成环状结构,优选在N原子的α位具有叔碳支链。这类硝酰基取代基的例子包括2,2,5,5-四烷基吡咯烷氧基(pyrrolidinoxyl),以及其中五元杂环与脂族环或芳族环耦合的那些,位阻脂族二烷基胺酰基和亚胺酰基取代基。常用于SFRP的硝酰基取代基是2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基。

[0116] ATRP是众所周知的CRP形式,常使用过渡金属催化剂,通过将可转移原子或基团(例如卤原子)转移到增长的聚合物链上而使增长的自由基可逆地失活,从而还原金属催化剂的氧化态,如以下方案3所示。

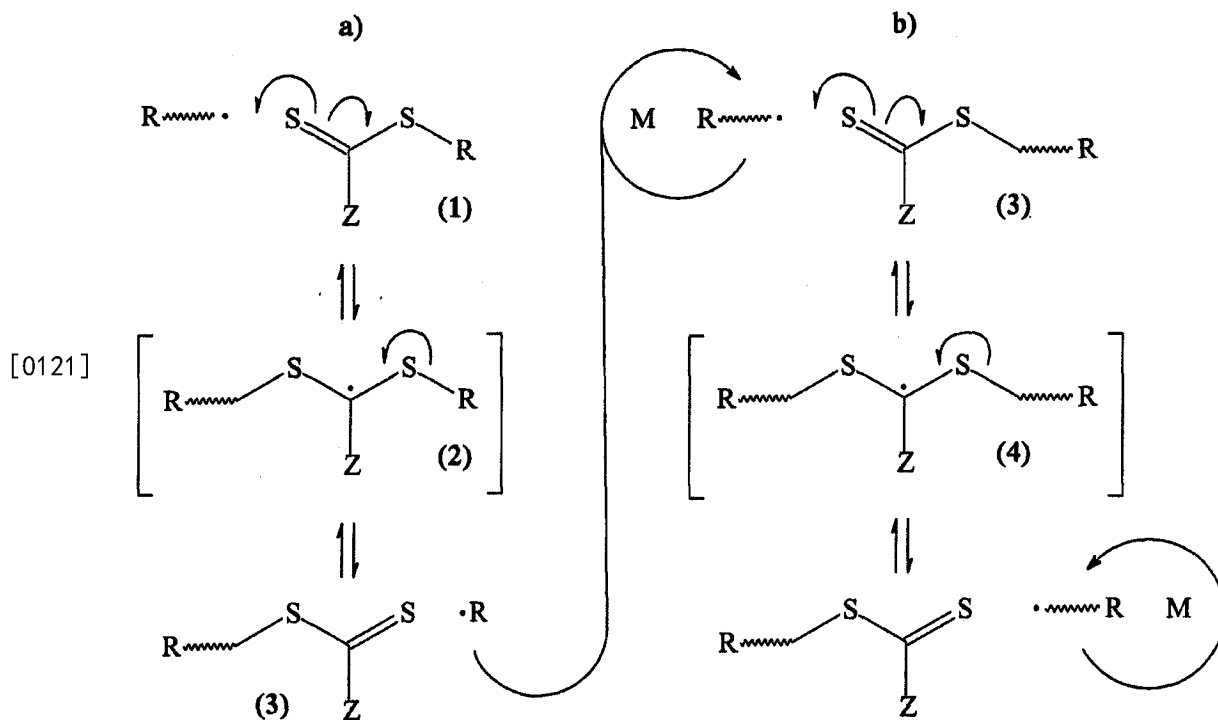


[0118] 方案3:通过原子转移自由基聚合进行的受控自由基聚合的一般机理。

[0119] 参见方案3,可转移基团或原子(X,例如卤素、羟基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、氰酰基、硫

代氰酰基或叠氮基)从有机化合物(E)(例如任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基或聚合物链)转移到具有氧化值(n)的过渡金属催化剂(M_t , 例如铜、铁、金、银、汞、钯、铂、钴、锰、钨、钼、铌或锌),由此形成引发单体(M)聚合的自由基。作为该方法的一部分,金属络合物是氧化的($M_t^{n+1}X$)。然后,在增长的聚合物链和休眠的X封端的聚合物链之间建立类似的反应步骤。

[0120] RAFT聚合是本领域熟知的,据信通过下文所示的方案4的机理进行。



[0122] 方案4:通过可逆加成断裂链转移聚合进行的受控自由基聚合的一般机理。

[0123] 参见方案4,RAFT聚合据信通过初始反应序列(a)进行,该步骤涉及RAFT部分(1)与增长自由基的反应。所形成的不稳定的中间自由基(2)断裂,形成暂时失活的休眠聚合物(3)和来自RAFT部分的自由基(R)。该自由基随后可促进单体(M)的聚合,从而再次引发聚合。增长的聚合物链随后与休眠聚合物(3)反应,促进与反应序列(a)类似的反应序列(b)。因此,形成不稳定的中间自由基(4),该中间自由基随后断裂,再次形成休眠聚合物和能进一步促进链生长的自由基。

[0124] RAFT部分通常包含硫羰基硫基(表示为 $-C(S)S-$ 的二价部分),包括黄原酸酯、二硫代酯、二硫代碳酸酯、二硫代氨基甲酸酯和三硫代碳酸酯。

[0125] 可通过一种单体聚合或两种或更多种不同单体的组合聚合来形成空间稳定聚合物链段。因此,空间稳定聚合物链段可以是均聚物链段或共聚物链段。

[0126] 已经知道空间稳定聚合物链段仅仅构成空间稳定剂的一部分,因此与其采用其数均分子量来限定该空间稳定聚合物链段,不如采用共同构成该链段的聚合单体单元的数目来限定。因此,尽管对共同构成空间稳定聚合物链段的这类单体的数目没有特别限制,但是在本发明的一些实施方式中,希望空间稳定剂具有较低的数均分子量。在此情况中,优选空间稳定聚合物链段具有小于约50、更优选小于约40、最优选约10-30个构成整个链段的聚合的单体残基单元。

[0127] "锚定聚合物链段"指空间稳定剂中的链段或区域,其是聚合的并且对微粒材料表

面具有亲和力从而将空间稳定剂固定到微粒材料上。为简便起见,在下文中将锚定聚合物链段称为聚合物链段“B”。

[0128] 因为是聚合的,应该认识到锚定链段包含聚合的单体残基。尤其是,该链段将包含聚合的单体残基,而这些残基产生对微粒材料的所需结合亲和力。构成锚定聚合物链段的聚合的单体基可相同或不同。

[0129] 据信,锚定链段呈现多个位点以便与微粒材料结合相互作用的能力对空间稳定剂提供极佳的稳定性质至少有部分贡献。

[0130] 一般而言,锚定链段具有至少两个聚合的单体残基,它们各提供一个与微粒材料结合的位点,较佳的是锚定链段具有至少3个、更优选至少5个、更优选至少7个、最优选至少10个这样的聚合单体残基。并不是构成锚定链段的所有聚合的单体残基都需要产生与微粒材料的结合相互作用,但是通常较佳的是构成锚定链段的大部分(即使不是全部)聚合单体残基都应能产生与微粒材料的结合相互作用。

[0131] 因此,锚定链段可以被描述为具有多个位点,它们共同将稳定剂固定到微粒材料上。

[0132] 锚定聚合物链段还可被部分(例如文中定义的任选的取代基)取代,所述部分可以产生或不产生与微粒材料的结合相互作用。

[0133] 为了提供所需的锚定效应,锚定聚合物链段应该对微粒材料具有结合亲和力。锚定链段与微粒材料结合的具体模式并不特别重要,例如,可以通过静电力、氢键、离子电荷、范德华力或它们的任何组合进行结合。锚定聚合物链段的一个特别优点是它能提供与微粒材料结合相互作用的多个位点。因此,即使一个给定的结合位点仅能提供与微粒材料较弱的相互作用,但是在链段中存在多个这样的位点,使得链段整体上能与微粒材料牢固地结合。

[0134] 所需的具体锚定聚合物链段通常由它要结合的微粒材料的性质决定。在描述锚定聚合物链段和微粒材料之间的相互作用时,参考链段和微粒材料的亲水性和疏水性是很方便的。因此,一般而言,在链段和微粒材料具有类似的亲水性或疏水性时,得到合适的结合相互作用。例如,在微粒材料具有亲水性较高的表面(即微粒材料表面可被水溶液润湿)时,使用具有亲水性的锚定聚合物链段(例如,在其独立形式时,该链段能溶于水性介质)能获得良好的结合。当微粒材料是在其表面能形成电荷的一类微粒材料时,可以实现这样的例子。在此情况中,希望链段包含也能形成电荷的聚合的单体残基(例如可离子化单体的残基),从而促进链段和微粒材料之间的离子结合。通过调节稳定剂和微粒材料所在的液体载体的pH可以促进这种带电荷物质的形成。

[0135] 术语“可离子化单体”指包含可在溶液中离子化形成阳离子或阴离子基团的官能团的单体。这类官能团一般能够在酸性或碱性条件下通过失去或者得到质子而发生离子化。通常,这些官能团是酸基或碱基(即分别提供H原子或接受H原子的基团)。例如,羧酸官能团可以在碱性条件下形成羧酸根阴离子,胺官能团可以在酸性条件下形成季铵阳离子。这些官能团还可以通过离子交换方法发生离子化。

[0136] 合适的具有酸基的可离子化单体的例子包括但不限于:甲基丙烯酸、丙烯酸、衣康酸、对苯乙烯羧酸、对苯乙烯磺酸、乙烯基磺酸、乙烯基膦酸、磷酸单丙烯酰氧基乙基酯、磷酸2-(甲基丙烯酰氧基)乙基酯、乙基丙烯酸、 α -氯代丙烯酸、巴豆酸、延胡索酸、柠康酸、中

康酸和马来酸。合适的具有碱基的可离子化单体的例子包括但不限于：丙烯酸2-(二甲基氨基)乙基酯和甲基丙烯酸2-(二乙基氨基)乙基酯、丙烯酸2-(二乙基氨基)丙基酯和甲基丙烯酸2-(二乙基氨基)丙基酯、和相应的丙烯酸3-(二甲基氨基)乙基酯和甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)乙基酯以及丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯和甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯。

[0137] 本领域技术人员有能力选择合适的锚定聚合物链段来与给定的微粒材料的表面结合。

[0138] 因为能够独立于空间稳定聚合物链段选择特定的锚定聚合物链段,可有利地调节设计本发明中使用的空间稳定剂以适合具体的微粒材料,从而最大化空间稳定剂的锚定性。例如,希望锚定聚合物链段包含羧酸、亚膦酸酯/盐、膦酸酯/盐和/或磷酸酯/盐官能团。在与锚定链段结合的微粒材料包含铁(例如磁性铁氧化物微粒材料)时,希望该链段包含亚膦酸酯/盐、膦酸酯/盐和/或磷酸酯/盐官能团。通常使用包含磷官能团的单体形成这种链段。

[0139] 本领域技术人员将理解可用作锚定聚合物链段的各种聚合材料,以及可聚合形成这种聚合物的单体。例如,合适的聚合物材料包括但不限于聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚苯乙烯、聚衣康酸、聚对苯乙烯羧酸、聚对苯乙烯磺酸、聚乙烯基磺酸、聚乙烯基膦酸、聚磷酸单丙烯酰氧基乙基酯、聚磷酸2-(甲基丙烯酰氧基)乙基酯、聚乙基丙烯酸、聚 α -氯代丙烯酸、聚巴豆酸、聚延胡索酸、聚柠康酸、聚中康酸、聚马来酸、聚丙烯酸2-(二甲基氨基)乙基酯、聚丙烯酸2-(二甲基氨基)丙基酯、聚甲基丙烯酸2-(二甲基氨基)乙基酯和聚甲基丙烯酸酯2-(二甲基氨基)丙基酯,以及相应的聚丙烯酸3-(二乙基氨基)乙基酯、聚丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯、聚甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)乙基酯和聚甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯、疏水性丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯聚合物、聚二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯,以及它们的共聚物。因此,可用于形成锚定聚合物链段的合适的单体包括但不限于丙烯酸、甲基丙烯酸、衣康酸、对苯乙烯羧酸、对苯乙烯磺酸、乙烯基磺酸、乙烯基膦酸、磷酸单丙烯酰氧基乙基酯、磷酸2-(甲基丙烯酰氧基)乙基酯、乙基丙烯酸、 α -氯代丙烯酸、巴豆酸、延胡索酸、柠康酸、中康酸、马来酸、丙烯酸2-(二甲基氨基)乙基酯、丙烯酸2-(二甲基氨基)丙基酯、甲基丙烯酸2-(二甲基氨基)乙基酯和甲基丙烯酸酯2-(二甲基氨基)丙基酯,以及相应的丙烯酸3-(二乙基氨基)乙基酯、丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯、甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)乙基酯和甲基丙烯酸3-(二乙基氨基)丙基酯、苯乙烯、疏水性丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯单体、二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯,以及它们的组合。

[0140] 已经发现,如上文所述的活性聚合技术特别适合用于制备锚定聚合物链段。空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段中的至少一种来自已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体。当只有一种链段是由该方式得到时,优选该链段是锚定链段。

[0141] 可通过一种单体聚合或两种或更多种不同单体的组合聚合来形成锚定

[0142] 聚合物链段。因此,锚定聚合物链段可以是均聚物链段或共聚物链段。

[0143] 已经知道锚定聚合物链段仅仅构成空间稳定剂的一部分,因此与其采用其数均分子量来限定该锚定聚合物链段,不如采用共同构成该链段的聚合单体单元的数目来限定。因此,尽管对共同构成锚定聚合物链段的这类单体的数目没有特别限制,但是在本发明的一些实施方式中,希望空间稳定剂具有较低的数均分子量。在此情况中,优选锚定聚合物链

段具有小于约50、更优选小于约40、更优选小于约30、更优选约5-25、最优选约5-15个构成整个链段的聚合的单体残基单元。

[0144] 在选择空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段或者可用于制备它们的单体时,需要考虑各聚合物链段在组合物目标应用中的性质。例如,可对所述一种或两种聚合物链段加以选择,使得具有生物降解性和/或生物相容性。

[0145] 只要稳定剂能起到文中所述的作用,对于稳定聚合物链段和锚定聚合物链段在空间上如何排列没有特别限制。

[0146] 空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段可以通过任何合适的方式互相连接,形成本发明中使用的空间稳定剂。例如,空间稳定剂可以描述为结构A-C-B,或者包含该结构,其中A表示空间稳定聚合物链段,B表示锚定聚合物链段,C表示连接部分。或者,空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段可以通过共价键直接互相连接,因此,稳定剂可简单描述为A-B嵌段共聚物,或者包含A-B嵌段共聚物。在此情况中,A表示空间稳定聚合物链段,B表示锚定聚合物链段。

[0147] 从上述说明中可以了解,A和B可以各自独立的是均聚物或共聚物(例如,无规、嵌段、递变等)。稳定剂可包含不止一种空间稳定聚合物链段(A)和不止一种锚定聚合物链段(B)。例如,稳定剂可描述为A-B-A嵌段共聚物,或包含A-B-A嵌段共聚物。在此情况中,各A表示相同或不同的空间稳定聚合物链段,B表示锚定聚合物链段。稳定剂还可以描述为B-A-B嵌段共聚物,或包含B-A-B嵌段共聚物,其中各B表示相同或不同的锚定聚合物链段,A表示空间稳定聚合物链段,该链段具有足够的链长,以致于形成一个“环”延伸到液体载体中,起到其稳定作用。

[0148] 稳定剂还可以具有更复杂的结构,例如星状和梳状聚合物结构。在此情况中,锚定聚合物链段B可作为这种结构的主聚合物骨架,多个空间稳定聚合物链段A连接在该骨架上。

[0149] 用于本发明的空间稳定剂(A-B嵌段共聚物结构的形式)与微粒材料在液体载体中的相互作用可以参见图1所示的未按比例绘制的简化示意图。

[0150] 参见图1,A-B嵌段共聚物表示的空间稳定剂通过锚定聚合物链段(B)对微粒材料(P)的表面表现出亲和力。因此,锚定聚合物链段(B)将空间稳定剂固定在微粒材料上。锚定聚合物链段(B)提供多个用于链段和微粒材料之间结合相互作用的位点。不同于链段(B)的空间稳定聚合物链段(A)可溶于液体载体,用于保持微粒材料分散在整个液体载体中。应该认识到,实际上,微粒材料表面将具有许多固定在其上的空间稳定剂,为了清楚起见,在图1中省略了它们。

[0151] 与图1类似的说明示于图2中,其中用于本发明的空间稳定剂是A-B-A嵌段共聚物的形式。

[0152] 空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段中的至少一种来自已经通过活性聚合技术聚合的一种或多种烯键式不饱和单体,所述活性聚合技术例如是离子聚合、引发-转移-终止聚合、SFRP、ATRP和RAFT聚合。在这些活性聚合技术中,优选的是RAFT聚合。

[0153] 如上所述,RAFT聚合是公知的自由基聚合技术,能制备具有良好限定的分子结构和低多分散性的聚合物。使用RAFT部分或试剂进行RAFT聚合,在RAFT试剂控制下形成的聚合物(即通过RAFT机理聚合形成聚合物)可以简单称为“RAFT聚合物”或“RAFT衍生的聚合

包括但不限于： $-\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{CO})(\text{CH}_2)_e\text{CH}_2$ (其中 e 为2-4)和 $-\text{SR}^3$ ，其中 R^3 选自 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基。

[0163] 用于 R^2 和 Z 基团的优选的任取代基包括环氧基、羟基、烷氧基、酰基、酰氧基、羧基(和盐)、磺酸基(和盐)、烷氧基-或芳氧基-羰基、异氰酸基、氰基、甲硅烷基、卤素和二烷基氨基。

[0164] 对通式(I)的 R^1 和 Z 基团进行选择时，优选的 R^1 和 Z 基团的所有组合也是优选的。

[0165] 当亲水性基团是 $-\text{N}^+\text{R}'\text{R}''\text{R}'''$ 时，存在缔合的抗衡阴离子。

[0166] R^1 也可以是任选被一个或多个疏水性基团取代的有机基团。在此情况中， Z 优选为任选被一个或多个亲水性基团取代的有机基团。

[0167] 文中用术语“芳基”和“杂芳基”表示分别包括一个或多个芳环或杂芳环或由一个或多个芳环或杂芳环组成的任何取代基，所述芳环或杂芳环通过环原子连接。所述环可以是单环体系或多环体系，不过单环或双环的5元或6元环是优选的。合适环的例子包括但不限于苯、联苯、三联苯、四联苯、萘、四氢化萘、1-苄基萘、蒽、二氢化蒽、苯并蒽、二苯并蒽、菲蒽(phenanthracene)、茚、吡啶、4-苄基吡啶、3-苄基吡啶、噻吩、苯并噻吩、萘并噻吩、噻蒽、呋喃、苯并呋喃、茈、异茈并呋喃、色烯、咕吨、吩噻嗪(phenoxathin)、吡咯、咪唑、吡唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、中氮茚、异吡啶、嘌呤、喹啉、异喹啉、酞嗪、喹啉、喹唑啉、蝶啶、咪唑、咪唑、菲啶、吡啶、菲咯啉、吩嗪、异噻唑、异噻唑、吩噻嗪等，这些环都可以各自任选地被取代。

[0168] 说明书中用“任取代的”表示基团可以进一步被选自以下但并不限于以下的一个或多个基团取代，或者没有取代：烷基、烯基、炔基、芳基、卤代、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代芳基、羟基、烷氧基、烯氧基、芳氧基、苄氧基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、乙酰基(acetyleno)、羧亚酰胺基(carboximidyl)、卤代芳氧基、异氰基、氰基、甲酰基、羧基、硝基、硝基烷基、硝基烯基、硝基炔基、硝基芳基、烷基氨基、二烷基氨基、烯氨基、炔氨基、芳氨基、二芳基氨基、苄基氨基、亚氨基、烷基亚氨基、烯基亚氨基、炔基亚氨基、芳基亚氨基、苄基亚氨基、二苄基氨基、酰基、烯基酰基、炔基酰基、芳酰基、酰氨基、二酰基氨基、酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、杂环基、杂环氧基、杂环氨基、卤代杂环基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷氧羰基、烷硫基、苄硫基、酰硫基、磺酰氨基、硫烷基、含硫和含磷的基团(例如磷酸酯/盐、亚磷酸酯/盐和磷酸酯/盐)、烷氧基甲硅烷基、甲硅烷基、烷基甲硅烷基、烷基烷氧基甲硅烷基、苄氧基甲硅烷基、烷基苄氧基甲硅烷基、烷氧基苄氧基甲硅烷基、芳基苄氧基甲硅烷基、脲羰基、胍基、脲乙酰基(hydantoyl)、脲基和次脲基。

[0169] 除非另有说明，否则文中用术语“卤素”和“卤代”表示I、Br、Cl和F。

[0170] 在本说明书中，单独使用或在复合词(例如“烯氧基烷基”、“烷硫基”、“烷氨基”和“二烷基氨基”)中使用的术语“烷基”表示直链、支链或环状烷基，优选 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基或环烷基。直链和支链烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、己基、4-甲基戊基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、1,2,2-三甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、庚基、5-甲氧基己基、1-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1,4-二甲基戊基、1,2,3-三甲基丁基、1,1,2-三甲基丁基、1,1,3-三甲基丁基、辛基、6-

甲基庚基、1-甲基庚基、1,1,3,3-四甲基丁基、壬基、1-甲基辛基、2-甲基辛基、3-甲基辛基、4-甲基辛基、5-甲基辛基、6-甲基辛基、7-甲基辛基、1-乙基庚基、2-乙基庚基、3-乙基庚基、4-乙基庚基、5-乙基庚基、1-丙基己基、2-丙基己基、3-丙基己基、癸基、1-甲基壬基、2-甲基壬基、3-甲基壬基、4-甲基壬基、5-甲基壬基、6-甲基壬基、7-甲基壬基、8-甲基壬基、1-乙基辛基、2-乙基辛基、3-乙基辛基、4-乙基辛基、5-乙基辛基、6-乙基辛基、1-丙基庚基、2-丙基庚基、3-丙基庚基、4-丙基庚基、十一烷基、1-甲基癸基、2-甲基癸基、3-甲基癸基、4-甲基癸基、5-甲基癸基、6-甲基癸基、7-甲基癸基、8-甲基癸基、9-甲基癸基、1-乙基壬基、2-乙基壬基、3-乙基壬基、4-乙基壬基、5-乙基壬基、6-乙基壬基、7-乙基壬基、1-丙基辛基、2-丙基辛基、3-丙基辛基、4-丙基辛基、5-丙基辛基、1-丁基庚基、2-丁基庚基、3-丁基庚基、1-戊基己基、十二烷基、1-甲基十一烷基、2-甲基十一烷基、3-甲基十一烷基、4-甲基十一烷基、5-甲基十一烷基、6-甲基十一烷基、7-甲基十一烷基、8-甲基十一烷基、9-甲基十一烷基、10-甲基十一烷基、1-乙基癸基、2-乙基癸基、3-乙基癸基、4-乙基癸基、5-乙基癸基、6-乙基癸基、7-乙基癸基、8-乙基癸基、1-丙基壬基、2-丙基壬基、3-丙基壬基、4-丙基壬基、5-丙基壬基、6-丙基壬基、1-丁基辛基、2-丁基辛基、3-丁基辛基、4-丁基辛基、1-戊基庚基、2-戊基庚基等。环状烷基的例子包括单环烷基或多环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基等。

[0171] 如本文所用，术语“盐”表示离子化形式，包括酸加成盐和碱加成盐。在形成RAFT聚合物中，合适的盐是不影响RAFT化学性质的那些盐。

[0172] 如本文所用，术语“抗衡阴离子”表示能提供负电荷来平衡相应阳离子的电荷的物质。抗衡阴离子的例子包括： Cl^- 、 I^- 、 Br^- 、 F^- 、 NO_3^- 、 CN^- 和 PO_3^- 。

[0173] 文中用术语“烷氧基”表示直链或支链的烷氧基，优选 C_1 - C_{20} 烷氧基。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和不同的丁氧基异构体。

[0174] 文中用术语“烯基”表示从直链、支链或环状烯烃形成的基团，包括烯键式单-、二-或多-不饱和的上文定义的烷基或环烷基，优选 C_2 - C_{20} 烯基。烯基的例子包括乙烯基、烯丙基、1-甲基乙烯基、丁烯基、异丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、环戊烯基、1-甲基-环戊烯基、1-己烯基、3-己烯基、环己烯基、1-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、环辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、3-癸烯基、1,3-丁二烯基、1,4-戊二烯基、1,3-环戊二烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基、1,3-环庚二烯基、1,3,5-环庚三烯基和1,3,5,7-环辛四烯基。

[0175] 文中用术语“炔基”表示从直链、支链或环状炔烃形成的基团，包括那些结构类似于上文定义的烷基和环烷基的基团，优选 C_2 - C_{20} 炔基。炔基的例子包括乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基或3-丁炔基。

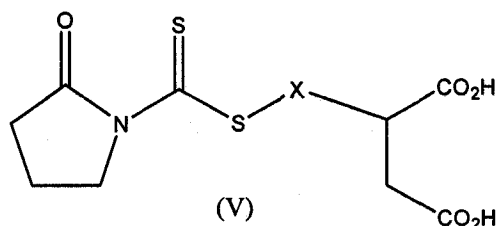
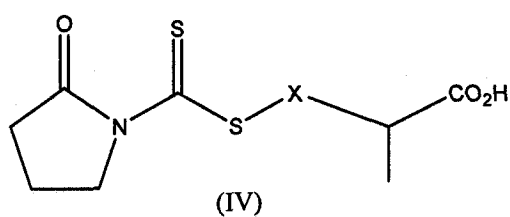
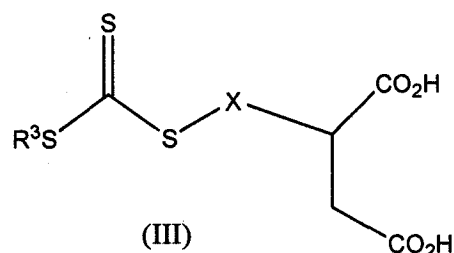
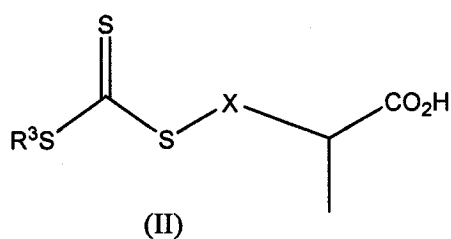
[0176] 文中单独使用或在复合词(例如“酰氧基”、“酰硫基”、“酰氨基”或“二酰基氨基”)中使用的术语“酰基”表示氨基甲酰基、脂族酰基和包含芳环的酰基(称为芳酰基)或包含杂环的酰基(称为杂环酰基)，优选 C_1 - C_{20} 酰基。酰基的例子包括氨基甲酰基；直链或支链烷酰基，例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰基、戊酰基、2,2-二甲基丙酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基、十一烷酰基、十二烷酰基、十三烷酰基、十四烷酰基、十五烷酰基、十六烷酰基、十七烷酰基、十八烷酰基、十九烷酰基和二十烷酰基；烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、叔戊氧羰基和庚氧羰基；环烷基羰基，例如

环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基和环己基羰基；烷基磺酰基，例如甲基磺酰基和乙基磺酰基；烷氧基磺酰基，例如甲氧基磺酰基和乙氧基磺酰基；芳酰基，例如苯甲酰基、甲苯酰基和萘酰基；芳基烷酰基，例如苯基烷酰基（例如苯基乙酰基、苯基丙酰基、苯基丁酰基、苯基异丁酰基、苯基戊酰基和苯基己酰基）和萘基烷酰基（例如萘基乙酰基、萘基丙酰基和萘基丁酰基）；芳基烯酰基，例如苯基烯酰基（例如苯基丙烯酰基、苯基丁烯酰基、苯基甲基丙烯酰基、苯基戊烯酰基和苯基己烯酰基）和萘基烯酰基（例如萘基丙烯酰基、萘基丁烯酰基和萘基戊烯酰基）；芳基烷氧基羰基，例如苯基烷氧基羰基（例如苄氧基羰基）；芳氧基羰基，例如苯氧基羰基和萘氧基羰基；芳氧基烷酰基，例如苯氧基乙酰基和苯氧基丙酰基；芳基氨基甲酰基，例如苯基氨基甲酰基；芳硫基氨基甲酰基，例如苯硫基氨基甲酰基；芳基乙醛酰基，例如苯基乙醛酰基和萘基乙醛酰基；芳基磺酰基，例如苯基磺酰基和萘基磺酰基；杂环羰基；杂环烷酰基，例如噻吩基乙酰基、噻吩基丙酰基、噻吩基丁酰基、噻吩基戊酰基、噻吩基己酰基、噻唑基乙酰基、噻二唑基乙酰基和四唑基乙酰基；杂环烯酰基，例如杂环丙烯酰基、杂环丁烯酰基、杂环戊烯酰基和杂环己烯酰基；和杂环乙醛酰基，例如噻唑基乙醛酰基和噻吩基乙醛酰基。

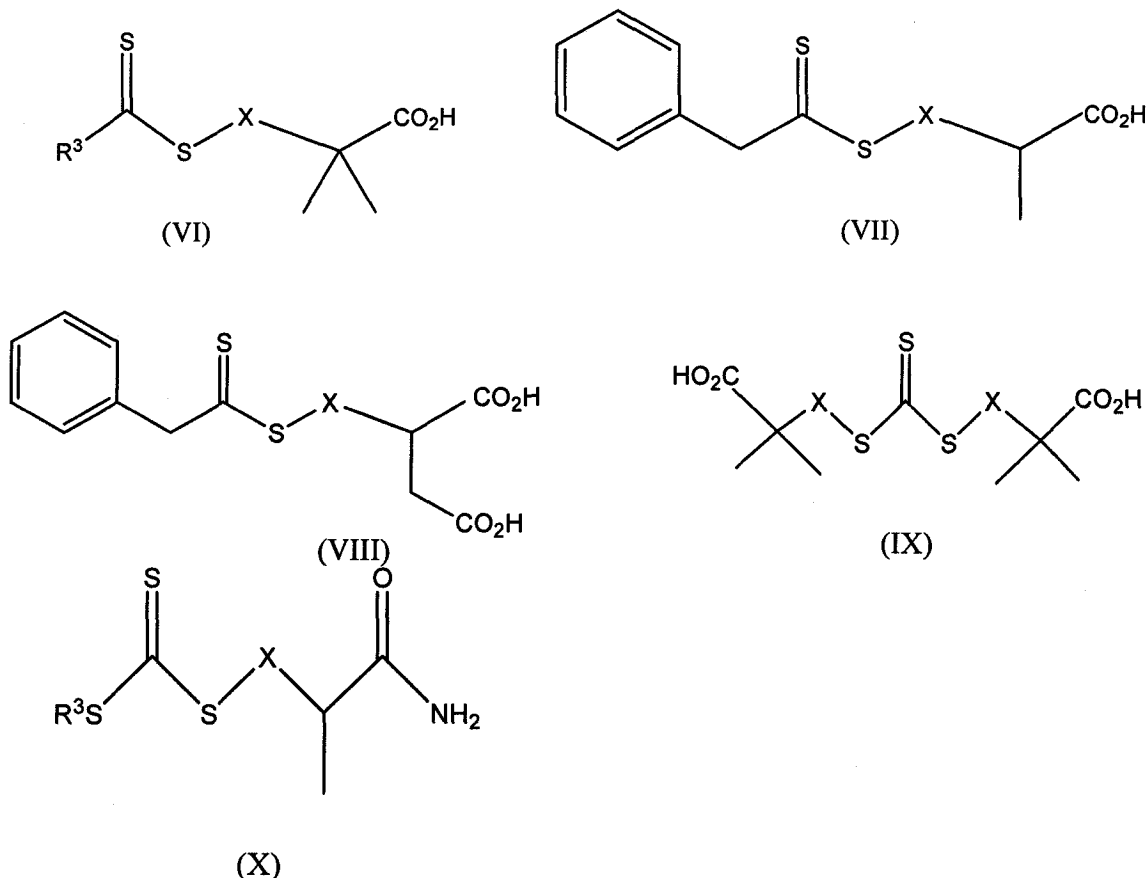
[0177] 文中单独使用或者作为“杂环烯酰基”、“杂环氧基”或“卤代杂环基”之类的词的一部分使用的术语“杂环的”、“杂环基”和“杂环”表示包含选自N、S和O的一个或多个杂原子、并且可以任选被取代的芳族、假芳族和非芳族环或环体系。优选这些环或环体系具有3-20个碳原子。这些环或环体系可以选自上文关于“杂芳基”所述部分的那些物质。

[0178] 优选的通式(I)的空间稳定剂包括但不限于以下通式(II)-(X)：

[0179]



[0180]

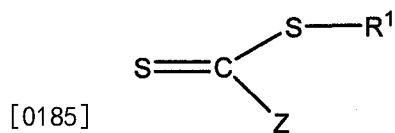


[0181] 结构(II)-(IX),其中各结构中的一个或两个 $-\text{CO}_2\text{H}$ 基团被 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 代替,结构(II)、(III)、(VI)和(X),其中 R^3 被 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 代替,结构(VII)和(VIII),其中 PhCH_2- 被 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 代替,结构(IV)和(V),其中5元氮杂环被 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 代替,其中 n 约为5-50,或者约为10-25,其中 R^3 和 X 如上文所定义。

[0182] 当通式(I)的 $\text{Z}-\text{C}(\text{S})-\text{S}-$ 和 R^1 -部分对于使用于本发明的空间稳定剂具有有利性质而言并不重要时,可使用本领域中已知的技术除去或改性这两个部分中的一个或两个(或者部分中的一部分)。有多种已知的技术可用于除去或改性RAFT衍生的聚合物中的 $\text{Z}-\text{C}(\text{S})-\text{S}-$ 部分或其一部分(例如,除去含硫的基团)。例如,RAFT衍生的聚合物可与过氧化苯甲酰反应。

[0183] 通过RAFT聚合制备空间稳定剂可包括在RAFT试剂控制下使以下单体聚合:(i)一种或多种烯键式不饱和单体,以提供至少一种空间稳定聚合物链段(A);和(ii)一种或多种不同的单体,以提供至少一种锚定聚合物链段(B)(即A和B共同构成结构(I)中的 X)。或者,通过RAFT聚合制备空间稳定剂可包括在RAFT试剂控制下使以下单体聚合:(i)一种或多种烯键式不饱和单体,以提供至少一种空间稳定聚合物链段(A);或(ii)一种或多种不同的单体,以提供至少一种锚定聚合物链段(B)(即仅有A和B中的一种构成结构(I)中的 X , R^1 实际上表示其它部分)。可方便地采用RAFT聚合领域的技术人员已知的技术、条件和试剂来制备这些稳定剂前体。

[0184] 适用于制备空间稳定剂的RAFT试剂包括但不限于通式(IA)表示的试剂:

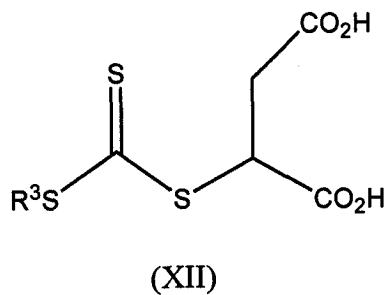
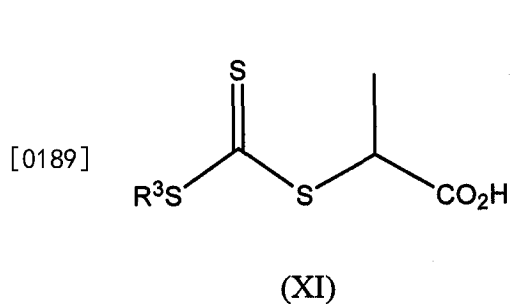


(IA)

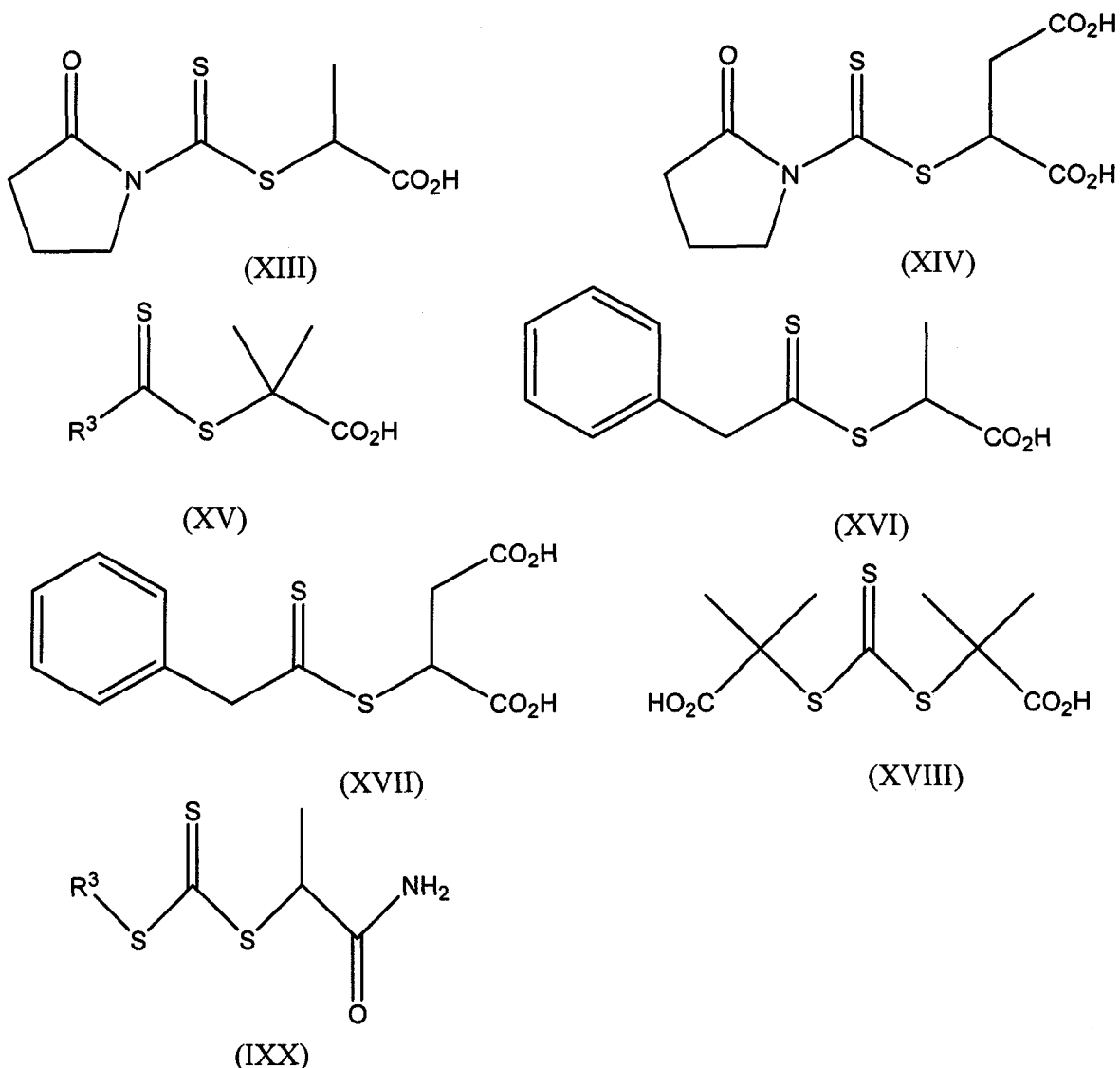
[0186] 其中R¹和Z如上文定义。

[0187] 对用于通式(IA)的RAFT试剂的R¹和Z基团进行选择时,那些由优选的R¹和Z基团的组合产生的试剂也是优选的。

[0188] 优选用于制备空间稳定剂的RAFT试剂包括但不限于以下通式(XI)-(IXX)表示的试剂:



[0190]

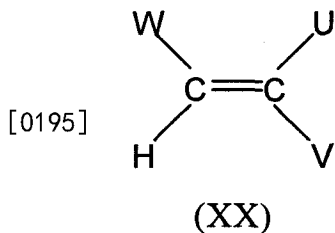


[0191] , 结构(XI)-(XVIII), 其中各结构中的一个或两个 $-CO_2H$ 基团被 $-CH(CH_3)CO_2(CH_2CH_2O)_nH$ 或 $-CH(CH_3)CO_2(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 代替, 结构(XI)、(XII)、(XV)和(XIX), 其中 R^3 被 $-CH(CH_3)CO_2(CH_2CH_2O)_nH$ 或 $-CH(CH_3)CO_2(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 代替, 结构(XVI)和(XVII), 其中 $PhCH_2-$ 被 $-CH(CH_3)CO_2(CH_2CH_2O)_nH$ 或 $-CH(CH_3)CO_2(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 代替, 结构(XIII)和(XIV), 其中5元氮杂环被 $-CH(CH_3)CO_2(CH_2CH_2O)_nH$ 或 $-CH(CH_3)CO_2(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 代替, 其中 n 约为5-50, 或者约为10-25, 其中 R^3 和 X 如上文所定义。

[0192] 在通过任何聚合技术(包括RAFT聚合)制备空间稳定剂的嵌段共聚物结构时, 本领域技术人员还将理解各链段可通过合适单体的聚合而依次形成。或者, 可使用预形成的聚合物作为链段之一, 然后另一链段通过合适单体的聚合接枝到该链段上。

[0193] 考虑到上文在可用于制备珠的聚合物基质以及空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段的单体所需的性质方面的讨论, 适用的单体一般是可通过自由基方法聚合的单体。合适的单体应当还能与其它单体聚合。确定不同单体的可共聚性的因素在本领域中被文献充分论证。例如参见: Greenlee, RZ., 《聚合物手册》(Polymer Handbook)第三版(Brandup, J. 和 Immergut, E.H编)Wiley: 纽约, 1989pII/53。

[0194] 一些单体(包括上述的那些单体)可选自通式(XX)表示的单体:



[0196] 其中U和W独立地选自下组: $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{CSR}^1$ 、 $-\text{CSOR}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1_2$ 、氢、卤素和任选取代的 C_1 - C_4 烷基,或者其中U和W一起形成内酯、酸酐或酰亚胺环,它们本身可任选地被取代,其中取代基独立地选自下组:羟基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{CSR}^1$ 、 $-\text{CSOR}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1_2$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{O}_2\text{CR}^1$ 、 $-\text{SCOR}^1$ 和 $-\text{OCSR}^1$;和

[0197] V选自下组:氢、 R^2 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{COR}^2$ 、 $-\text{CSR}^2$ 、 $-\text{CSOR}^2$ 、 $-\text{COSR}^2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^2$ 、 $-\text{CONR}^2_2$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{O}_2\text{CR}^2$ 、 $-\text{SCOR}^2$ 和 $-\text{OCSR}^2$;

[0198] 其中, R^2 选自下组:任选取代的 C_1 - C_{18} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{18} 烯基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的烷芳基、任选取代的烷基杂芳基,和其中的取代基独立地选自以下基团的聚合物链:亚烷基氧基(环氧基)、羟基、烷氧基、酰基、酰氧基、甲酰基、烷基羰基、羧基、磺酸、含磷基团(例如磷酸酯/盐、亚磷酸酯/盐和磷酸酯/盐)、烷氧基-或芳氧基-羰基、异氰酸酯基、氰基、甲硅烷基、卤素、氨基,包括它们的盐和衍生物。优选的聚合物链包括但不限于聚环氧烷、聚亚芳基醚和聚亚烷基醚。

[0199] 通式(XX)的单体的一些例子包括但不限于:马来酸酐、N-烷基马来酰亚胺、N-芳基马来酰亚胺、延胡索酸二烷基酯和可环化聚合的单体、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯、丙烯酸和甲基丙烯酸、苯乙烯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、甲基丙烯腈、这些单体的混合物、以及这些单体与其他单体的混合物。

[0200] 通式(XX)的单体的其它例子包括以下单体:甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯(所有异构体)、甲基丙烯酸丁酯(所有异构体)、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸异冰片酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸苄酯、甲基丙烯酸苯酯、甲基丙烯腈、 α -甲基苯乙烯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯(所有异构体)、丙烯酸丁酯(所有异构体)、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸异冰片酯、丙烯酸、丙烯酸苄酯、丙烯酸苯酯、丙烯腈、苯乙烯,选自以下的官能化甲基丙烯酸酯、丙烯酸酯和苯乙烯:甲基丙烯酸缩水甘油酯、甲基丙烯酸2-羟乙酯、甲基丙烯酸羟丙酯(所有异构体)、甲基丙烯酸羟丁酯(所有异构体)、甲基丙烯酸N,N-二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸N,N-二乙基氨基乙酯、甲基丙烯酸三甘醇酯、衣康酸酐、衣康酸、丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸2-羟乙酯、丙烯酸羟丙酯(所有异构体)、丙烯酸羟丁酯(所有异构体)、丙烯酸N,N-二甲基氨基乙酯、丙烯酸N,N-二乙基氨基乙酯、丙烯酸三甘醇酯、甲基丙烯酰胺、N-甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N-叔丁基甲基丙烯酰胺、N-正丁基甲基丙烯酰胺、N-羟甲基甲基丙烯酰胺、N-羟乙基甲基丙烯酰胺、N-叔丁基丙烯酰胺、N-正丁基丙烯酰胺、N-羟甲基丙烯酰胺、N-羟乙基丙烯酰胺、乙烯基苯甲酸(所有异构体)、二乙基氨基 α -甲基苯乙烯(所有异构体)、 α -甲基苯乙烯苯甲酸(所有异构体)、二乙基氨基 α -甲基苯乙烯(所有异构体)、对乙烯基苯磺酸、对乙烯基苯磺酸钠盐、甲基丙烯酸三甲氧基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸三乙氧基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸三丁氧基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸二甲氧基

甲基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸二乙氧基甲基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸二丁氧基甲基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸二异丙氧基甲基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸二甲氧基甲基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸二乙氧基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸二丁氧基甲硅烷基丙酯、甲基丙烯酸二异丙氧基甲硅烷基丙酯、丙烯酸三甲氧基甲硅烷基丙酯、丙烯酸三乙氧基甲硅烷基丙酯、丙烯酸三丁氧基甲硅烷基丙酯、丙烯酸二甲氧基甲基甲硅烷基丙酯、丙烯酸二乙氧基甲基甲硅烷基丙酯、丙烯酸二丁氧基甲基甲硅烷基丙酯、丙烯酸二异丙氧基甲基甲硅烷基丙酯、丙烯酸二甲氧基甲硅烷基丙酯、丙烯酸二乙氧基甲硅烷基丙酯、丙烯酸二丁氧基甲硅烷基丙酯、丙烯酸二异丙氧基甲硅烷基丙酯、乙酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、苯甲酸乙烯酯、氯乙烯、氟乙烯、溴乙烯、乙烯基膦酸、磷酸单丙烯酰氧基乙基酯、磷酸2-(甲基丙烯酰氧基)乙基酯、马来酸酐、N-苯基马来酰亚胺、N-丁基马来酰亚胺、N-乙基吡咯烷酮、N-乙基吡啶、丁二烯、乙烯和氯丁二烯。这个列表不是穷尽的。

[0201] 当选择锚定聚合物链段使其对给定的微粒材料具有结合亲和力时,考虑微粒材料和锚定链段的亲水/疏水性质是很方便的。

[0202] 本领域技术人员将理解,聚合形成空间稳定聚合物链段和锚定聚合物链段的单体的类型很大程度上决定链段的亲水/疏水性质。本领域技术人员可以考虑产生亲水性链段的烯键式不饱和单体的例子包括但不限于:丙烯酸、甲基丙烯酸、乙烯基膦酸、磷酸单丙烯酰氧基乙基酯、磷酸2-(甲基丙烯酰氧基)乙基酯、甲基丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺、丙烯酸羟乙酯、N-甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯或乙基吡咯烷酮。本领域技术人员可以考虑产生疏水性链段的烯键式不饱和单体的例子包括但不限于:乙酸乙烯酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸甲酯、苯乙烯、 α -甲基苯乙烯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸戊酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸月桂酯、甲基丙烯酸硬脂酯、甲基丙烯酸乙基己酯、甲基丙烯酸巴豆酯、甲基丙烯酸肉桂酯、甲基丙烯酸油酯、甲基丙烯酸蓖麻油酯、丁酸乙烯酯、叔丁酸乙烯酯、硬脂酸乙烯酯或月桂酸乙烯酯。

[0203] 在通过烯键式不饱和单体的自由基聚合制备空间稳定剂时,聚合需要用自由基源引发。引发自由基源可采用产生自由基的任何适当的方法提供,例如,对合适的化合物进行热诱导的均裂(热引发剂是例如过氧化物、过氧化酯或偶氮化合物),由单体(例如苯乙烯)自发产生,氧化还原引发体系,光化学引发体系,或高能辐射(例如电子束、X射线或 γ 射线)。选择引发体系,使得在反应条件下引发剂或引发自由基与其它存在的试剂之间不会发生明显的不利相互作用。

[0204] 选择在聚合反应温度下具有合适半衰期的热引发剂。这些引发剂包括以下化合物中的一种或多种:2,2'-偶氮二(异丁腈)、2,2'-偶氮二(2-氰基丁烷)、2,2'-偶氮二(异丁酸)二甲酯、4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)、1,1'-偶氮二(环己腈)、2-(叔丁基偶氮)-2-氰基丙烷、2,2'-偶氮二{2-甲基-N-[1,1-二(羟甲基)-2-羟乙基]丙酰胺}、2,2'-偶氮二[2-甲基-N-(2-羟乙基)丙酰胺]、2,2'-偶氮二(N,N'-二亚甲基异丁腈)二盐酸盐、2,2'-偶氮二(2-肟基丙烷)二盐酸盐、2,2'-偶氮二(N,N'-二亚甲基异丁腈)、2,2'-偶氮二{2-甲基-N-[1,1-双(羟甲基)-2-羟乙基]丙酰胺}、2,2'-偶氮二{2-甲基-N-[1,1-二(羟甲基)-2-乙基]丙酰胺}、2,2'-偶氮二[2-甲基-N-(2-羟乙基)丙酰胺]、2,2'-偶氮二(异丁酰胺)二水合物、2,2'-偶氮二(2,2,4-三甲基戊烷)、2,2'-偶氮二(2-甲基丙烷)、过乙酸叔丁酯、过苯甲酸叔丁酯、过新癸酸叔丁酯、过异丁酸叔丁酯、过新戊酸叔戊酯、过新戊酸叔丁酯、过二碳酸二异丙

酯、过二碳酸二环己酯、过氧二枯基、过氧化二苯甲酰、过氧化二月桂酰、过二硫酸钾、过二硫酸铵、连二次硝酸二叔丁酯、连二次硝酸二枯基酯。这个列表不是穷尽的。

[0205] 选择光化学引发剂体系,使其在反应介质中具有必需的溶解度,并且在聚合反应的条件下具有产生自由基的合适量子产率。例子包括苯偶姻衍生物、二苯甲酮、酰基氧化膦和光-氧化还原体系。

[0206] 选择氧化还原引发剂体系,使其在反应介质中具有必需的溶解度,并且在聚合反应的条件下具有合适的自由基产生速率;这些引发体系可以包括但不限于以下氧化剂和还原剂的组合:

[0207] 氧化剂:过二硫酸钾、过氧化氢、叔丁基过氧化氢。

[0208] 还原剂:铁(II)、钛(III)、硫代亚硫酸钾、亚硫酸氢钾。

[0209] 最近的文章中描述了其它合适的引发体系。例如参见Moad和Solomon的“自由基聚合化学”(the Chemistry of Free Radical Polymerisation),Pergamon,伦敦,1995,第53-95页。

[0210] 在亲水性反应介质(例如水)中具有可评估溶解度的合适引发剂包括但不限于4,4-偶氮二(氰基戊酸)、2,2'-偶氮二{2-甲基-N-[1,1-双(羟甲基)-2-羟乙基]丙酰胺}、2,2'-偶氮二[2-甲基-N-(2-羟乙基)丙酰胺]、2,2'-偶氮二(N,N'-二亚甲基异丁脒)、2,2'-偶氮二(N,N'-二亚甲基异丁脒)二盐酸盐、2,2'-偶氮二(2-脒基丙烷)二盐酸盐、2,2'-偶氮二{2-甲基-N-[1,1-双(羟甲基)-2-乙基]丙酰胺}、2,2'-偶氮二[2-甲基-N-(2-羟乙基)丙酰胺]、2,2'-偶氮二(异丁酰胺)二水合物、及其衍生物。

[0211] 在疏水性反应介质中具有可评估溶解度的合适引发剂可以根据反应介质的极性变化,但是通常包括油溶性引发剂,例如以众所周知的材料2,2'-偶氮二异丁腈为代表的偶氮化合物。其它容易获得的引发剂是酰基过氧化物(例如过氧化乙酰和过氧化苯甲酰)以及烷基过氧化物(例如枯基和叔丁基过氧化物)。还可以使用例如叔丁基过氧化氢和枯基过氧化氢之类的氢过氧化物。

[0212] 依据本发明的组合物可用于促进获得对象中感兴趣区域的图像。

[0213] “感兴趣区域”是指整个对象或对象的特定区域或部分。对于成像目的,对象的感兴趣区域通常是对象的内部区域。

[0214] 通常使用诊断成像技术获得对象的感兴趣区域的图像。“诊断成像”是指可用于鉴定或确定对象中疾病或其它病症存在的成像技术。合适的诊断成像技术包括但不限于:超声,X射线,计算机化断层显像(CT),单光子发射计算机化断层显像(SPECT),正电子发射断层显像(PET)和磁共振成像(MRI)技术。

[0215] 当用于诊断成像时,依据本发明的组合物通常包括作为微粒材料的诊断剂。“诊断剂”指为了确定对象中疾病或其它病症是否存在,可用于获得对象所选区域的诊断图像的任何试剂。合适的诊断剂包括但不限于造影剂和放射性同位素。

[0216] 包含作为微粒材料的诊断剂的本发明组合物可简便地称为“诊断组合物”。

[0217] 优选的本发明诊断组合物包含微粒材料形式或作为微粒材料一部分的造影剂或放射性同位素。优选的造影剂包括但不限于金属氧化物,更优选是顺磁性或超顺磁性金属氧化物。在一个特别优选的实施方式,金属氧化物是氧化铁。可用作诊断剂或作为诊断剂的一部分的放射热性同位素的例子包括^{99m}Tc、⁶⁷Ga、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr和¹⁸F。

[0218] 在包含金属氧化物造影剂作为微粒材料或微粒材料一部分的本发明诊断组合物中,液体载体优选是水性液体载体,空间稳定剂的空间稳定聚合物链段优选包含选自下组的聚合物链段:聚丙烯酰胺、聚环氧乙烷、聚丙烯酸羟乙酯、聚N-异丙基丙烯酰胺、聚二甲基-氨基乙基甲基丙烯酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮和它们的共聚物;空间稳定剂的锚定聚合物链段包含选自下组的聚合物链段:聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚二甲基-氨基乙基甲基丙烯酸酯和它们的共聚物。

[0219] 在给予对象后,包含造影剂或放射性同位素作为微粒材料或微粒材料一部分的本发明诊断组合物预期将产生造影剂的延长的全身性半衰期。具体而言,据信微粒材料将在空间稳定剂的作用下在体内液体载体中保持分散状态,不容易发生上文所述的有害稀释和液体环境效应。

[0220] 在一个实施方式中,依据本发明的组合物用于诊断成像,其中组合物的微粒材料是诊断剂。

[0221] 在另一个实施方式中,提供本发明的组合物在诊断成像中的应用,其中组合物的微粒材料是诊断剂。

[0222] 在另一个实施方式中,提供一种获得对象中感兴趣区域的诊断图像的方法,所述方法包括给予对象本发明的组合物,使用诊断成像技术获得所述感兴趣区域的图像,其中组合物中微粒材料是诊断剂。

[0223] 在另一个实施方式中,提供本发明组合物在制备获得诊断图像的制剂中的应用,其中组合物的微粒材料是诊断剂。

[0224] 当本发明组合物中所用的微粒材料为磁性时,该组合物可有利地用于治疗性治疗,例如高热治疗。已经有人提出使用高热治疗患病组织。有证据显示高热对治疗疾病(包括癌性生长)有效。高热治疗的治疗效果据信是通过两种原则性机理介导的。首先,高热治疗通过将温度升高到大于约41或42°C导致癌细胞的不可逆损害而对组织有直接的杀肿瘤效应。其次,知道高热能使得癌细胞对放疗或某些化疗药物治疗的效果敏感。

[0225] 与放疗或化疗相比,高热治疗不容易产生任何累积毒性效应。

[0226] 然而,在微粒材料是放射性同位素或包含放射性同位素时,依据本发明的组合物可用于放射治疗(也称为放疗)。

[0227] 在高热治疗或放射治疗的情况中,组合物的给药一般应导致微粒材料在靶位浓缩。例如,组合物可通过肿瘤内、肿瘤周(peritumoral)、血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肝内注射或表皮施加来给药。对于高热治疗,组合物优选通过动脉或静脉血供应来给药。

[0228] 依据本发明的组合物可用于对对象中感兴趣的靶位提供高热治疗或放射治疗。

[0229] 文中所用的“对象中感兴趣的靶位”是指对象中考虑要进行高热治疗或放射治疗的区域。靶位通常是患病组织,例如癌组织。

[0230] 为了促进高热处理,至少使靶位暴露于临床上可接受的频率和强度的磁场,使得磁性颗粒在靶位处放热。“临床上可接受的频率和强度”的磁场是指不会导致被治疗的对象中不可接受或不利的生理反应(来自磁场本身或其对磁性颗粒作用引起放热所导致的)的磁场。

[0231] 通常,使用的磁场是交变或AC磁场。

[0232] 在一个实施方式中,依据本发明的组合物用于高热治疗,其中组合物的微粒材料

是磁性的。

[0233] 在另一个实施方式中,提供本发明的组合物在高热治疗中的应用,其中组合物的微粒材料是磁性的。

[0234] 在另一个实施方式中,提供一种对对象中感兴趣的靶位进行高热治疗的方法,该方法包括给予对象依据本发明的组合物,至少使靶位暴露于临床上可接受的频率和强度的磁场,以促进高热治疗,其中组合物的微粒材料是磁性的。

[0235] 在另一个实施方式中,提供本发明组合物在制备进行高热治疗的制剂中的应用,其中组合物的微粒材料是磁性的。

[0236] 在另一个实施方式中,依据本发明的组合物用于放射治疗,其中组合物的微粒材料包含一种或多种放射性同位素。

[0237] 在另一个实施方式中,提供本发明的组合物在放射治疗中的应用,其中组合物的微粒材料包含一种或多种放射性同位素。

[0238] 在另一个实施方式中,提供一种对对象中感兴趣的靶位进行放射治疗的方法,该方法包括给予对象依据本发明的组合物,其中组合物的微粒材料包含一种或多种放射性同位素。

[0239] 在另一个实施方式中,提供本发明组合物在制备进行放射治疗的制剂中的应用,其中组合物的微粒材料包含一种或多种放射性同位素。

[0240] 为了促进或增强本发明组合物的诊断或治疗应用,微粒材料还可以与其表面结合,以及/或者空间稳定剂可包含一种或多种配体作为取代基,以在对象中靶向递送微粒材料。就此而言,“配体”指与对象的靶分子或细胞结合或相互作用的分子。例如,配体可以是小分子、激素、生长因子、类固醇、蛋白质、抗体、抗体片段、肽或多肽,或它们的模拟物。因此,配体可以是能与靶细胞表面上表达的受体结合或者相反地能与靶细胞表面上表达的分子结合。主要根据要诊断或治疗的病况或病症选择配体的特定化学组成。

[0241] 配体可选择结合的靶标包括多种分子,包括例如细胞信号传导分子、抗体和抗体片段、蛋白质和细胞表面受体。

[0242] 通过提供微粒材料和/或具有一个或多个配体的空间稳定剂来靶向递送微粒材料,已经表明磁性颗粒之类的微粒材料不仅能靶向细胞,而且还能被细胞内吞。本领域技术人员将知道内吞的磁性颗粒可用于有效且充分的高热治疗。

[0243] 包含这类配体的本发明组合物特别适用于诊断或治疗应用。

[0244] 参考以下说明本发明一些优选实施方式的实施例描述本发明。但是,应当理解以下说明的具体内容并不能代替本发明前面描述的一般原则。

[0245] 实施例

[0246] 实施例1:使用聚(丙烯酸)₁₀-聚(丙烯酰胺)₂₀嵌段共聚物大分子RAFT试剂实现氧化铁纳米颗粒在水性分散体中的空间稳定。

[0247] 步骤(a):制备可稳定在酸性介质中的铁磁流体稀水溶液。

[0248] 按照Massart(《在碱性和酸性介质中制备水性磁性液体》(Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media),IEEE Transactions on Magnetics, 1981, MAG-17(2):第1247-1248页)的方法制备磁铁矿纳米颗粒。在典型的反应中,将80毫升1M的FeCl₃·6H₂O(在2M HCl中)和40毫升1M的FeCl₂·4H₂O(在2M HCl中)在2升

烧杯中混合,用MQ水将混合物稀释到1.2升。然后,向烧杯中快速加入250毫升 NH_4OH (28% (w/w)),将混合物剧烈搅拌30分钟。在加入 NH_4OH 后,混合物的颜色立即从橙色变为黑色,表明形成磁铁矿。然后,通过在硝酸铁存在下在90℃加热约1小时,使磁铁矿在酸性介质中氧化为磁赤铁矿。悬浮液的颜色从黑色转变为红棕色。然后,利用磁力使磁赤铁矿析出,用丙酮洗涤,最后胶溶在水中,得到稳定的分散体(5重量%)。该分散体的pH约为1.5-2。

[0249] 步骤(b):使用2-[[(丁基硫烷基(sulfanyl)) 碳硫代酰基(carbonothioyl)] 硫烷基] 丙酸制备聚(丙烯酸)₁₀-聚(丙烯酰胺)₂₀嵌段共聚物大分子RAFT试剂。

[0250] 在100毫升圆底烧瓶中制备2-[[(丁基硫烷基) 碳硫代酰基] 硫烷基] 丙酸(0.75克, 3.1毫摩尔)、4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(0.05克, 0.17毫摩尔)、丙烯酰胺(4.48克, 63毫摩尔)在二噁烷(18克)和水(9克)中的溶液。该溶液采用磁力搅拌并用氮气鼓泡15分钟。然后在80℃加热该烧瓶2小时。该阶段结束后,在该烧瓶中加入丙烯酸(2.27克, 31毫摩尔)和4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(0.05克, 0.17毫摩尔)。对混合物进行除氧,并在80℃继续加热3小时。共聚物溶液的固体含量为21.8%。然后,用MQ水稀释到0.7重量%,用0.1M NaOH将稀释的共聚物溶液的pH调节到5。

[0251] 步骤(c):由步骤(a)的水性铁磁流体和步骤(b)的大分子RAFT试剂制备空间稳定的氧化铁纳米颗粒。

[0252] 用MQ水将步骤(a)中制备的纳米颗粒分散体(40克)稀释到200克,得到1重量%的纳米颗粒的分散体。然后,用0.1M氢氧化钠将该纳米颗粒分散体的pH提高到5。然后,加入实施例1的步骤(b)的大分子RAFT共聚物溶液(100克)。将混合物在室温下剧烈搅拌2小时。然后,对纳米颗粒分散体进行透析,除去盐、残余溶剂、不良的低分子量反应副产物和未结合的聚合物。通过超速离心除去分散体中较大的颗粒。然后,对经过纯化的纳米颗粒分散体进行蒸馏,使水性铁磁流体分散体的固体负载提高到约70重量%。发现所得水性铁磁流体在60%硝酸铵溶液中是稳定的。

[0253] 实施例2:使用聚(丙烯酸)₁₀-聚(NIPAM)₂₀嵌段共聚物大分子RAFT试剂实现的氧化铁纳米颗粒在水性分散体中的空间稳定。

[0254] 步骤(a):使用2-[[(丁基硫烷基) 碳硫代酰基] 硫烷基] 丙酸制备聚(丙烯酸)₁₀-聚(NIPAM)₂₀嵌段共聚物大分子RAFT试剂。

[0255] 在100毫升圆底烧瓶中制备2-[[(丁基硫烷基) 碳硫代酰基] 硫烷基] 丙酸(0.55克, 2.3毫摩尔)、4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(0.03克, 0.11毫摩尔)、n-异丙基丙烯酰胺(5.27克, 46毫摩尔)在二噁烷(15克)和水(7.5克)中的溶液。该溶液采用磁力搅拌并用氮气吹扫15分钟。然后在80℃加热该烧瓶2小时。该阶段结束后,在该烧瓶中加入丙烯酸(1.67克, 23毫摩尔)和4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(0.03克, 0.11毫摩尔)。对混合物进行除氧,并在80℃继续加热3小时。共聚物溶液的固体含量为32%。然后,MQ水稀释该溶液到0.52重量%。用0.1M NaOH将稀释的共聚物溶液的pH调节到5。

[0256] 步骤(b):由实施例1的步骤(a)的水性铁磁流体和实施例2的步骤(a)的大分子RAFT试剂制备空间稳定的氧化铁纳米颗粒。

[0257] 用MQ水将实施例1的步骤(a)中制备的纳米颗粒分散体(40克)稀释到200克,得到1重量%的纳米颗粒的分散体,用0.1M氢氧化钠溶液将pH调节到5。然后,加入步骤(a)的大分子RAFT共聚物溶液(100克)。将混合物在室温下剧烈搅拌2小时。在此pH,共聚物部分中和,

而纳米颗粒足以保持在其零电点之上,因此也是稳定的。然后,对纳米颗粒分散体进行透析,除去盐、残余溶剂、不良的低分子量反应副产物和未结合的聚合物。通过超速离心除去分散体中较大的颗粒。然后,对经过纯化的纳米颗粒分散体进行蒸馏,使水性铁磁流体分散体的固体负载提高到约70重量%。发现所得水性铁磁流体在1M氯化钠溶液中是稳定的。

[0258] 实施例3:使用聚(丙烯酸)₁₀-聚(环氧乙烷)₁₇嵌段共聚物大分子RAFT试剂实现的氧化铁纳米颗粒在水性分散体中的空间稳定。

[0259] 步骤(a):聚(乙二醇)单甲醚与2-[[(丁基硫烷基) 羰硫代酰基] 硫烷基} 丙酸的酯化

[0260] 使MethoxyPEG(Mn~798)升温,搅拌,使其液化并均化,然后称取19.95克(25.0毫摩尔)到250毫升3颈圆底烧瓶中,然后使其固化。向该烧瓶中加入2-[[(丁基硫烷基) 羰硫代酰基] 硫烷基} 丙酸(6.96克,29.3毫摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(360毫克,2.9毫摩尔),引入磁力搅拌棒,用氮气对烧瓶进行吹扫。加入干燥二氯甲烷(75毫升),搅拌混合物,直到固体全部溶解。然后将烧瓶在冰浴中冷却,然后在1小时内滴加N,N'-二环己基碳二亚胺(6.03克,29.3毫摩尔)的干燥二氯甲烷(25毫升)溶液。将反应在冰浴中再搅拌10分钟,然后在室温下搅拌24小时。用1:1己烷-醚(100毫升)稀释所得的黄色浆液,通过烧结玻璃漏斗过滤。用小份1:1己烷-醚洗涤滤渣,直到其为白色,合并的滤液蒸发,得到混浊的含砂的暗橙色油。将该粗产物溶解在二氯甲烷(75毫升)中,与固体草酸(4克)一起搅拌1小时,然后用己烷(70毫升)稀释,使其沉降,得到絮状白色沉淀物。过滤该混合物,并蒸发,将粗制油溶解在2:1己烷-二氯甲烷(150毫升)中,通过氧化铝塞(40克)。继续用2:1己烷-二氯甲烷洗脱,直到洗出液无色。用硫酸钠干燥合并的洗出液,过滤,蒸发,得到透明浅橙色油(24.69克,97%)。

[0261] 步骤(b):使用实施例3的步骤(a)中制备的聚环氧乙烷基RAFT试剂制备聚(丙烯酸)₁₀-聚(环氧乙烷)₁₇嵌段共聚物大分子RAFT试剂。

[0262] 在100毫升圆底烧瓶中制备实施例3步骤(a)的大分子RAFT(2.0克,1.9毫摩尔)、丙烯酸(1.41克,19毫摩尔)、4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(0.03克,0.11毫摩尔)在二噁烷(7.5克)和水(3.75克)中的溶液。该溶液采用磁力搅拌并用氮气吹扫15分钟。然后在80℃加热该烧瓶2小时。所得共聚物溶液的固体含量为23.7%。然后,用MQ水稀释该溶液到0.29重量%。用0.1M NaOH将稀释的共聚物溶液的pH调节到5。

[0263] 步骤(c):由实施例1的步骤(a)的水性铁磁流体和实施例3的步骤(b)的大分子RAFT试剂制备空间稳定的氧化铁纳米颗粒。

[0264] 用MQ水将实施例1的步骤(a)中制备的纳米颗粒分散体(5重量%,40克)稀释到200克,得到1重量%的纳米颗粒的分散体,用0.1M氢氧化钠溶液将pH调节到5。然后,加入实施例3的步骤(b)的大分子RAFT共聚物溶液(0.29重量%,100克)。将混合物在室温下剧烈搅拌2小时。在此pH,共聚物部分中和,而纳米颗粒足以保持在其零电点之上,因此也是稳定的。然后,对所得分散体进行透析,除去盐、残余溶剂、不良的低分子量反应副产物和未结合的聚合物。通过超速离心除去分散体中较大的颗粒。然后,对经过纯化的纳米颗粒分散体进行蒸馏,使水性铁磁流体分散体的固体负载提高到约70重量%。发现所得水性铁磁流体在1M氯化钠溶液中是稳定的。

[0265] 实施例4:使用聚(磷酸单丙烯酰氧基乙基酯)₁₀-聚(环氧乙烷)₁₇嵌段共聚物大分子RAFT试剂并基于实施例3的步骤(a)中制备的聚(环氧乙烷)RAFT试剂实现氧化铁纳米颗

粒在水性分散体中的空间稳定。

[0266] 步骤(a):使用实施例3的步骤(a)中制备的聚环氧乙烷基RAFT试剂制备聚(单丙烯酰氧基乙基磷酸酯)₁₀-聚(环氧乙烷)₁₇嵌段共聚物大分子RAFT试剂。

[0267] 在100毫升圆底烧瓶中制备实施例3步骤(a)的大分子RAFT(1.0克,0.9毫摩尔)、磷酸单丙烯酰氧基乙基酯(1.92克,9.8毫摩尔)、4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(0.018克,0.06毫摩尔)在二噁烷(15克)和水(7.5克)中的溶液。该溶液采用磁力搅拌并用氮气吹扫15分钟。然后在80℃加热该烧瓶2小时。共聚物溶液的固体含量为11.5%。然后,用MQ水稀释该溶液到1.2重量%。用0.1MNaOH将稀释的共聚物溶液的pH调节到5。

[0268] 步骤(b):由实施例1的步骤(a)的水性铁磁流体和实施例4的步骤(a)的大分子RAFT试剂制备空间稳定的氧化铁纳米颗粒。

[0269] 用MQ水将实施例1的步骤(a)中制备的40克纳米颗粒分散体(5重量%)稀释到200克,得到1重量%的纳米颗粒的分散体。然后,将制备的该纳米颗粒分散体的pH提高到5。然后,将来自实施例4的步骤(a)的pH也为5的100克1.2重量%的大分子RAFF共聚物溶液加入保持在相同pH的1重量%的氧化铁分散体中。将混合物在室温下剧烈搅拌2小时。在此pH,共聚物部分中和,而纳米颗粒足以保持在其零电点之上,因此也是稳定的。来自共聚物的聚(磷酸单丙烯酰氧基乙基酯)嵌段的磷酸根离子化学吸附到颗粒表面上,获得稳定的经过空间稳定的纳米颗粒水分散体。然后,对分散体进行透析,除去盐、残余溶剂、不良的低分子量反应副产物和未结合的聚合物。通过超速离心除去分散体中较大的颗粒。然后,对经过纯化的纳米颗粒分散体进行蒸馏,使水性铁磁流体分散体的固体负载提高到约70重量%。发现所得水性铁磁流体在磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中是稳定的。

[0270] 实施例5:将实施例1步骤(c)的氧化铁纳米颗粒体外靶向卵巢癌细胞

[0271] 步骤(a):制备叶酸-N-羟基琥珀酰亚胺酯

[0272] 向无水DMSO(20毫升)中依次加入三乙胺(0.5毫升)和叶酸(1克)。在得到透明溶液后,再依次加入N-羟基琥珀酰亚胺(NHS,0.52克)和1,3-二环己基碳二亚胺(DCC,0.70克)。将所得溶液在室温下避光搅拌过夜。通过离心和过滤上层清液除去沉淀的副产物二环己基脲。将溶液在4℃储存。

[0273] 步骤(b):用于实施例1步骤(c)的氧化铁颗粒的稳定剂改性

[0274] 向实施例1的步骤(c)制备的涂布的纳米颗粒(7.8克)中加入NHS(14.4毫克),然后加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)碳二亚胺(EDAC,20毫克),通过摇晃混合,在室温下反应2小时。然后向反应混合物中加入二胺(90毫克2,2'-(亚乙基二氧基)二-(乙胺),在1毫升水中)的溶液,使反应继续进行3.5小时。用数次更换的过量的水透析溶液,除去游离的EDAC和反应副产物。

[0275] 步骤(c):荧光素异硫氰酸酯(FITC)与实施例5的步骤(b)的氧化铁纳米颗粒的偶联

[0276] 用氢氧化钠溶液将实施例5步骤(b)的磁性纳米颗粒(3.3毫升)的pH调节到8.0。然后,加入0.044毫升FITC溶液(7.3毫克/毫升水)。在无磁力搅拌的情况下将样品快速混合,避光温育过夜。用Milli Q水透析产物,直到不再检测到游离的未结合的FITC。

[0277] 步骤(d):荧光素异硫氰酸酯(FITC)和步骤(a)的叶酸酯与实施例5的步骤(b)的氧化铁纳米颗粒的偶联

[0278] 用氢氧化钠溶液将实施例5步骤(b)的颗粒(3.3毫升)的pH调节到8.0。然后,加入0.044毫升FITC溶液(7.3毫克/毫升水)和步骤(a)的叶酸酯溶液(86毫克)。在无磁力搅拌的情况下将样品快速混合,避光温育过夜。用Milli-Q水透析产物,直到不再检测到游离的未结合的FITC。

[0279] 步骤(e):将步骤(c)和(d)的氧化铁纳米颗粒体外靶向人卵巢癌细胞A2780

[0280] 在含5%CO₂的加湿37℃培养箱中,将A2780细胞作为单层保持在Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM)中,该培养基中补充了5%胎牛血清、2mM谷氨酰胺和100微克/毫升青霉素/链霉素。

[0281] 将细胞以每孔约2x10⁵细胞的密度接种到6孔烧瓶中的22毫米玻璃载玻片上。在24小时后,用磷酸盐缓冲盐水(PBS,pH 7.4)洗涤该单层三次,然后在补充了5%胎牛血清、2mM谷氨酰胺和100微克/毫升青霉素/链霉素的无叶酸RPMI培养基(英杰公司(Invitrogen))中培养。再过18-24小时后,用PBS洗涤细胞三次,然后在含5%CO₂的加湿37℃培养箱中,用1毫升纳米颗粒的无叶酸RPMI溶液(1毫升步骤(c)或(d)的纳米颗粒在2.5毫升RPMI溶液中)培养2小时。然后,用PBS洗涤细胞3次,在室温下用多聚甲醛的新鲜PBS溶液(4%)固定。使用Syto-Blue的PBS溶液(浓度在约100nM)对细胞进行染色。

[0282] 使用共焦显微镜研究固定的细胞。观察到在用步骤(d)的FITC+叶酸偶联纳米颗粒处理过的细胞内明显可见大量绿色荧光,而在用步骤(c)的FITC偶联纳米颗粒处理过的细胞内几乎没有。该结果表明带有叶酸作为靶向剂的纳米颗粒被卵巢癌细胞A2780内吞。

[0283] 实施例6:通过放射成像获得的磁性纳米颗粒在新西兰白兔中的静脉注射和生物分布

[0284] 步骤(a):制备酸性介质中稳定的在氧化铁晶格中含有放射性Ga⁶⁷的稀释的水性铁磁流体

[0285] 按照Massart(《在碱性和酸性介质中制备水性磁性液体》(Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media),IEEE Transactions on Magnetics,1981,MAG-17(2):第1247-1248页)的方法制备磁铁矿纳米颗粒。在典型的反应中,将4毫升0.1M的FeCl₃·6H₂O(在2M HCl中)、2毫升0.1M的FeCl₂·4H₂O(在2M HCl中)和200Mbq放射性Ga⁶⁷在40毫升闪烁管中混合,用Milli-Q水将混合物稀释到12毫升。然后,向烧杯中快速加入11毫升NH₄OH(28%(w/w)),将混合物在涡旋混合器上剧烈搅拌30分钟。在加入NH₄OH后,混合物的颜色立即从橙色变为黑色,表明形成磁铁矿。然后,通过在硝酸铁存在下在90℃加热约1小时,使磁铁矿在酸性介质中氧化为磁赤铁矿。悬浮液的颜色从黑色转变为红棕色。然后,利用磁力使磁赤铁矿析出,用丙酮洗涤,最后胶溶在水中,得到稳定的分散体(0.5重量%)。该分散体的pH约为1.5-2。

[0286] 步骤(b):由实施例6的步骤(a)的水性铁磁流体和实施例4的步骤(a)的大分子RAFT试剂制备空间稳定的氧化铁纳米颗粒。

[0287] 用Milli-Q水将实施例6的步骤(a)中制备的10克纳米颗粒分散体(0.5重量%)稀释到20克,得到0.25重量%的纳米颗粒的分散体。然后,将制备的该纳米颗粒分散体的pH提高到5。然后,将来自实施例4的步骤(a)的pH也在5的4.5克1.2重量%的大分子RAFF共聚物溶液加入保持在相同pH的0.5重量%的氧化铁分散体中。将混合物在室温下剧烈搅拌2小时。在此pH,共聚物部分中和,而纳米颗粒足以保持在其零电点之上,因此也是稳定的。来自共

聚物的聚(磷酸单丙烯酰氧基乙基酯)嵌段的磷酸根离子化学吸附到颗粒表面上,获得稳定的经过空间稳定的纳米颗粒水分散体。然后,对分散体进行透析,除去盐、残余溶剂、不良的低分子量反应副产物和未结合的聚合物。通过超速离心除去分散体中较大的颗粒。然后,对经过纯化的纳米颗粒分散体进行蒸馏,使水性铁磁流体分散体的固体负载提高到约0.5重量%。发现所得水性铁磁流体在磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中是稳定的。

[0288] 步骤(c):磁性纳米颗粒在兔中的生物分布

[0289] 将放射性为1.5毫居里的实施例6的步骤(b)制备的磁性纳米颗粒(3毫升)注入3.9千克新西兰白兔的耳静脉内。在注入之前,将纳米颗粒分散体通过220纳米过滤器过滤。用临床 γ 相机监控体内不同部分的纳米颗粒的分布。体内不同部分如肝、脾、骨髓以及小部分肺和头骨都成功成像。使纳米颗粒在体内循环约45分钟,然后才被网状内皮系统的诸部分吸收。随着兔在实验结束后恢复其正常活力,未检测到任何毒性。

[0290] 实施例7:空间稳定的氧化铁纳米颗粒分散体在大鼠中的毒性研究。

[0291] 实施例4的步骤(b)的磁性纳米颗粒以目标成像剂量率和五倍目标成像剂量率用在毒性测试中,如下文所述:

[0292] 在年轻的成年Sprague-Dawley大鼠中研究磁性纳米颗粒成像剂的急性毒性。给予三只雄性大鼠和三只雌性大鼠的多组单剂量的0.9%无菌盐水载体对照或2.5-12.5毫克/千克剂量的雌性纳米颗粒测试制品。这些剂量水平设计为与成像研究的目标剂量率等同的低剂量和大致相当于目标临床剂量五倍的高剂量。通过静脉内推注以5毫升/千克的剂量率将各剂量给予侧尾静脉中。在给予剂量后即刻的四小时内以及在之后的7天观察期内每天监测大鼠的临床毒性迹象。在给予剂量之前和观察期的每一天都测量体重。在研究的第八天,称量大鼠的体重,然后通过二氧化碳窒息实施安乐死。然后,进行全面尸检,包括测量重要器官的重量。

[0293] 用测试制品进行的处理无临床毒性迹象。在给予剂量后的研究第1天,所有组中与测试制品处理无关的偶发毒性事件包括轻度竖毛。用测试制品进行的处理对体重没有任何影响。没有测试制品处理相关的总体病理学发现或器官体重变化。

[0294] 在7天观察期内,成年雄性和雌性Sprague-Dawley大鼠能很好地耐受单次静脉内推注2.5和12.5毫克/千克磁性纳米颗粒成像剂的处理。

[0295] 实施例8:使用聚(丙烯酸)₇-共-聚(苯乙烯磺酸酯)₃-嵌段聚(丙烯酰胺)₂₀大分子RAFT试剂实现的硫酸钡在水性分散体中的空间稳定。

[0296] 步骤(a):使用2-[[(丁基硫烷基)碳硫代酰基]硫烷基]丙酸制备聚(丙烯酸)₇-共-聚(苯乙烯磺酸酯)₃-嵌段聚(丙烯酰胺)₂₀大分子RAFT试剂。

[0297] 在100毫升圆底烧瓶中制备2-[[(丁基硫烷基)碳硫代酰基]硫烷基]丙酸(0.65克,2.7毫摩尔)、4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(0.08克,0.3毫摩尔)、丙烯酰胺(3.87克,54.3毫摩尔)在二噁烷(15克)和水(15克)中的溶液。该溶液采用磁力搅拌并用氮气吹扫15分钟。然后在80℃加热该烧瓶2小时。该阶段结束后,在该烧瓶中加入丙烯酸(1.68克,23.3毫摩尔)、4-苯乙烯磺酸(1.37克,6.6毫摩尔)和4,4'-偶氮二(4-氰基戊酸)(0.05克,0.17毫摩尔)。对混合物进行除氧,并在80℃继续加热3小时。共聚物溶液的固体含量为31%。然后,用MQ水稀释到0.4重量%,用0.1M HCl将稀释的共聚物溶液的pH调节到2.2。

[0298] 步骤(b):使用在实施例8的步骤(a)中制备的大分子RAFT试剂制备空间稳定的硫

酸钡。

[0299] 将10克硫酸钡的水分散体(1重量%)放入100毫升圆底烧瓶中。用0.1M HCl将分散体的pH调节到2.2。然后,加入实施例8的步骤(a)的大分子RAFFT共聚物溶液(10克)。将混合物在室温下剧烈搅拌2小时。然后,对纳米颗粒分散体进行透析,除去盐、残余溶剂、不良的低分子量反应副产物和未结合的聚合物。这样形成的分散体在pH为2.2时是稳定的。

[0300] 除非上下文另有要求,应理解在本说明书和所附权利要求书中的词语“包括”和其变体如“包含”和“具有”含有包括所指的整数或步骤或者多个整数或步骤的组的意思,但并不表示排除任何其他整数或步骤或者多个整数或步骤的组。

[0301] 在说明书中对任何在先出版物(或由此得到的资料)或任何已知事物的参考不作為并且不应被看作承认或认可或者以任何形式提示在先出版物(或由此得到的资料)或任何已知事物形成本说明书涉及的领域中的公知普通常识的一部分。

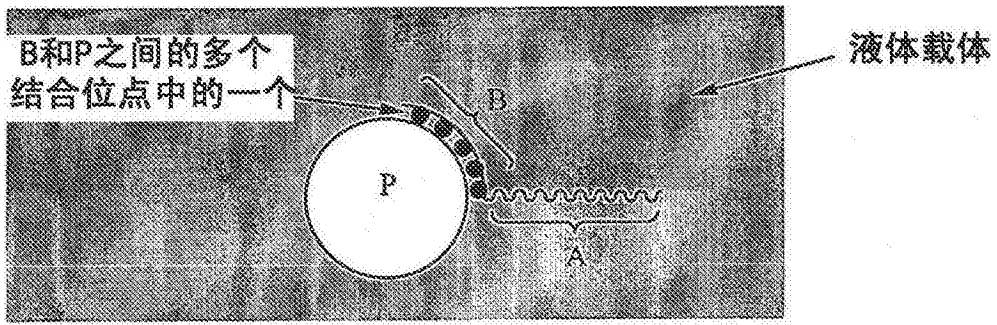


图1

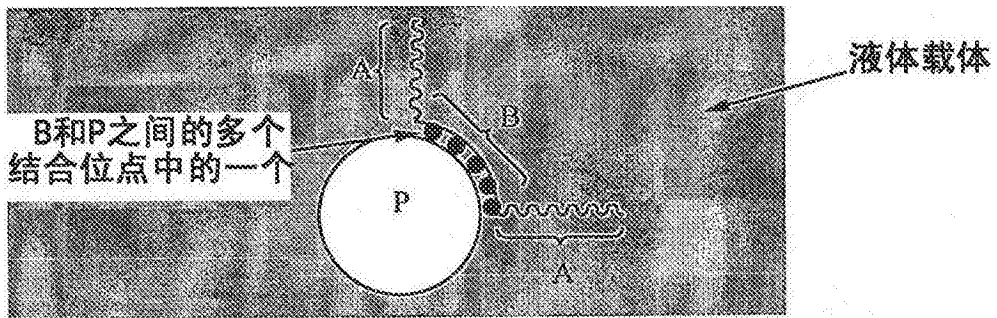


图2