

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/74 (2006.01)

A61K 31/785 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03819046. X

[43] 公开日 2006 年 2 月 15 日

[11] 公开号 CN 1735418A

[22] 申请日 2003.6.6 [21] 申请号 03819046. X

[30] 优先权

[32] 2002. 6. 7 [33] US [31] 60/386,920

[86] 国际申请 PCT/US2003/017902 2003.6.6

[87] 国际公布 WO2003/103594 英 2003.12.18

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.6

[71] 申请人 拉特格斯州立大学

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 K·E·乌尔里希 L·田

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

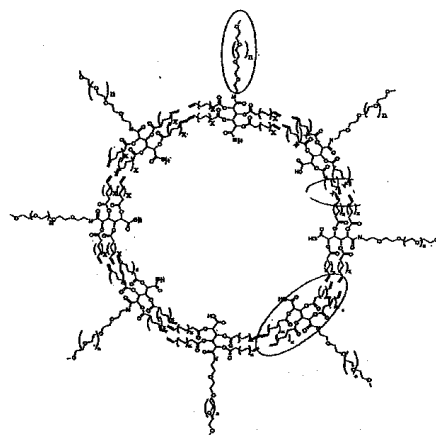
权利要求书 5 页 说明书 16 页 附图 8 页

[54] 发明名称

微胶粒聚集体

[57] 摘要

本发明包括微胶粒聚合体、具有微胶粒聚合体的组合物以及制备微胶粒聚合体及其组合物的方法。本发明也包括了所述式： $A-X-Y-Z-R_1$ 的化合物，其中 A 是羧基或不存在；X 是多元醇，Y 是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 或不存在；Z 是 O、S 或 NH；而 R_1 是聚醚，其中所述多元醇的一个或多个羟基被脂肪酸基团酰化，其中所述化合物形成了微胶粒聚合体。本发明包括应用本发明的化合物将分子装入包裹物的方法。



1. 一种式(I)的化合物:



5 其中 A 是羧基或不存在; X 是多元醇, Y 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 或不存在; Z 是 O、S 或 NH; 而 R_1 是聚醚, 其中所述多元醇的一个或多个羟基被脂肪酸残基酰化。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中所述多元醇具有约 2 个碳原子至约 20 个碳原子。

10 3. 权利要求 1 的化合物, 其中所述多元醇具有约 3 个碳原子至约 12 个碳原子。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中所述多元醇具有约 4 个碳原子至约 10 个碳原子。

15 5. 权利要求 1-2 中任一项的化合物, 其中所述多元醇含有约 2 至约 20 个羟基。

6. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中所述多元醇含有约 2 至约 12 个羟基。

7. 权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中所述多元醇含有约 2 至约 10 个羟基。

20 8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中所述多元醇被一个或多个羧基取代。

9. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中所述多元醇被两个羧基取代。

25 10. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中所述多元醇被一个羧基取代。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中所述多元醇是含有 1 至约 10 个碳原子并被 1 至约 10 个羟基取代的一-或二-羧酸。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中所述多元醇是粘酸、苹果酸、柠

苹果酸、烷基苹果酸、戊二酸的羟基衍生物、烷基戊二酸、酒石酸或柠檬酸。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中所述多元醇是 2,2-双(羟甲基)丙酸或 N-[三(羟甲基)甲基]甘氨酸。

5 14. 权利要求 1 的化合物, 其中所述多元醇是糖类。

15. 权利要求 1-14 中任一项的化合物, 其中所述聚醚是具有约 2 至约 150 个重复单位的聚(烯化氧)。

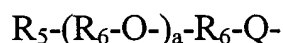
16. 权利要求 15 的化合物, 其中所述烯化氧单位含有约 2 至 4 个碳原子并且可以是直链或分支的。

10 17. 权利要求 15 或 16 的化合物, 其中所述聚醚以烷氧基为端基。

18. 权利要求 1-17 中任一项的化合物, 其中所述聚醚通过酯、硫代酸酯或酰胺键与所述多元醇连接。

19. 权利要求 1-18 中任一项的化合物, 其中所述聚醚通过酯或酰胺键与所述多元醇连接。

15 20. 权利要求 1-18 中任一项的化合物, 其中所述聚醚具有下面的结构:



其中 R_5 是 1 到 20 个碳原子的直链或支链烷基、-OH、-OR₇、-NH₂、-NHR₇、-NHR₇R₈、-CO₂H、-SO₃H(磺基)、-CH₂-OH、-CH₂-OR₇、-CH₂-O-CH₂-R₇、-CH₂-NH₂、-CH₂-NHR₇、-CH₂-NR₇R₈、-CH₂CO₂H、-CH₂SO₃H 或 -O-C(=O)-CH₂-CH₂-C(=O)-O;

20

R_6 是 1 到 10 个碳原子的直链或支链二价亚烷基;

每个 R_7 和 R_8 独立是 1 到 6 个碳原子的直链或支链亚烷基;

Q 是 -O-、-S-或 -NR₇; 以及

25 a 是 2 到 110 的整数。

21. 权利要求 1-18 中任一项的化合物, 其中所述聚醚是以甲氧基为端基的聚乙二醇。

22. 权利要求 1-21 中任一项的化合物, 其中所述脂肪酸含有约 2

至约 24 个碳原子。

23. 权利要求 1-21 中任一项的化合物，其中所述脂肪酸含有约 6 至约 18 个碳原子。

24. 权利要求 1-21 中任一项的化合物，其中所述脂肪酸含有辛酸、
5 癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻脑酸、棕榈酸、棕榈烯酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、花生酸、榆树酸或芥酸或它们的混合物。

25. 一种组合物，它含有在溶剂中的如权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物。

26. 权利要求 25 的组合物，其中所述溶剂含有有机溶剂。

10 27. 权利要求 25 的组合物，其中所述溶剂含有水。

28. 权利要求 25 的组合物，其中所述溶剂是水。

29. 一种含有在溶剂中的如权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物的组合物，其中式(I)化合物形成一个或多个聚集体结构。

30. 权利要求 29 的组合物，其中所述溶剂含有有机溶剂。

15 31. 权利要求 29 的组合物，其中所述溶剂含有水。

32. 权利要求 29 的组合物，其中所述溶剂是水。

33. 一种包含溶剂以及含有如权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物的交联微胶粒的组合物，其中式(I)化合物形成可被交联以提供所述交联微胶粒的一个或多个聚集体结构。

20 34. 一种通过将如权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物在溶剂中结合形成的聚集体结构；并使所述化合物形成聚集体。

35. 一种通过将如权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物在溶剂中结合形成的交联微胶粒；并使得所述化合物形成聚集体结构；而式(I)化合物的交联提供所述交联微胶粒。

25 36. 一种制备如权利要求 1-24 中任一项所述的式(I)化合物的聚集体结构的方法，该方法包括将多个式(I)化合物在溶剂中结合，使它们形成所述聚集体结构。

37. 一种制备交联微胶粒的方法，该方法包括将如权利要求 1-24

中任一项所述的多个式(I)化合物在溶剂中结合,使所述化合物形成聚集体结构;并使式(I)化合物交联以提供所述交联微胶粒。

38. 一种包囊物,它含有被权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物环绕或部分环绕的分子。

5 39. 一种包囊物,它含有被权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物环绕或部分环绕的治疗剂。

40. 一种含有在交联微胶粒中的分子的包囊物,所述交联微胶粒含有如权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物,式(I)化合物已被交联。

10 41. 一种含有在交联微胶粒中的治疗剂的包囊物,所述交联微胶粒含有如权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物,式(I)化合物已被交联。

42. 一种制备如权利要求 38 中所述的包囊物的方法,该方法包括使权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物和分子在溶剂中结
15 合,使式(I)化合物聚集在所述分子周围,以提供所述包囊物。

43. 一种制备如权利要求 39 中所述的包囊物的方法,该方法包括使权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物和治疗剂在溶剂中结合,使式(I)化合物聚集在所述治疗剂周围,以提供所述包囊物。

44. 一种制备如权利要求 40 中所述的包囊物的方法,该方法包括
20 使权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物和分子在溶剂中结合,使式(I)化合物聚集在所述分子周围,并使式(I)化合物交联以提供所述包囊物。

45. 一种制备如权利要求 41 中所述的包囊物的方法,该方法包括使权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物和治疗剂在溶剂中结
25 合,使式(I)化合物聚集在所述治疗剂周围,并使式(I)化合物交联以提供所述包囊物。

46. 一种组合物,它含有溶剂和环绕分子的如权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物的聚集体。

47. 一种组合物，它含有溶剂和环绕治疗剂的如权利要求 1-24 中任一项所述的多个式(I)化合物的聚集体。

48. 一种药用组合物，它含有如权利要求 39 中所述的包囊物和药学上可接受的载体。

5 49. 一种药用组合物，它含有如权利要求 41 中所述的包囊物和药学上可接受的载体。

50. 一种将治疗剂传递给需要用所述治疗剂治疗的动物的方法，该方法包括给予所述动物如权利要求 39 中所述的包囊物。

51. 一种将治疗剂传递给需要用所述治疗剂治疗的动物的方法，
10 该方法包括给予所述动物如权利要求 41 中所述的包囊物。

微胶粒聚集体

5

政府基金

本文所描述的发明是在政府支持下(授予(grant)号 BES-9983272)进行, 该基金是由国家科学基金会授予。美国政府在本发明中具有一定的权利。

10

发明背景

聚合微胶粒(Polymeric micelles)是由自身集合(self-assembled)的两亲性嵌段共聚物。这些微胶粒作为有希望的胶体药物传递系统而受人关注(V. P. Torchilin *J. Controlled. Release.* **2001**, 73,137; C. Allen, D. 等, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **1999**, 16, 3; 以及 H. Otsuka 等, *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2001**, 6, 3)。在这些胶体系统中, 所述疏水区(hydrophobic block)通常形成核心, 这对于亲脂性药物是基本的“微形容容器”(K. Kataoka 等, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 47, 113)。所述亲水部分形成外壳, 它使所述核心与外部的水相环境间的界面保持稳定。与传统的微胶粒系统相比, 这些以聚合的表面活性剂为基础的药物载体表现出明显的优点, 例如更低的微胶粒的临界浓度(CMC)、生物可利用度的改善、毒性的降低、通过生理性屏障的渗透性增加, 以及药物的生物分布的相当大的改变。

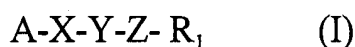
25

将星状的两亲性大分子(ASMs)也用于药物传递应用的研究(例如参见 1999 年 4 月 23 日提交的美国专利申请顺序号 09/298729, 1999 年 10 月 21 日提交的美国专利申请顺序号 09/422,295, 以及 2000 年 4 月 18 日提交国际专利申请 US00/10050)。所述核心-壳, 即 ASMs 的两亲性结构通过共价结合, 与常规的微胶粒系统相比, 这种结合

使其在热力学上更稳定。因此, ASM's 可提供许多超过常规的微胶粒系统的优点。除了所述优点外, 由于其制备的困难和费用, ASM's 的应用多少受到限制。因此, 需要具备 ASM's 的热力学稳定性的优点, 而其制备更容易且较少花费的其他的微胶粒系统和反微胶粒系统。

发明概述

本申请公开了式(I)的化合物:



其中 A 是羧基或不存在; X 是多元醇, Y 是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 或不存在; Z 是 O、S 或 NH; 而 R_1 是聚醚, 其中所述多元醇的一个或多个羟基被脂肪酸残基酰化, 在溶剂中将集聚形成微胶粒结构(例如, 参见图 2)。

另外, 具有不饱和键(例如在所述脂肪酸或聚醚基团中)的式(I)化合物可在聚集体形成共价键结构之后被交联(即交联微胶粒)。将这些聚集体(交联的和未交联的)用于药物传递应用中, 同样也可将其应用于传统的微胶粒和 ASM's 可被应用的其它许多应用中。可以不必象制备 ASM's 那样困难且花费巨大, 制备从式(I)化合物中形成的所述聚集体(交联的和未交联的)。

因此, 本发明提供上述的式(I)化合物。此类式(I)化合物是制备聚集体的有用的中间体, 可将所述聚集体用于药物传递应用中, 其可以是交联的, 以提供同样用于药物传递应用中的交联微胶粒。

本发明还提供溶剂中含有多个(plurality)式(I)化合物的组合物。这种组合物对于制备含有式(I)化合物的聚集体和交联微胶粒是有用的。

本发明还提供溶剂中含有多个式(I)化合物的组合物, 其中式(I)化合物缔合成一个或多个聚集体缔合。

本发明还提供溶剂中含有交联微胶粒的组合物, 所述交联微胶粒

是由多个式(I)化合物形成的, 其中式(I)化合物形成一个或多个聚集体结构并被交联以提供所述交联微胶粒。

本发明还提供含有被本发明的聚集体或交联微胶粒环绕或部分环绕的分子的包囊物(encapsulate)。

5 本发明还提供制备本发明的交联微胶粒的方法, 包括将含有多个式(I)化合物进行交联集聚以提供所述交联微胶粒。本发明进一步提供通过将多个式(I)化合物在溶剂中结合来形成所述聚集体的方法。

10 本发明还提供一种制备本发明的包囊物的方法, 该方法包括使多个式(I)化合物和一种分子(例如治疗剂)在溶剂中结合(combining), 以使式(I)化合物聚集在所述分子周围, 以提供所述包囊物(即所述分子被多个式(I)化合物环绕或部分环绕)。

15 本发明还提供一种制备本发明的包囊物的方法, 该方法包括使多个式(I)化合物和一种分子(例如治疗剂)在溶剂中结合(combining), 以使式(I)化合物聚集在所述分子周围, 并使式(I)化合物交联, 以提供所述包囊物(即将所述分子包封(encapsulated)在交联微胶粒中)。

本发明还提供含有溶剂和被多个式(I)化合物的聚集体所环绕的分子(例如治疗剂)的组合物。

本发明还提供含有本发明的包囊物(即被多个式(I)化合物环绕或部分环绕的治疗剂)以及药学上可接受的载体的药用组合物。

20 本发明还提供含有本发明的包囊物(即被包封在交联微胶粒中的治疗剂)以及药学上可接受的载体的药用组合物。

本发明还提供了将治疗剂传递给需要该药物治疗的动物的方法, 包括将含有所述药物的本发明的包囊物给予所述动物。

25 本方面还提供了对制备本文所描述的式(I)化合物有用的中间体和

图的简述

图1 表示代表性的式(I)化合物(1-3)。

图 2 表示交联前的多个式(I)化合物的聚集体。

图 3 表示交联前本发明的包囊物, 其具有一种被多个式(I)化合物形成的聚集体包封的分子(例如药物)。

5 图 4 表示图 3 的包囊物交联后提供由交联微胶粒包封的分子(例如药物)。

图 5 图示代表性的式(I)化合物(6)的合成。

图 6 图示代表性的式(I)化合物(7)的合成。

图 7 图示代表性的式(I)化合物(10)的合成。

10 图 8 表示本发明的包囊物, 其具有一种被包封在由多个式(I)化合物形成的聚集体中的疏水分子(例如药物)。

发明详述

15 A 是羧基或不存在。当 A 存在时, A 可由生物活性分子或治疗活性分子任选取代或 A 可任选与活性分子或治疗活性分子连接。所述活性分子或治疗活性分子可以是本领域普通技术人员已知的、如下所述的那些分子中的任一种。在最优选的实施方案中, 所述活性分子或治疗活性分子包括, 但并不限于维生素 E、磺酸、磺酸盐或水杨酸。

20 本文所用的术语“多元醇”包括直链和支链脂烃基, 同样包括单环和多环的脂烃基, 所述脂烃基可由两个或多个羟基取代。多元醇通常具有约 2 个碳原子至约 20 个碳原子, 优选约 3 个碳原子至约 12 个碳原子; 更优选约 4 个碳原子至约 10 个碳原子。多元醇通常还含有约 2 至约 20 个的羟基; 优选从约 2 至约 12 个羟基, 更优选从约 2 至约 10 个羟基。多元醇也可在碳原子上由一个或多个(例如 1、2 或
25 3 个)羧基(COOH)任选取代。这些羧基可被方便地用于连接所述多元醇与式(I)化合物中的聚醚。

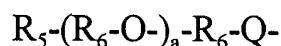
一类特殊的多元醇是含有从 1 至约 10 个碳原子且由 1 至约 10 个羟基取代的一羧酸或二羧酸。所述一羧酸或二羧酸可以是直链或支

链脂肪族的或是单环或多环脂肪族的化合物。合适的双羧酸包括粘酸、苹果酸、柠苹酸、烷基苹果酸、戊二酸的羟基衍生物、烷基戊二酸、酒石酸、柠檬酸、rumadic acid 酸的羟基衍生物等。合适的一羧酸包括 2,2-双(羟甲基)丙酸和 N-[三(羟甲基)甲基]甘氨酸(tricine)。

5 另一类特殊的多元醇是“糖”，包括单糖、双糖、三糖、多糖和糖醇。所述术语包括葡萄糖、蔗糖、果糖和核糖，以及脱氧糖如脱氧核糖等。用本领域已知的方法可方便地制备糖的衍生物。合适的单糖的实例有木糖、阿拉伯糖和核糖。合适的双糖的实例有麦芽糖、乳糖和蔗糖。合适的糖醇的实例有赤藓醇和山梨醇。

10 本文中所使用的术语聚醚包括具有从约 2 至约 150 个重复单位的聚(烯化氧)。典型地，所述聚(烯化氧)具有约 50 至约 110 个重复单位。所述烯化氧单位含有从 2 至 10 个的碳原子，且可以是直链或支链。优选地，所述烯化氧单位含有从 2 至 10 个的碳原子。优选聚(乙二醇)(PEG)。优选具有烷氧基-、氨基-、羧基-和磺基-末端的聚(烯化氧)，
15 更优选具有甲氧基-末端的聚(烯化氧)。

一类优选的聚醚具有下面的结构：



其中 R_5 是 1 到 20 个碳原子的直链或支链烷基、-OH、-OR₇、-NH₂、-NHR₇、-NHR₇R₈、-CO₂H、-SO₃H(磺基)、-CH₂-OH、-CH₂-OR₇、-
20 CH₂-O-CH₂-R₇、-CH₂-NH₂、-CH₂-NHR₇、-CH₂-NR₇R₈、-CH₂CO₂H、-CH₂SO₃H 或 -O-C(=O)-CH₂-CH₂-C(=O)-O；

R_6 是 1 到 10 个碳原子的直链或支链的二价亚烷基；

每个 R_7 和 R_8 独立是 1 到 6 个碳原子的直链或支链亚烷基；

Q 是 -O-、-S-或 -NR₇；和

25 a 是 2 到 150 的整数。

另一类优选的聚醚是以甲氧基为端基的聚乙二醇。

在式(I)化合物中，聚(烯化氧)可与多元醇连接，例如，通过醚、硫醚、胺、酯、硫代酸酯、硫代酰胺或酰胺键连接。优选地，聚(烯

化氧)通过式(I)化合物的酯或酰胺键与多元醇连接。

本文中所使用的术语脂肪酸包括常规定义的脂肪酸和脂肪油，例如，在天然的脂肪和油中发现的长链脂肪酸。脂肪酸通常含有从约2至约24个碳原子。优选地，脂肪酸含有从约6至约18个的碳原子。术语“脂肪酸”包括具有直链或支链脂肪链和一个酸基，如羧酸根、磺酸根、磷酸根、麟酸根等的化合物。所述“脂肪酸”化合物能够“酯化”或与所述多元醇上的羟基形成类似的化学键。合适的脂肪酸的实施例包括辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻脑酸、棕榈酸、棕榈烯酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、桐酸、花生酸、榆树酸、芥酸等。脂肪酸可衍生自合适的天然存在的或合成的脂肪酸或油，其可以是饱和或不饱和的，并可任选包括位置异构体或几何异构体。可以商业提供或应用本领域技术人员已知的步骤很容易地制备或分离许多脂肪酸或油。

本文中所使用的术语“聚集体”表示溶剂中的已经组成有序结构的多个式(I)化合物，例如具有疏水核心和外周环绕亲水层的结构，或着具有亲水核心和外周环绕疏水层的结构。

本文中所使用的术语“多个式(I)化合物”表示一个以上的式(I)化合物。在多个式(I)化合物中，每个式(I)化合物可具有相同的结构，或多个式(I)化合物可包括具有不同结构的式(I)化合物。在优选的实施方案中，术语“多个式(I)化合物”表示一个以上的式(I)化合物，其中每个式(I)化合物都具有相同的结构。

如本文中所应用的，“交联微胶粒”表示已被交联以提供共价交联结构的聚集体。

本文中所使用的术语“包囊物”表示具有被多个式(I)化合物环绕或部分环绕的分子(例如治疗剂)的聚集体。术语包囊物包括其中式(I)化合物已被交联的结构，以及其中式(I)化合物未被交联的结构。

本文中所使用的术语“稳定的包囊物”表示具有被多个式(I)化合物环绕或部分环绕的分子(例如治疗剂)的聚集体，其中式(I)化合物

中的未饱和键被交联以提供共价的稳定结构。

如图5中所示,可通过与化学计量过量的脂肪酸酰氯的反应将多元醇(4)酰化,以提供酰化的多元醇(5),来制备代表性的式(I)化合物。用于这类酰化反应的合适的条件是熟知的。例如,可在有催化剂如 ZnCl_2 存在和加热条件下进行所述反应。在下述实施例中举例说明了合适的酰化条件。例如通过酯键,应用合适的偶合剂将(5)和聚醚偶合,提供式(I)化合物(6)。

当将多个式(I)化合物置于亲水溶剂(例如含水的水性溶液)中时,申请人已公开了式(I)化合物将聚集,所述化合物的聚醚部分延伸到所述亲水溶剂中,而该化合物的脂肪酸部分则形成疏水的核心。通过将所述疏水分子包封在所述聚集体的脂肪酸核心,这种聚集体可以增加疏水分子(例如,疏水的治疗剂)在水性溶剂中的溶解。典型地,可将所述疏水分子加入到聚集后的式(I)化合物溶液中,或者可将所述疏水分子加入到聚集前的式(I)化合物溶液中,使所述聚集体形成并环绕着所述分子。因此,由式(I)化合物形成的所述聚集体可以发挥与传统的微胶粒的相似功能。

由多个式(I)化合物形成的聚集体还可具有反向微胶粒的功能。当将多个式(I)化合物置于疏水溶剂(例如,如己烷或二氯甲烷的有机溶剂)中,式(I)化合物将聚集,所述化合物的脂肪酸部分延伸到疏水溶剂中,而该化合物的聚醚部分则形成亲水的核心。通过将所述亲水分子包封在所述聚集体的聚醚核心中,这种聚集体可以增加所述亲水分子(例如,亲水的治疗剂)在有机溶剂中的溶解。典型地,可将所述亲水分子加入到聚集后的式(I)化合物溶液中,或者可将所述亲水分子加入到聚集前的式(I)化合物溶液中,使所述聚集体形成并环绕着所述分子。

在聚集成形之后,含有不饱和键的式(I)化合物可通过交联形成交联微胶粒,该微胶粒含有已共价连接的多个式(I)化合物的聚集体。也可将这些交联微胶粒作为增溶剂在一个很大的范围内应用。在某

些实例中，可将需要溶解的分子加入到含有这样的交联微胶粒的溶液中，而所述分子可以在所述交联微胶粒的核心定位，因此，所述分子可被溶解。

也可通过使在含有需溶解的分子的包囊物中的不饱和键交联来形成共价的稳定结构。例如，可将疏水的分子与多个式(I)化合物在水性溶剂中结合，这样式(I)化合物形成环绕着所述疏水分子的聚集体(见图 8)。在聚集体形成之后，式(I)化合物可被交联以提供稳定的包囊物。

典型地，本发明的聚集体的直径为约 10nm 至约 1000nm。可应用任何合适的分析技术例如动态光散射测定所述直径。

典型地，本发明的交联微胶粒的数均分子量在约 1,000 至约 100,000 道尔顿之间，可应用任何合适的分析技术例如涉及聚苯乙烯标准的凝胶渗透色谱法测定所述分子量。

可应用式(I)化合物形成功能与常规的“微胶粒”或“反向微胶粒(reverse micelles)”相似的聚集体和交联微胶粒。可将这些聚集体和交联微胶粒用于任何应用常规微胶粒或反向微胶粒的基本应用中。实例包括药物的增溶作用、香味剂包囊化(fragrance encapsulation)、用于药物传递的被动靶向、废水处理、加强毛细电泳的激活作用以及减少蛋白的结晶作用。

因此，如本发明中所应用的，所述术语“分子”包括任何可与本发明所描述的聚集体或交联微胶粒结合的化合物。典型地，“分子”具有不希望的溶解特性，但可通过与本发明的聚集体或交联微胶粒结合而修饰所述特性。例如，术语“分子”包括治疗剂、杀虫剂、农药、除草剂、防腐剂、食物添加剂、香味剂、染料、诊断试剂(diagnostic aids)等。分子的其他特别实例包括，但不限于：

松香酸、醋葡醛内酯、醋硝香豆素、醋磺己脲、乙酰汞辛酚、甘草次酸醋酸酯、乙酰洋地黄毒甙、二溴乙烯、二氯乙烯、乙酰水杨酸、阿兰内酯、阿耳德林、铝糖醇钠、丙烯菊酯、烯丙雌醇、硫

化丙烯、阿普唑仑、阿司匹林铝、氨布醋胺、氨氯苯草啉、氨鲁米特、戊基氯、雄烯二醇、苜三硫、敌菌灵、地萘酚、抗霉素 A、阿波拉司霉素、偶砷乙酸、积雪草苷、息斯敏(astemizole)、奥迪霉素、金硫醋苯胺、8-氮杂鸟嘌呤(azaguanine)、偶氮苯。

5 黄芩苷元、秘鲁香脂、塔鲁香脂、氯炔草灵、baxtrobin、苳达酸、地巴唑、苳氟塞啉、苯菌灵、苯乍生、苯雌酚、苯佐替派、苯甲酸喹、苳非他明、苳塞啉、苯甲酸苳酯、肉桂酸苳酯、铋溴酚、治草醚、乐杀螨、右旋反灭虫菊酯、红没药醇(bisabolol)、比沙可啶、二(氯苯氧基)甲烷、碱式没食子酸碘铋、碱式没食子酸铋、鞣酸铋、
10 双酚 A、硫氯酚、保米磷、溴异戊酸酯、保米磷氯(bomyl chloride)、异戊酸保米磷、水杨酸保米磷、塔龙、溴鼠胺、溴羟喹啉、丁苯羧酸、布他米酯、正丁巴比妥、粉病定、丁基羧基苯甲醚、丁化羧基甲苯。

碘硬脂酸钙、蔗糖钙、硬脂酸钙、卡泊酸、克菌丹、卡马西平、
15 卡波氯醛、二硫磷、卡波醌、胡萝卜素、香芹酚、吐根酚碱、脑磷脂、大风子油酸、鹅去氧胆酸、几丁质、氯丹、伐草克、杀螨醇、四氯二氟苯、三对甲氧苯氯乙烯、氯普塞吨、氯喹那多、乙胺香豆素、西洛他唑、辛可尼丁、柠檬醛、双环苯氧酸、氯法齐明、氯贝特、氯氟苯脲、cionitrate、氯羟吡啶、氯茛二酮、氯草唑仑、香豆磷、
20 皮质酮、氯杀鼠灵、香豆磷、环毒硫磷、醋酸甲酚酯、杀鼠嘧啶、crifomate、福美铜氯、氟美马啉、环扁桃酯、环拉氨酯磁麻苷、氯氟菊酯。

氨苯砒、地磷酰胺、溴氟菊酯、脱氧皮质酮醋酸酯、去羟米松、
10-右吗拉胺、双醋胺偶氮甲苯、氯亚磷、地百里酚、decapthon、抑
25 菌灵、二氯甲烷、二氯甲烷酰胺、三氯杀螨醇、甲烯敌稗、dicmarol、双烯雌酚、己烯雌酚、二苯米唑、双氢可待因酮烯醇乙酸酯、双氢麦角胺、双氢吗啡、双氢速留醇、二甲己烯雌酚、二甲基留酮、敌杀磷、地芬南、N-(1,2-二苯基乙基)nicofinamide、二焦十六烷基

(dipyrrocetyl)、氯甲苯二磺胺、二噻农、去氧苯妥英、敌菌酮、羟磷灰石、稻瘟光、大黄素、恩芬那酸、抑草蓬、麦角异柯宁碱、硝酸赤藓醇、硬脂酸红霉素、雌三醇、依沙维林、炔孕酮、双香豆乙酯、乙基氢化卞卜林、薄荷烷氨甲酰乙酯(ethyl menthane carboxamide)、丁香酚、尤普罗辛、依沙酰胺。

非巴氨酯、苯丙酰胺酯、芬苯达唑、非尼戊醇、杀螟松、非诺贝特、芬喹唑、倍硫磷、非普拉宗、flilpin、绵马根酸、夫洛非宁、氟阿尼酮、氟甲喹、氟可丁丁酯、氟甲萘酮、氟替尔、氟太唑仑、烟曲霉素、5-糠基-5-异丙基巴比土酸、夫沙芬净、格拉非宁、胰高血糖素、苯乙哌啶酮、格列噻唑、灰黄霉素、愈创木酚碳酸酯、愈创木酚磷酸酯、哈西奈德、血卟啉、六氯酚、己烯雌酚、氨己嘧啶、环己烯巴比妥、双氢克尿噻、二氢可待因酮、异丁普生、艾地苯醌、消炎痛、烟酸肌醇酯、碘苯酰氨酸、碘醋酸酸、胆影酸、碘美拉酸、碘泊酸盐、异美汀、isonoxin、2-异戊醛基林丹-1,3-二酮。

交沙霉素、11-酮孕酮、月桂氮唑酮、3-O-月桂酰吡哆醇乙酰乙酸盐(diacetate)、利多卡因、林丹、亚麻酸、甲碘胺、意北霉素、代森锰锌、苦杏仁酸、异戊酯、马咧啉、甲苯咪唑、甲苄吡啉、甲钽喹、美拉肿醇、苯丙氨酸氮芥、甲萘醌、戊酸甲酯、甲萘萘酮、甲萘叔丁胺、美芬妥因、美普卡因、美萘酮、美雌醇、甲硫芬、甲麦角林、麦沙拉妥、美雄醇、甲喹酮、3-甲基胆蒽、利他灵、17-甲萘酮、美替洛尔、苯吡吗啉、金硫乙酸钙、nafialofos、nafiopidil、萘、乳酸2-萘酯、2-(2-萘氧基)乙醇、水杨酸萘酯、萘普生、尼阿比妥、奈马克丁、灭绦灵、尼可氯酯、尼可吗啡、硝呋罗喹、硝呋齐特、二胺硝吡啶、米他芬、诺加霉素、去甲安定、诺乙雄龙、诺孕烯酮。

奥他维林、夹竹桃苷、油酸、奥沙西洋、萘唑仑、奥昔拉定、oxwthazaine、羟考酮、羟甲萘酮、双醋酸丁、对郝青霉酰胺(paraherquamide)、对硫磷、匹莫林、戊四硝酯、戊基苯酚、奋乃静、苯胺硫酸酯、非尼拉敏、2-苯基-6-氯酚、苯基甲基巴比土酸、苯妥英、

伏杀磷、酞磺胺噻唑、叶绿醌、吡嗪荒酸、吡法宁、吡酮洛芬、吡普唑林、吡扎地尔、普拉贝脉、普劳诺托、聚普瑞锌、多噻嗪、丙磺舒、孕酮、普美孕酮、丙泮尼地、克螨特、苯胺灵、普罗喹宗、丙硫异烟胺、乙胺嘧啶、嘧啶磷、扑蛻灵。

- 5 槲皮苷、奎勃龙、quizalofop-乙基、雷复尼特、利血胺、罗西维林、皮蝇磷 salen、猩红、siccmn、西马嗪、simetfide、索布佐生、蔬草灭、安体舒通、角鲨烯、雄诺龙、硫糖铝、磺胺苯、磺胺胍诺、柳氮磺胺吡啶、亚砷、舒必利、琥布宗、他布比妥、特麦角脉、睾酮、四溴甲酚、汉防己碱、硫代乙酸偶氮、硫代秋水仙碱、硫辛酸、
- 10 克杀螨、硫利达嗪、福美双、百里基 N-异戊基氨基甲酸酯、噻昔达唑、噻克索酮、维生素 E、环托西拉酯、托萘酯、三氯生、三氟柳、三苯乙醇。

乌索酸、缬氨霉素、异搏定、长春碱、维生素 A、维生素 D、维生素 E、联苯丁酸、甲苯噻嗪、扎托洛芬和玉米烯酮。

- 15 本发明的聚集体和交联微胶粒对溶解疏水分子特别有用，特别是天然状态下是疏水的治疗剂。因此，根据本发明的一个实施方案，通过将所述治疗剂与多个式(I)化合物在溶剂例如水中结合，将所述治疗剂包封。在聚集体形成后(可测定所述聚集体,例如可使用动态光散射、荧光分光镜、表面张力或其组合)，式(I)化合物被交联以提供
- 20 本发明的包囊物，其中所述治疗剂被包封在交联微胶粒中。

- 本发明设计将所述包封的疏水分子的应用浓度调高至 1M 甚至更高，最高可达 10^6 M。同时，本发明的另一个优点是所述聚合体的热力学稳定性，这样使得在低浓度下形成稳定的聚合体包囊物的水性溶液，远低于常规表面活性剂的 CMC's。期望浓度在 10^{-8} 以及 10^{-8}
- 25 以上的浓度的稳定的水溶液具有最大的商业效用。根据本发明，相信所述包囊物形成的浓度低于目前现有的检测的限度，如低于 10^{-10} M。

可将本发明的含有治疗剂的包囊物配制为药用组合物并以适应

于所选择的给予途径的各种形式，如口服或非肠道的，静脉内、肌肉内、局部或皮下途径，给予哺乳动物宿主，例如人类患者。

因此，在与药学上可接受的载体如惰性稀释剂结合下，可用全身给药方式，例如口服给予本发明的包囊物。也可将它们直接与病人饮食中的事物结合。对于口服治疗给药，本发明的包囊物可采用
5 酞剂、糖浆等形式。

所述组合物也可含有甜味剂如蔗糖、果糖、乳糖或阿司帕坦，或者可加入香味剂如薄荷、冬青树油或樱桃香精。糖浆或酞剂可含有活性化合物、作为甜味剂的蔗糖或果糖、作为保护剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料以及香味剂如樱桃或柑橘香精。
10 当然，制备任何单位剂型所采用的任何材料应该是药学上可接受的以及在所应用的剂量下基本上是无毒的。此外，可将本发明的包囊物结合到持续-释放的制剂和装置中。

也可经输入或注射通过静脉内或腹腔内给予本发明的包囊物。
15 可以制备所述包囊物的溶液，例如水溶液。在普通的贮藏和应用条件下，这些制剂可含有防腐剂以防止微生物的生长。

用于注射或输入的合适的药物剂型应该是无菌的液体并在生产和贮藏的条件下是稳定的。可通过多种抗菌素和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫汞撒等预防微生物的作用。在许多实例中，包括等渗剂，如糖、缓冲液或氯化钠将是
20 优选的。

通过将所需量的本发明的包囊物与上述列举的各种其它成份在合适的溶剂中结合，随后根据需要进行灭菌来制备无菌的注射液。

根据本发明的分子包囊化(encapsulation)修饰所述分子的经皮传递。通过皮肤的吸收可因为一个因素增加或减少可达约 1000 倍。因此，本发明的药物剂型包括适于穿过皮肤传递的剂型，所述剂型除了水性溶液外，也包括水性凝胶。可如洗液、乳膏或油膏一样，将所述剂型直接应用于皮肤或者可使用透过皮肤的药物传递装置如透
25

皮贴剂，其中所述包囊化的分子保留在贴剂的活性剂的贮库中。

给予各种动物的剂量和方法将是多样的并且依赖于这些因素如被治疗的动物种类、性别、体重、饮食、同时使用的药物、综合的临床疾病、所采用的具体的治疗剂、所采用的药物的特殊用途、以及
5 及相关领域技术人员已知的其它因素。

可通过体内或体外方法测定治疗的有效剂量。对于本发明的每一个具体的剂型，可进行单独的测定以检测所需要的最佳剂量。治疗的有效剂量的范围可自然地受给予途径、治疗目标以及患者的疾病所影响。有效剂量水平的测定，即达到所期望的结果所必需的剂
10 量水平，将在本领域技术人员的技术范围内进行。典型地，以低剂量水平开始应用所述药物，逐渐增加剂量水平直至达到期望的效果。

代表性的剂量范围为每 Kg 动物体重约 0.001mg 至约 1,000mg 治疗剂。优选的剂量范围从约 0.01mg/Kg 至约 100mg/Kg，更优选从约 0.10mg/Kg 至约 20mg/Kg。较为有益地，可将本发明的剂型每日多次
15 给予，也可应用其它剂量方案。

根据本发明，聚集体或交联微胶粒的降解并不是所述分子(例如所述治疗剂)释放所必要的先决条件。

也可将本发明的式(I)化合物、聚集体、包囊物以及交联微胶粒用作增稠剂、润滑剂、洗涤剂、表面活性剂、塑化剂和抗污剂。也可
20 可将本发明的式(I)化合物、聚集体、包囊物以及交联微胶粒用作乳化剂、分散剂或染料的稳定剂、美容剂、色素以及药用产品。本发明的式(I)化合物、聚集体、包囊物以及交联微胶粒作为乳化剂、分散剂或纺织染料的稳定剂以及对于包囊化的染料、芳香剂(或将两者用于美容)均特别有用。将本发明的式(I)化合物、聚集体、包囊物以
25 及交联微胶粒在绘画中用作润滑剂和增稠剂。也可将本发明的式(I)化合物、聚集体、包囊物以及交联微胶粒用作乳化剂、分散剂或者用作摄影用的组合物以及显影剂的成分的稳定剂。

对于治疗应用，将本发明优选的交联微胶粒和聚集体水解成已

知生物相容的成分，如糖、脂肪酸、氨基酸以及聚乙二醇。这同时也导致所述聚合物及其水解产物的低细胞毒性。所述聚烯化氧单位可增强所述包囊物的免疫原性，使得所述疏水分子巧妙地躲避了机体的免疫系统，由此增加了所述疏水分子的循环时间。这使得所述疏水分子可在剂量减低时达到有效治疗，这与增强的免疫原性一起，可预防或降低毒性副作用的严重反应。

下述非限制性实施例阐述了本发明的几个方面。除非另外注明，所有的份数和百分比均用重量表示，而所有的温度是摄氏度。

所有的 PEG's 均从 Shearwater polymers (Birmingham, AL) 获得，且应用时无须进一步纯化。所有其它的化学试剂均从 Aldrich (Milwaukee, WI) 获得，且应用时无须进一步纯化。所有的反应均应用分析级的溶剂。稀释二氯甲烷、四氢呋喃(THF)、三乙胺(TEA)以及二甲亚砜(DMSO)。按照 J. S. Moore、S. I. Stupp (*Macromolecules* 1990, 23, 65) 描述的方法制备对-甲苯磺酸 4-(二甲氨基)吡啶鎓(DPTS)。在 Varian 200MHz 或 400MHz 的分光计上记录 ^1H -NMR 和光谱。将样本(约 5 ~ 10mg/ml)溶于 CDCl_3 或 THF-d_4 中，将所述溶剂作为内部参考应用。通过把浇上溶剂的样品加入到 KBr 颗粒中，在 Mattson Series 分光计上记录 IR 光谱。在 Perkin-Elmer Pyris 1 DSC 系统上测定热分析数据。将样本(约 10mg)在干燥的氮气下加热，在加热和冷却速率为 $5^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 下收集数据。在 Perkin-Elmer Series 200 LC 系统上进行凝胶渗透色谱法(GPC)。在 NICOMP 粒度系统上进行动态激光散射(DSL)的测定。

实施例

实施例 1. 化合物(10) (图 7, R=癸基)

将 mPEG5k (5.0g, 1.0mmol) 在甲苯(30ml) 中通过共沸蒸馏脱水, 并真空移出所述甲苯。室温下加入溶于二氯甲烷(30ml) 的化合物(9) (1.4g, 3.0mmol) 和 DPTS (0.32g, 1.0mmol)。用氮冲洗 10 分钟后, 滴加溶于二氯甲烷(3.0ml) 的 DCC(1.0M)。3 天后, 通过抽吸过滤移出所述 DCC 的副产物(二环己脲)。用 30ml 份的盐水(3) 洗涤滤液, 经过无水硫酸钠干燥并蒸干。通过加入乙醚从甲醇中沉淀析出, 纯化所述粗产物。获得的标题化合物为白色蜡状固体(5.3g), 得率: 95%。

按照下述制备所述中间体化合物(9)。

a 化合物(8). 将双(羟甲基)丙酸(DMPA, 2.0g, 15mmol) 溶于吡啶(25ml) 中。在冰/水浴中用氮冲洗 10 分钟后, 滴加 10-十一碳烯酰氯(undecenoyl chloride)(7.4ml, 34mmol)。10 小时后, 将所述反应混合物倾入 0.1N 盐酸溶液(300ml) 中并搅拌 10 分钟。用乙醚(100ml) 萃取所述产物。用 50ml 份的盐水(5) 洗涤所述萃取物, 经无水硫酸钠干燥并蒸干。将石油醚:乙酸乙酯(80:20) 用作洗脱剂, 通过色谱法纯化所述粗产物。获得的化合物(9) 为无色的油(5.0g), 得率: 72%。

实施例 2-4 详述了其它可与聚醚偶合以提供式(I) 化合物的酰化多元醇的制备方法。

实施例 2(图 5, 化合物(5), R₂=乙基)

在粘酸(4.2g, 20mmol) 和丙酰氯(18ml, 200mmol) 的均匀的混合物中加入 ZnCl₂ (0.28g, 2.0mmol)。在回流温度下加热所述反应混合物 3 小时。冷却后, 在所述反应混合物中加入乙醚(20ml) 并在搅拌下将所述溶液倾注在碎冰片(大约 100g) 中。向所述混合物中加入另外的乙醚(80ml) 并持续搅拌 30 分钟以上。分离乙醚部分, 并用水洗涤至中性 pH, 经无水硫酸钠干燥并蒸干。在乙醚和二氯甲烷的共溶剂系统中通过重结晶纯化粗产物, 通过真空过滤收集, 用冰冷的二氯甲烷洗

涂并在 105℃ 下干燥(12 小时)至 15 恒重。获得的标题化合物为具有 196℃ 的 T_m 的白色固体, 得率: 56%。

实施例 3. (图 5, 化合物(5), R_2 =丙基)

- 5 用己酰氯代替丙酰氯, 按照实施例 2 制备粘酸己酯。获得的标题化合物为具有 171℃ 的 T_m 的白色固体, 得率: 68%。

实施例 4. (图 5, 化合物(5), R_2 =十一烷基)

- 10 用月桂酰氯代替丙酰氯, 按照实施例 2 制备粘酸月桂基酯。获得的标题化合物为具有 145℃ 的 T_m 的白色固体, 得率: 65%。

图 1

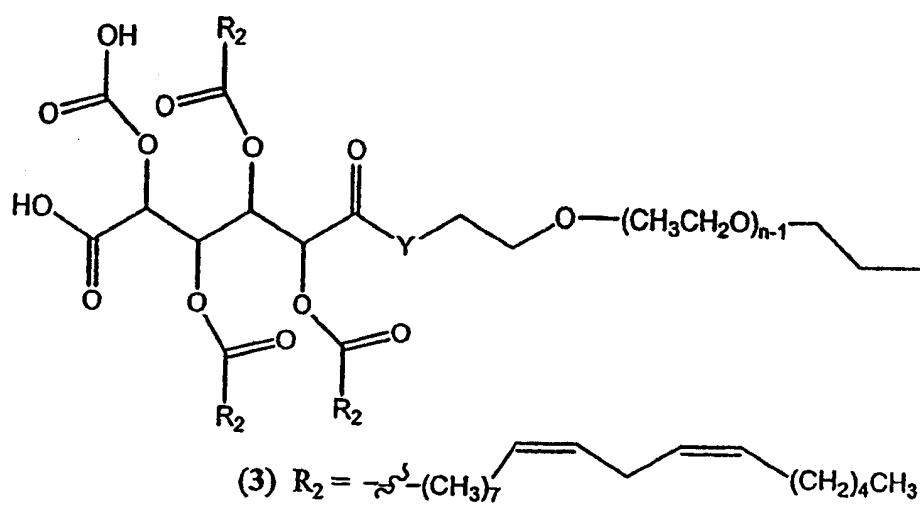
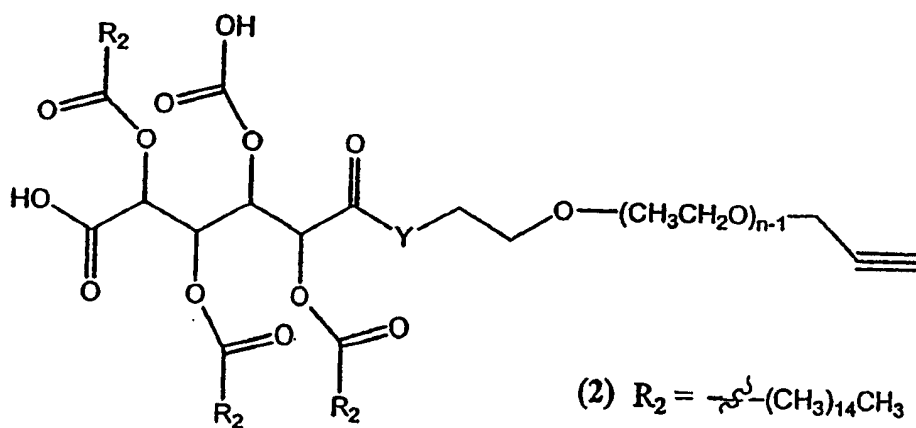
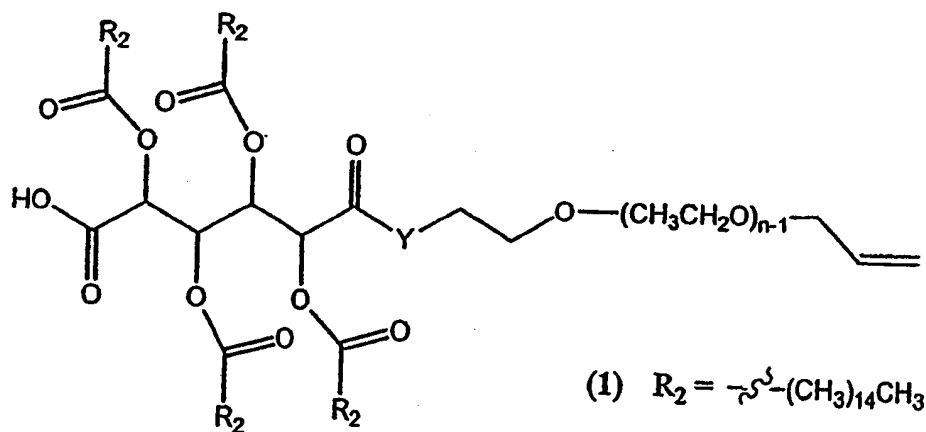


图 2

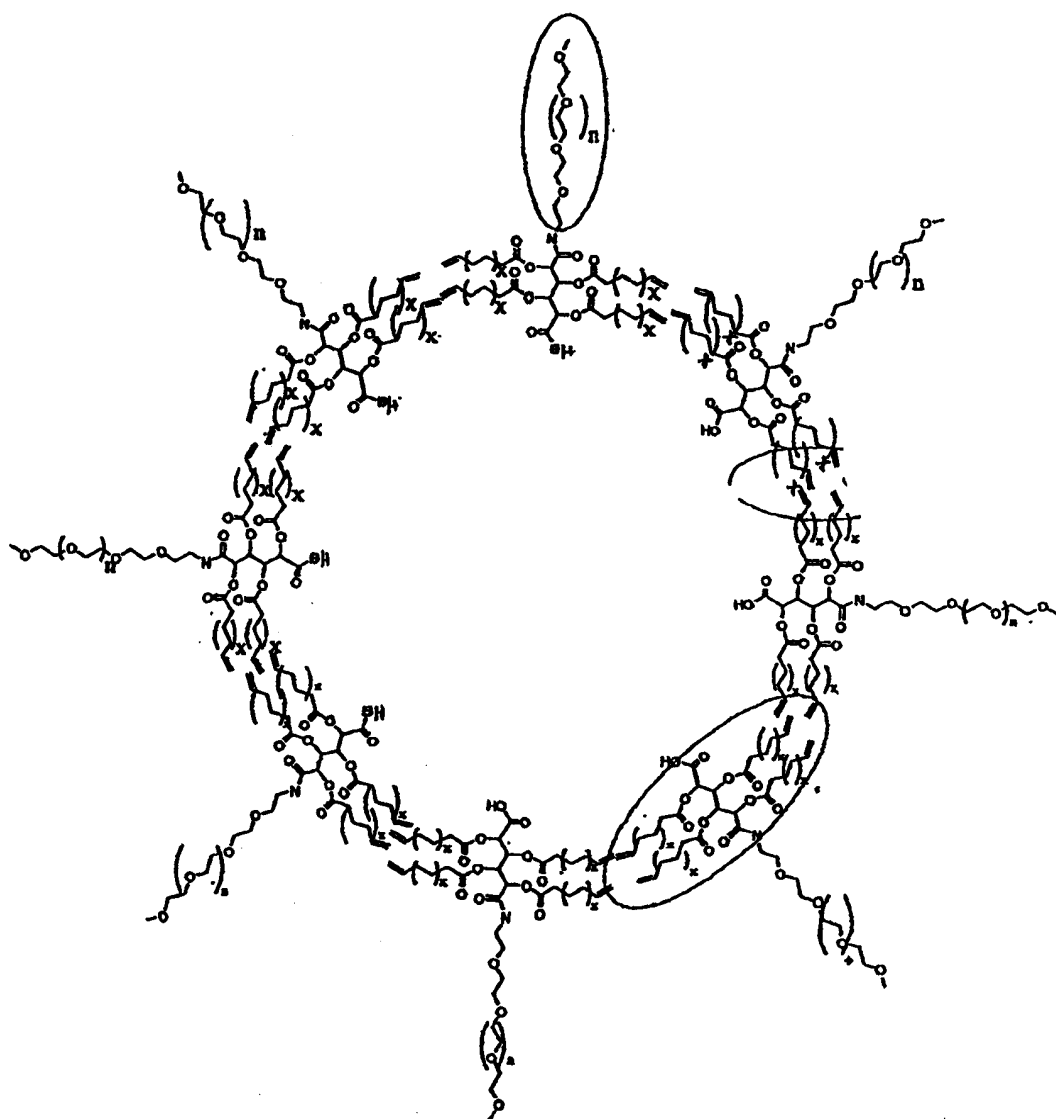


图 3

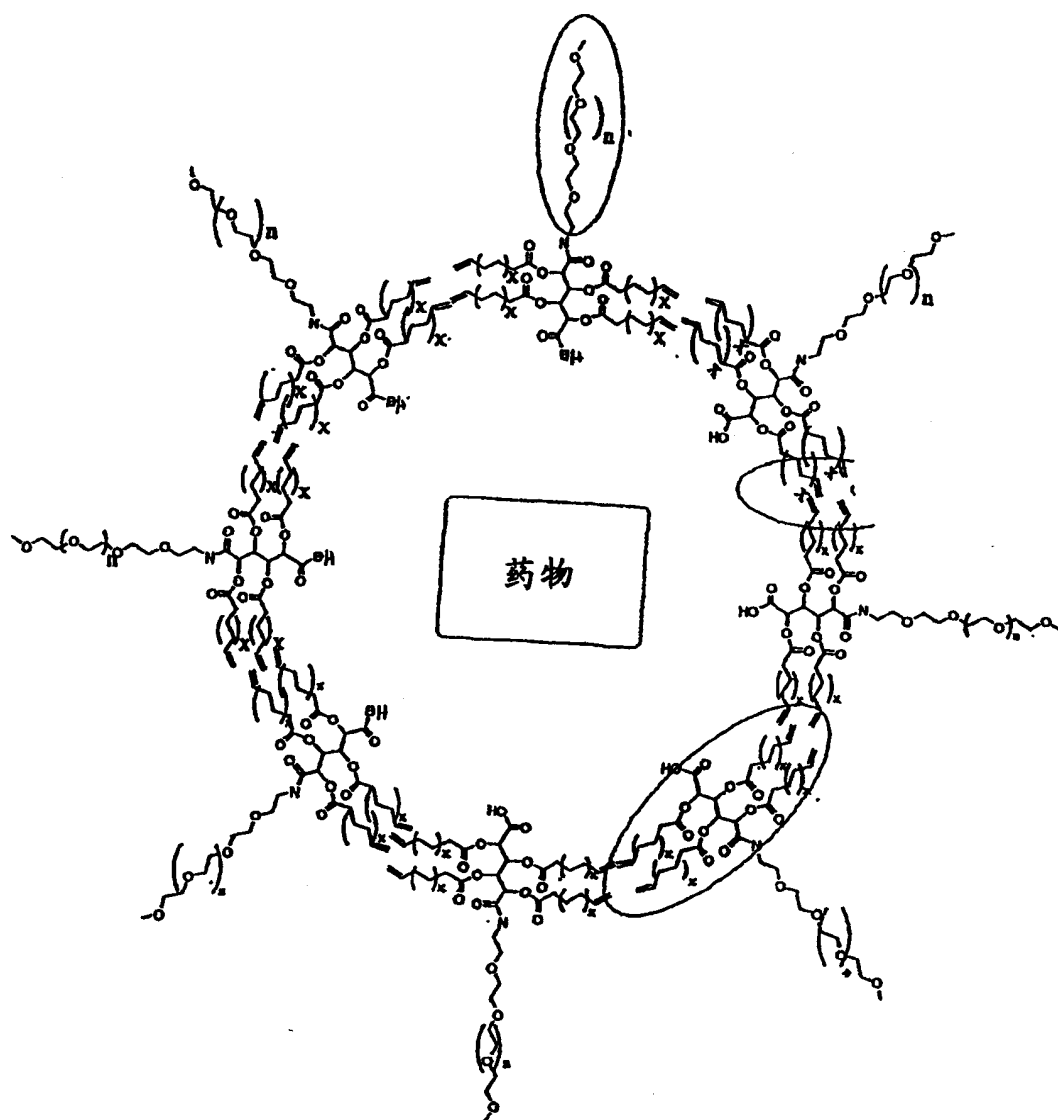


图 4

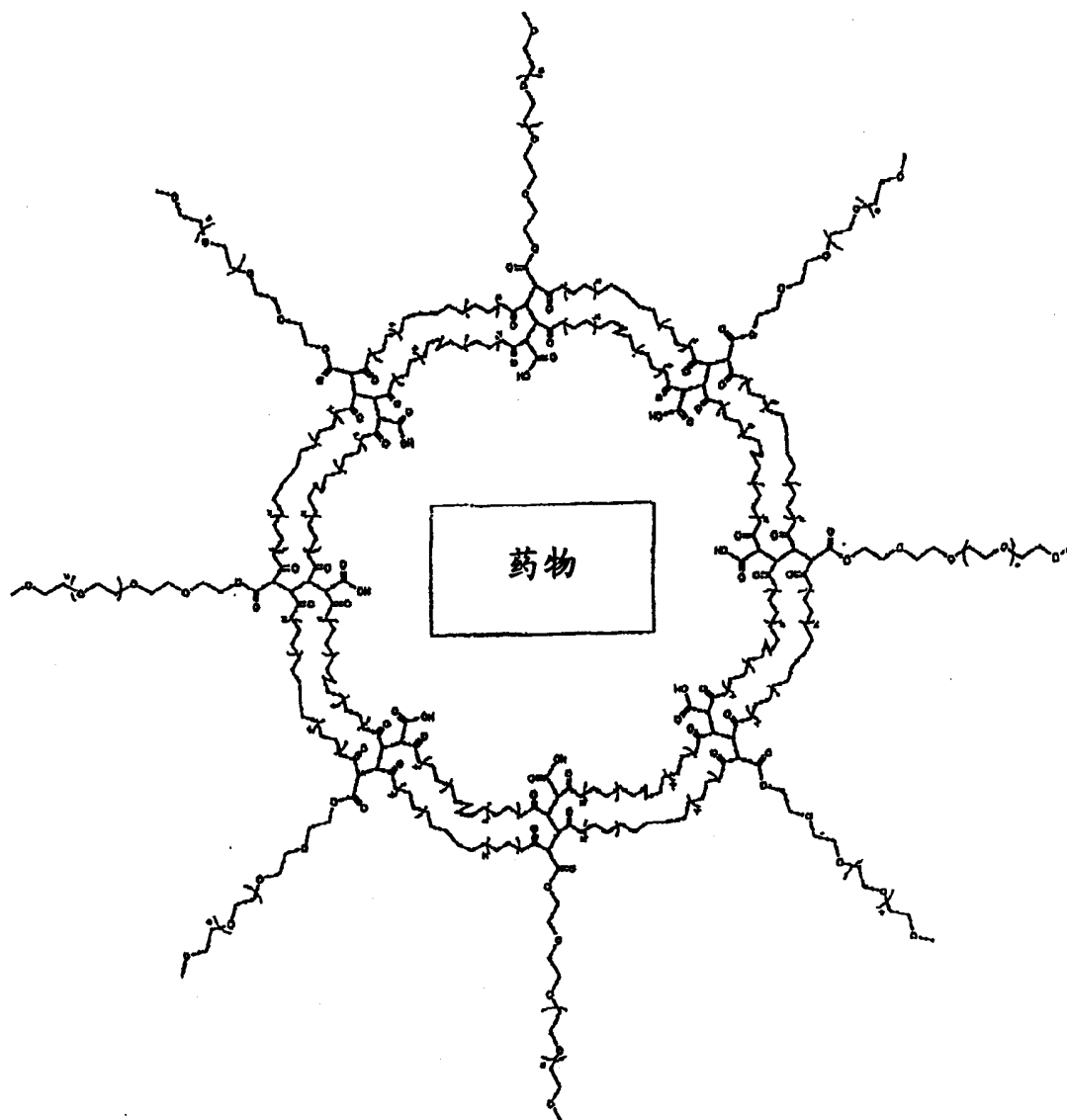


图 5

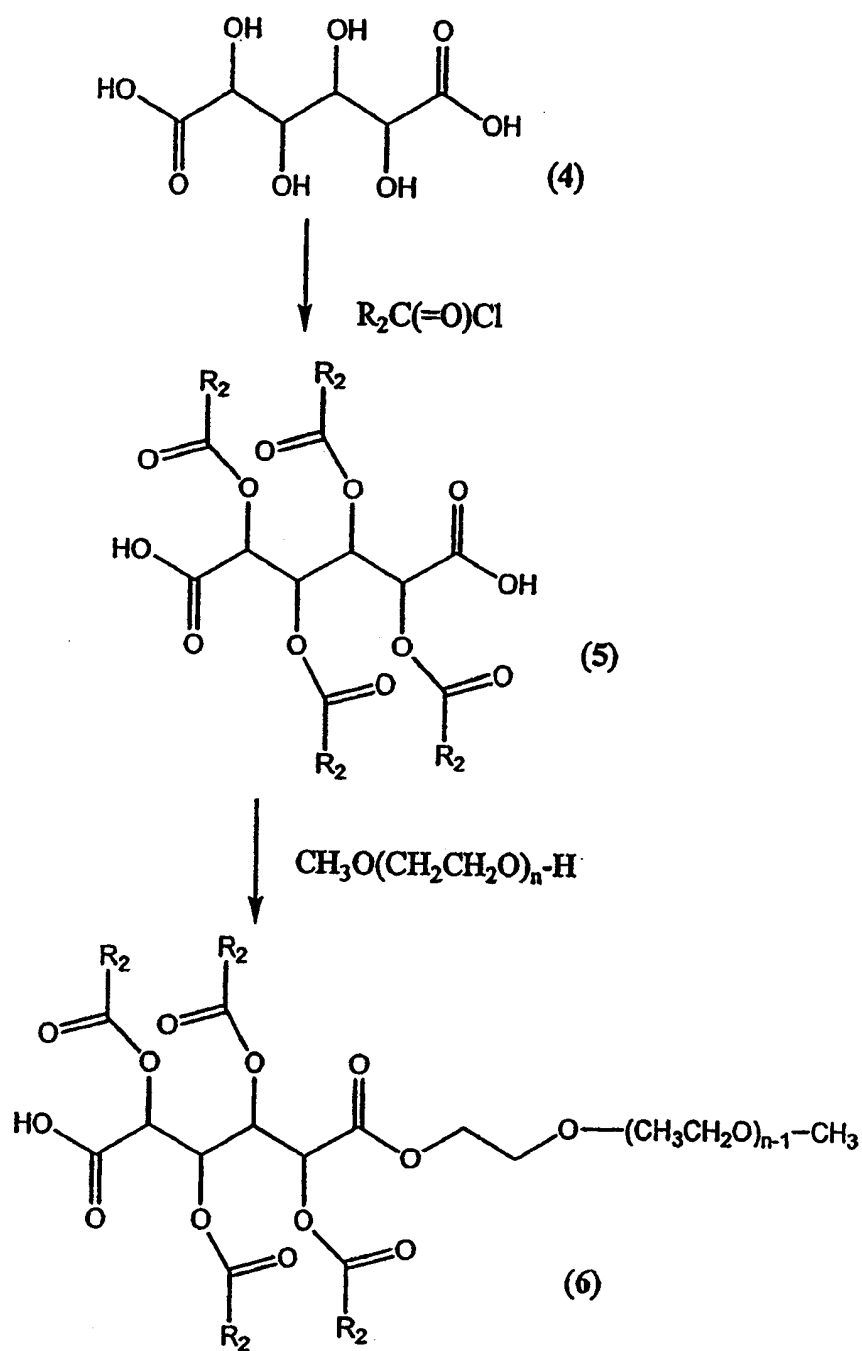


图 6

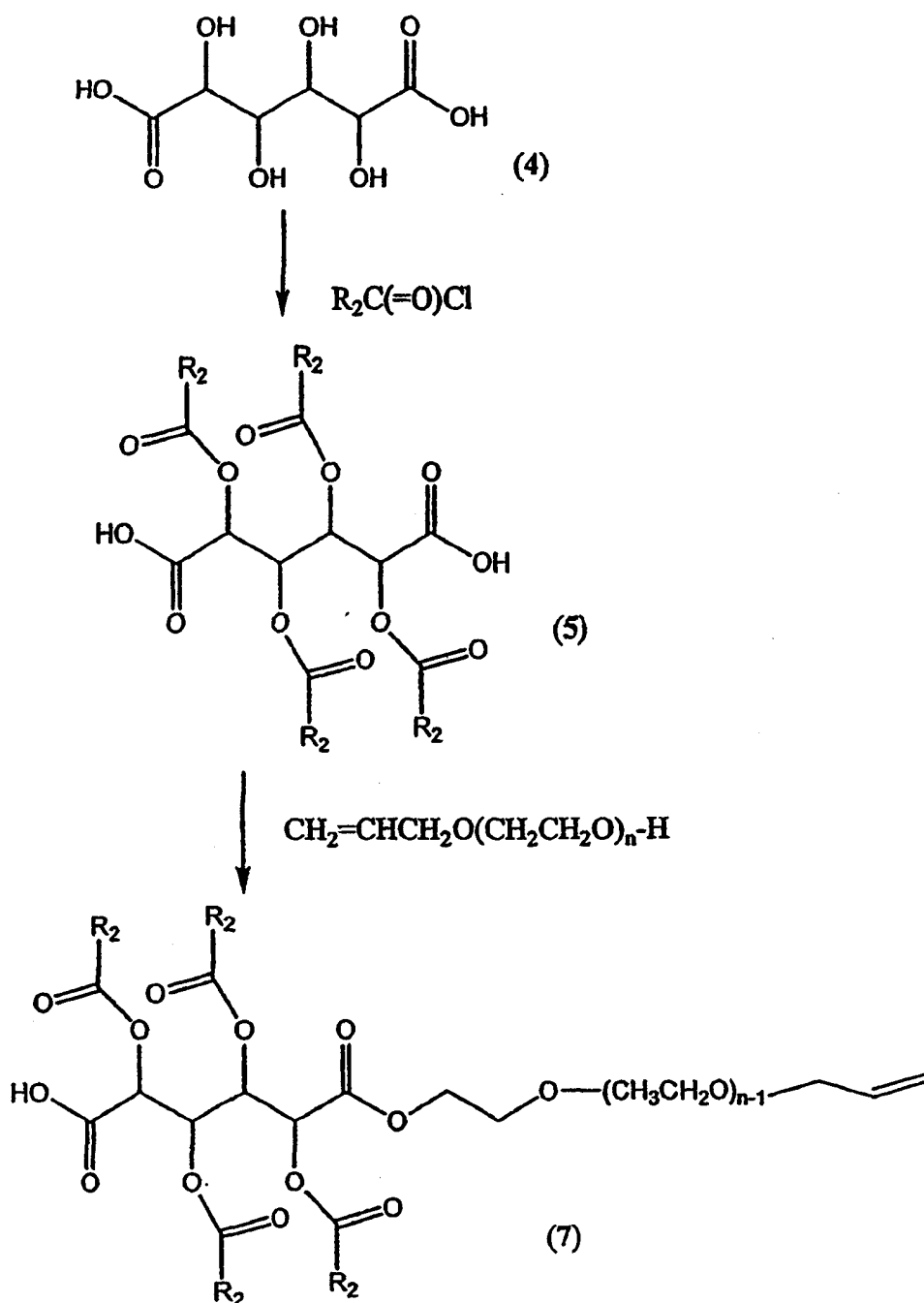


图 7

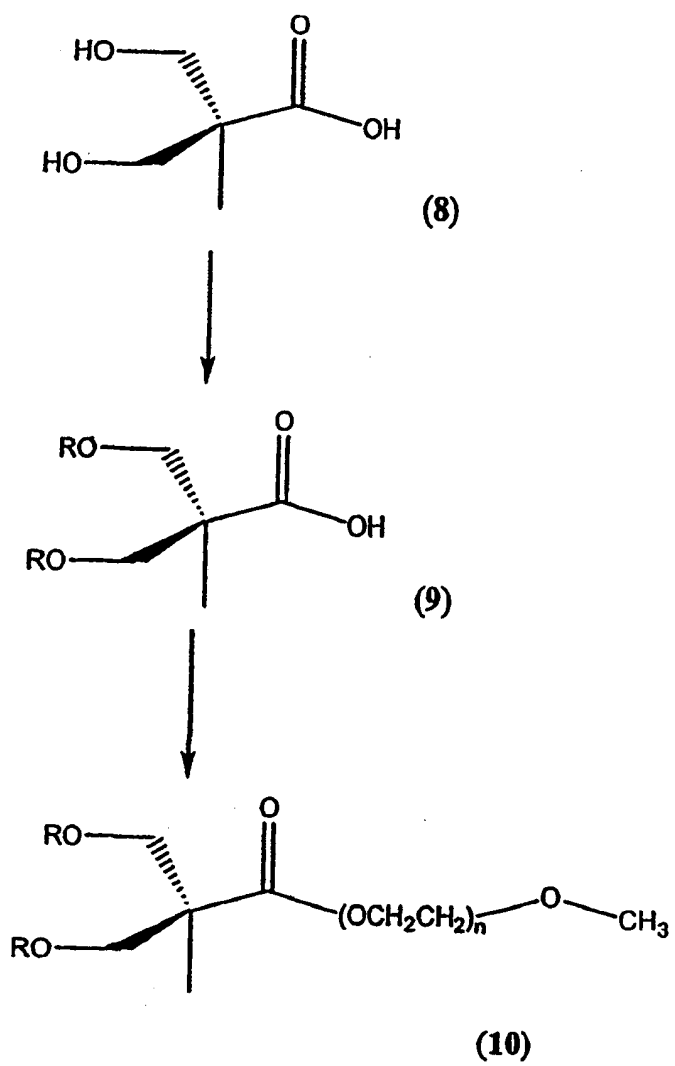


图 8

