



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102076784 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 25

(21) 申请号 200980125422. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 05. 06

C09C 1/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C09C 3/12 (2006. 01)

61/051, 468 2008. 05. 08 US

A61K 9/00 (2006. 01)

61/051, 477 2008. 05. 08 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/043003 2009. 05. 06

(87) PCT申请的公布数据

W02009/137592 EN 2009. 11. 12

(71) 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 尼拉吉·沙拉玛 楚昂·C·武

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 张爽 樊卫民

权利要求书 2 页 说明书 22 页

(54) 发明名称

表面改性的纳米粒子

(57) 摘要

本发明公开了一种组合物, 其包含至少一种金属磷酸盐的表面改性纳米粒子。所述纳米粒子在其表面的至少一部分上具有包含至少一种有机硅烷表面改性剂的表面改性, 其中所述有机硅烷表面改性剂包含至少一个含有至少约 6 个碳原子的有机部分。

1. 一种组合物,其包含至少一种金属磷酸盐的表面改性纳米粒子,所述纳米粒子在其表面的至少一部分上具有包含至少一种有机硅烷表面改性剂的表面改性,所述有机硅烷表面改性剂包含至少一个含有至少 6 个碳原子的有机部分。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述金属磷酸盐的金属选自过渡金属、碱土金属、碱金属、后过渡金属以及它们的组合。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述金属磷酸盐的金属为二价的。

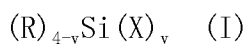
4. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述金属磷酸盐的金属选自碱土金属以及它们的组合。

5. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述金属磷酸盐的金属为钙。

6. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述有机硅烷表面改性剂衍生自选自烷氧基硅烷、卤代硅烷、酰氧基硅烷、氨基硅烷以及它们的组合的前体有机硅烷化合物。

7. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述有机硅烷表面改性剂包含至少一个具有 6 至 24 个碳原子的有机部分。

8. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述有机硅烷表面改性剂衍生自选自以下通式 I 表示的那些化合物的前体有机硅烷化合物:



其中 y 为 1 至 3 的整数;每个 R 独立地选自氢和有机部分,所述有机部分为直链的、带支链的、脂环族的、芳族的或它们的组合并具有 6 至 24 个碳原子,前体条件是在环部分中的碳原子数仅计数为其数量的一半,并满足总碳原子数至少为 6;并且所述有机部分还任选包含至少一个官能团,所述官能团选自杂环、丙烯酰氧基、甲基丙烯酰氧基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、膦基、氨基、酰氨基、乙烯基、环氧基、环氧丙氧基、烷基、含有碳-碳三键的基团、巯基、甲硅烷氧基、卤代烃基团、含有碳-氮双键的基团和含有碳-碳双键的基团,以及它们的组合;前提条件是至少一个所述 R 基团为所述有机部分;并且每个 X 独立地选自具有 1 至 8 个碳原子的烃氧基、氟烷烃磺酸基和烷氧基,以及氯、溴、碘、酰氧基、氨基部分 -NR' R',以及它们的组合,其中每个 R' 独立地选自氢和具有 1 至 10 个碳原子的有机部分。

9. 根据权利要求 8 所述的组合物,其中所述 y 为 2 或 3。

10. 根据权利要求 8 所述的组合物,其中所述 R 的所述有机部分为直链的、带支链的或它们的组合。

11. 根据权利要求 8 所述的组合物,其中所述 R 的所述有机部分具有 7 至 18 个碳原子。

12. 根据权利要求 8 所述的组合物,其中至少一个所述 X 独立地选自烷氧基、酰氧基、氯、溴、氨基以及它们的组合。

13. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述有机硅烷表面改性剂衍生自三烷氧基硅烷。

14. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述表面改性纳米粒子的平均初级粒径为 1nm 至 50nm。

15. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中按所述表面改性纳米粒子的总重量计,所述表面改性纳米粒子包含 1 重量%至 90 重量%的所述表面改性剂。

16. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述表面改性纳米粒子为可再分散的。

17. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述表面改性纳米粒子为基本上球形的。

18. 一种组合物,其包含磷酸钙的表面改性纳米粒子,所述纳米粒子在其表面的至少一部分上具有包含至少一种烷氧基硅烷表面改性剂的表面改性,所述烷氧基硅烷表面改性剂包含至少一个含有至少 7 个碳原子的直链或带支链的有机部分。

19. 根据权利要求 18 所述的组合物,其中所述表面改性纳米粒子为可再分散的、基本上球形的,具有 1nm 至 20nm 的平均初级粒径,并且按所述表面改性纳米粒子的总重量计包含 1 重量%至 90 重量%的所述表面改性。

20. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物还包含至少一种载体材料。

21. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述载体材料为有机溶剂。

22. 根据权利要求 21 所述的组合物,其中所述有机溶剂为庚烷。

23. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述组合物为包含药物的药物制剂。

24. 根据权利要求 23 所述的组合物,其中所述药物为粉末。

25. 一种包含根据权利要求 23 所述的组合物的制品。

26. 一种包含根据权利要求 24 所述的组合物的制品,其中所述制品为干粉吸入器。

表面改性的纳米粒子

[0001] 优先权声明

[0002] 本专利申请要求于 2008 年 5 月 8 日提交的美国临时申请 No. 61/051,468 和 No. 61/051,477 的优先权,这两个临时申请的内容据此以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及包含表面改性的金属磷酸盐纳米粒子的组合物,在另一方面,本发明涉及包含此类组合物的制品。

背景技术

[0004] 金属磷酸盐(例如,磷酸镁和磷酸钙之类的碱土金属磷酸盐)有着广泛的应用。碱土金属磷酸盐可用于防锈涂料、阻燃剂、抗酸剂,还可用于制备荧光粒子。磷酸铁在锂离子电池的阴极材料上得到了应用。磷酸铝、磷酸锰、磷酸钴、磷酸锡和磷酸镍可用于非均相催化。磷酸锌通常用作防腐保护中的颜料。磷酸锆用作固体酸催化剂。各种镧系元素磷酸盐可用作荧光和激光材料。

[0005] 然而,由于磷酸钙类被归为生物相容性材料,所以特别有用。磷酸钙类在生理条件下可溶解,并且所得的溶解产物可很容易被人体吸收。生物相容性磷酸钙类包括羟基磷灰石(HAP; $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$)、磷酸二钙(DCP; $[\text{Ca}(\text{HPO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$)、磷酸三钙(TCP; $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$)、磷酸四钙(TTCP; $[\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2]$)和无定形磷酸钙。

[0006] 在生物相容性磷酸钙类中,羟基磷灰石在生理条件下可更为稳定。因此,羟基磷灰石已用于重大创伤或手术后的骨修复(例如用于钛和钛合金的涂层中)。另外,羟基磷灰石也应用到了蛋白质的分离和纯化以及药物递送体系中。其他磷酸钙类已被用作早餐谷类食物中的饮食补充剂、某些医药制剂中的压片剂、家禽饲料中的添加剂、粉末香料中的抗结块剂、制备磷酸和肥料的原料、瓷粉和牙粉中的添加剂、抗酸剂和钙补充剂。

[0007] 就这些应用中的某些而言(例如,疫苗佐剂、生物活性分子的核或载体、控释基质、涂层植入材料、蛋白质纯化和牙科应用),可能期望使用非团聚的磷酸钙纳米粒子。纳米粒子的优选粒度、形态和/或结晶度根据每种具体应用的性质而有所不同。

[0008] 已用于合成羟基磷灰石纳米粒子的方法有多种,包括化学沉淀法、水热反应法、冷冻干燥法、溶胶-凝胶成形法、相变法、机械化学合成法、喷雾干燥法、微波烧结法、等离子体合成法等。羟基磷灰石纳米粒子往往通过这种方法合成:首先使含钙离子的盐与含磷酸根离子的盐的水溶液反应(所谓“湿法”),然后进行热处理。通过这种方法获得的纳米粒子通常具有类似针的(针状的)形态,其结晶度视热处理的性质而异。此类针状纳米粒子可用作涂层植入材料,但其在上述其他一些应用中用途有限或无用途。

[0009] 已经使用各种添加剂来控制羟基磷灰石粒子生长和/或改变羟基磷灰石粒子形态,但是效果很有限。例如,在上述湿法中使用了聚合物和溶剂组合来抑制晶体沿一个轴向生长,但是只有少数方法提供了纵横比减少的粒子或具有球形形态但粒度相对较大的粒子。

[0010] 采用前体固态反应法、等离子体喷涂法、脉冲激光沉积法和火焰喷雾热分解法已生成不同形态（例如球形或长方形）的羟基磷灰石纳米粒子，但是这些纳米粒子往往以微米级的纳米粒子团聚体形式存在，在某些应用中的用途很有限。许多研究人员进行了羟基磷灰石的合成后表面改性，以使粒子解聚。

[0011] 一般来说，球形羟基磷灰石纳米粒子的合成包括使用表面活性剂或聚合物来控制所得粒子的形态和尺寸。但是此类方法提供可再分散干粉（例如可在适当溶剂中再分散而生成非团聚的纳米粒子分散体的干粉）形式的纳米粒子的能力一般不明显。

发明内容

[0012] 因此，我们认识到需要具有所需原生粒度和 / 或粒子形态的金属磷酸盐纳米粒子（特别是磷酸钙纳米粒子），该纳米粒子经表面改性处理，以便与各种介质（例如，溶剂、聚合物、油漆、涂料、化妆品配方、医药制剂等）相容（并因此分散于其中）。具体地讲，我们认识到需要非常小的纳米粒子（例如具有小于约 20nm 的平均初级粒径），这种纳米粒子具有生物相容性并优选地呈球形形态，并可有效地应用于（例如）可吸入气溶胶药物递送体系。为了便于工业上使用，此类纳米粒子优选地可以以可再分散粉末的形式提供。

[0013] 简而言之，在一个方面，本发明提供这样一种组合物，其包含至少一种金属磷酸盐（最优选磷酸钙）的经表面改性的纳米粒子。这些纳米粒子在其表面的至少一部分上具有包含至少一种有机硅烷表面改性剂的表面改性，其中有机硅烷表面改性剂包含至少一个含有至少约 6 个碳原子的有机部分。优选地，有机部分具有约 6 至约 24 个碳原子。

[0014] 现已发现，使用上述相对长链的有机硅烷表面改性剂，能够制备基本上非团聚的金属磷酸盐纳米粒子。本发明的纳米粒子可较为简单地由价格相对便宜的金属磷酸盐前体（例如，金属盐之类的金属阳离子源和磷酸之类的磷酸根阴离子源）制备，并可生长成优选的平均原生粒度（例如约 1nm 至约 50nm 的平均初级粒径）。通过改变有机硅烷表面改性剂的性质（例如其有机部分的碳链长度和 / 或多种官能团的存在与否）和 / 或其数量，可以可控制地定制纳米粒子的表面特征，并可增强其与特定介质的相容性。

[0015] 出乎意料的是，使用相对长链的有机硅烷表面改性剂，可提供出亦可再分散并优选地呈大致球形形态的纳米粒子。这可尤其有利于制备平均初级粒径在约 1nm 至约 20nm 范围内的磷酸钙纳米粒子。此种纳米粒子可非常适用于各种医药、医疗和牙科应用，特别是那些需要或期望相对较小的、可再分散的、生物相容性的球形形态纳米粒子的应用（例如可吸入气溶胶药物递送体系）。

[0016] 因此，在至少优选的实施例，本发明的组合物可满足上述本领域内对于这样的具有所需原生粒度和 / 或形态的可再分散金属磷酸盐纳米粒子（尤其是磷酸钙纳米粒子）的需求，即所述纳米粒子经表面改性以便与多种介质相容（并因此分散于其中），和 / 或可容易地定制以适合特定介质的特性。因此，组合物还可包含（例如）至少一种载体材料或介质（例如气体、液体、块状固体、粉末、油、凝胶、分散体等形式的材料或材料混合物）。

[0017] 在另一方面，本发明还提供包含本发明组合物的制品。

具体实施方式

[0018] 在以下详细说明中，描述了各组数值范围（例如，特定部分中的碳原子数的范围、

特定组分的用量的范围等),并且在每组数值范围内,范围的任何下限可与范围的任何上限配对。

[0019] 定义

[0020] 本专利申请中使用的:

[0021] “团聚”是指原生粒子的缔合,该缔合可从相对较弱(例如基于电荷或极性)到相对较强(例如基于化学键合);

[0022] “纳米粒子”是指直径小于 100nm 的粒子;

[0023] “原生粒度或粒径”是指非缔合的单个纳米粒子的尺寸或直径;

[0024] “可再分散的”(就纳米粒子而言)是指纳米粒子可从其在水性溶剂或有机溶剂或它们的组合中的初始分散体中“干制”或沉淀出来(例如通过除去溶剂和/或通过改变溶剂极性)以形成粉末或润湿沉淀或凝胶,该粉末或润湿沉淀或凝胶可再次分散在初始分散体溶剂(或极性与初始分散体溶剂的极性基本相同的溶剂)中,从而得到纳米粒子分散体(优选地,相对于初始分散体来说原生粒度(和/或通过动态光散射测得的平均粒度)不会发生根本性改变和/或在至少 4 小时内纳米粒子基本上不会沉淀(例如,粒度改变和/或沉淀小于 25%(优选地小于 20%;更优选地小于 15%;最优选地小于 10%)),其中沉淀百分比为按分散体中纳米粒子的总重量计的重量百分比));

[0025] “溶胶”是指胶体粒子在液相中的分散体或悬浮液;而

[0026] “大致球形”(相对于纳米粒子而言)是指纳米粒子的至少一大部分具有小于或等于 2.0(优选地小于或等于 1.5;更优选地小于或等于 1.25;最优选地小于或等于 1.0)的纵横比。

[0027] 表面改性的纳米粒子

[0028] 的制备可通过多种已知的或今后开发的粒子表面改性方法中的任何一种制备本发明组合物的表面改性金属磷酸盐纳米粒子。优选的制备方法包括可提供所需表面改性同时又能维持或制备基本上非团聚的纳米粒子的那些方法。优选的制备方法包括在纳米粒子合成过程中原位表面改性、合成后表面改性以及它们的组合(更优选原位方法)。

[0029] 例如,在合成后表面改性中,可通过基本上任何能提供纳米级粒子(对于多种多样的应用而言,优选具有 1 纳米(nm)(更优选地为约 2nm;最优选地为约 3nm)至约 50nm(更优选地为约 30nm;最优选地为约 20nm)的平均初级粒径,其中尺寸范围的任何下限可与任何上限配对)的方法制备起始金属磷酸盐纳米粒子,此类起始金属磷酸盐纳米粒子然后可用有机硅烷进行表面改性。可用于制备此类起始金属磷酸盐纳米粒子的方法包括(例如)在下述文献中描述的那些:美国专利申请公开 No. 2004/0170699(Chane-ching 等人)、2006/0257306(Yamamoto 等人)和 2007/0196509(Riman 等人);Stouwdam 等人的“Improvement in the Luminescence Properties and Processability of LaF_3/Ln and LaPO_4/Ln Nanoparticles by Surface Modification,”(通过表面改性提高 LaF_3/Ln 和 LaPO_4/Ln 纳米粒子的发光性能和可加工性,Langmuir,2004 年第 20 卷第 11763 页);以及 Mai 等人的“Orderly Aligned and Highly Luminescent Monodisperse Rare-Earth Orthophosphate Nanocrystals Synthesized by a Limited Anion-Exchange Reaction,”(通过有限阴离子交换反应合成有序排列和高亮度单分散性稀土正磷酸盐纳米晶体,Chemistry of Materials,2007 年第 19 卷第 4514 页);这些文献的内容以引用的方

酸根、己酸根、新癸酸根等)、烷氧根、乳酸根、油酸根、乙酰丙酮根、硫酸根、硫代硫酸根、磺酸根、溴酸根、高氯酸根、三溴乙酸根、三氯乙酸根、三氟乙酸根、硫酸根、氢氧根离子、氧离子等,以及它们的组合。优选的阴离子包括卤离子、硝酸根、硫酸根、碳酸根、乙酸根、氢氧根离子、氧离子,以及它们的组合(更优选卤离子、硝酸根、乙酸根以及它们的组合;最优选卤离子以及它们的组合)。

[0038] 如果需要,可使用混合的金属盐、混合的阴离子盐和/或盐的混合物。上述盐可包含其他金属阳离子(例如含量最高占金属阳离子总摩尔数的约10摩尔%),但优选地是盐中的所有金属都选自上述那些金属。相似地,上述盐可包含其他阴离子(例如含量最高占阴离子总摩尔数的约10摩尔%),但优选地是盐中的所有阴离子都选自上述那些阴离子。

[0039] 可用金属盐的代表性例子包括六水氯化钙、二水氯化钙、氯化钙(无水)、六水溴化钙、四水硝酸钙、一水乙酸钙、丙酸钙、五水乳酸钙、2-乙基己酸钙、甲氧基乙醇钙、碳酸钙、六水氯化镁、六水溴化镁、乙醇镁、氢氧化镁、六水硝酸镁、四水乙酸镁、油酸镁、七水硫酸镁、氯化锌(无水)、二水乙酸锌、碱式碳酸锌、二水溴化锌、六水硝酸锌、新癸酸锌、氧化锌、七水硫酸锌、六水氯化钴、四水氯化锰(II)、四水溴化锰(II)、四水硝酸锰(II)、四水乙酸锰(II)、乙酰丙酮锰(III)、六水氯化铈(III)、六水硝酸铈(III)、氯化铈(II)、氧化铈(III)、六水氯化铽(III)、六水硝酸铽(III)、氧化铽(III, IV)等,以及它们的组合。更优选的金属盐包括具有选自卤离子、硝酸根、乙酸根以及它们的组合的阴离子的那些金属盐。最优选的是卤化物。可优选水合金属盐(例如,以促进有机硅烷水解)。

[0040] 可采用已知的方法制备此类金属盐。此类盐中的多种可商购获得。

[0041] 适用于优选的原位方法的磷酸根阴离子源包括可直接提供或在溶解或分散(例如溶解或分散于水性溶剂或非水溶剂中)、氧化或水解以及它们的组合时提供磷酸根阴离子的含磷化合物。此类化合物包括磷酸(H_3PO_4);亚磷酸(H_3PO_3);次磷酸(H_3PO_2);硫代磷酸;磷酸酯;硫代磷酸酯(例如二乙基硫代氯磷酸酯、二乙基二硫代磷酸酯、乙基硫代二氯磷酸酯、三甲基硫代磷酸酯等);亚磷酸酯(例如,亚磷酸二甲酯、亚磷酸三甲酯、亚磷酸二异丙酯、亚磷酸二乙酯、亚磷酸二异丁酯、亚磷酸二油烯酯、亚磷酸二苯酯、亚磷酸三苯酯、氯亚磷酸乙烯酯、亚磷酸三(三甲基甲硅烷基)酯等);硫代亚磷酸酯(例如,三硫代亚磷酸三(十二烷基)酯、三硫代亚磷酸三乙酯等);碱金属阳离子、铵阳离子或有机铵阳离子的磷酸盐;碱金属阳离子、铵阳离子或有机铵阳离子的硫代磷酸盐(例如,二乙基二硫代磷酸铵、二乙基二硫代磷酸钾、三水二硫代磷酸钠等);碱金属阳离子、铵阳离子或有机铵阳离子的亚磷酸盐(例如,五水亚磷酸氢二钠等);碱金属阳离子、铵阳离子或有机铵阳离子的次磷酸盐(例如,次磷酸钠水合物、次磷酸钾、次磷酸铵、乙基哌啶次磷酸盐、次磷酸四丁基铵等);磷氧化物(例如 P_2O_5 等);卤化磷和/或卤氧化磷(例如 $POCl_3$ 、 PCl_5 、 PCl_3 、 $POBr_3$ 、 PBr_5 、 PBr_3 、二氟代磷酸、氟代磷酸等);硫化磷(例如 P_2S_5 、 P_2S_3 、 P_4S_3 等);卤代硫化磷(例如 $PSCl_3$ 、 $PSBr_3$ 等);多磷酸;多磷酸酯;碱金属阳离子、铵阳离子或有机铵阳离子的多磷酸盐等,以及它们的组合。

[0042] 优选的磷酸根阴离子源包括磷酸、磷酸酯、有机铵磷酸盐以及它们的组合(更优选磷酸、有机铵磷酸盐以及它们的组合;最优选磷酸)。

[0043] 可用的磷酸酯包括烷基磷酸酯等以及它们的组合。可用的烷基磷酸酯的代表性例子包括含有碳原子数为1至约12的烷基部分的单烷基磷酸酯、双烷基磷酸酯和三烷基磷酸

酯,例如磷酸甲酯、磷酸乙酯、磷酸丙酯、磷酸丁酯、磷酸戊酯、磷酸己酯、磷酸二甲酯、磷酸二乙酯、磷酸二丙酯、磷酸二丁酯、磷酸二戊酯、磷酸二己酯、磷酸二(2-乙基己)酯、磷酸甲乙酯、磷酸乙丁酯、磷酸乙丙酯、磷酸三甲酯、磷酸三乙酯、磷酸三丙酯、磷酸三丁酯、磷酸三戊酯、磷酸三己酯、磷酸三(2-乙基己)酯、二甲基磷酸乙酯、二丁基磷酸乙酯等以及它们的组合。也可使用芳基磷酸酯,例如磷酸三苯酯;烷基磷酸酯盐,例如双十二烷基磷酸酯铵盐;乙醇胺磷酸酯等;以及它们的组合。

[0044] 优选的磷酸酯包括含有碳原子数为1至约4的烷基部分的单烷基磷酸酯、双烷基磷酸酯和三烷基磷酸酯(例如磷酸甲酯、磷酸乙酯、磷酸丙酯、磷酸丁酯、磷酸二甲酯、磷酸二乙酯、磷酸二丙酯、磷酸二丁酯、磷酸甲乙酯、磷酸乙丁酯、磷酸乙丙酯、磷酸三甲酯、磷酸三乙酯、磷酸三丙酯、磷酸三丁酯、二甲基磷酸乙酯、二丁基磷酸乙酯以及它们的组合)。更优选的磷酸酯包括含有碳原子数为1至约4的烷基部分的单烷基磷酸酯和双烷基磷酸酯(例如,磷酸甲酯、磷酸乙酯、磷酸丙酯、磷酸丁酯、磷酸二甲酯、磷酸二乙酯、磷酸二丙酯、磷酸二丁酯、磷酸甲乙酯、磷酸乙丁酯、磷酸乙丙酯以及它们的组合)。最优选的磷酸酯包括具有1至约4个碳原子的单烷基磷酸酯(例如,磷酸甲酯、磷酸乙酯、磷酸丙酯、磷酸丁酯以及它们的组合)。

[0045] 可用的多磷酸酯包括二、三、四和五磷酸与一元醇和/或多元醇形成的酯等以及它们的组合。多磷酸酯的代表性例子包括多磷酸甲酯;多磷酸乙酯;多磷酸丙酯;多磷酸丁酯;多磷酸戊酯;多磷酸二甲酯;多磷酸二乙酯;多磷酸二丙酯;多磷酸二丁酯;二磷酸甲乙酯;二磷酸乙丁酯;二磷酸乙丙酯;二磷酸乙己酯;二、三、四和五磷酸三烷基酯;二、三、四和五磷酸四烷基酯;二、三、四和五磷酸五烷基酯;二、三、四和五磷酸六烷基酯等以及它们的组合。优选的多磷酸酯包括那些具有含1至约4个碳原子的酯基的多磷酸酯(例如多磷酸甲酯、多磷酸乙酯、多磷酸丙酯和多磷酸丁酯)以及它们的组合。

[0046] 可用的盐包括碱金属(例如钠或钾)磷酸盐和多磷酸盐、磷酸铵和多磷酸铵、有机铵(例如一、二、三和四烷基铵)磷酸盐和多磷酸盐等(包括磷酸羟胺)以及它们的组合。可用的碱金属磷酸盐的代表性例子包括磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸三钠、磷酸二氢钾、磷酸二氢锂、三聚磷酸钠、六偏磷酸钠、焦磷酸钾等以及它们的组合。

[0047] 可用的有机铵磷酸盐和多磷酸盐的代表性例子包括乙基磷酸铵、二乙基磷酸铵、三甲基磷酸铵、三乙基磷酸铵、三丁基磷酸铵、甲基三乙基二丁基磷酸铵、戊基三乙基磷酸铵、己基三乙基磷酸铵、辛基三乙基磷酸铵、十二烷基三甲基磷酸铵、十六烷基三甲基磷酸二氢铵、四甲基磷酸二氢铵、四乙基磷酸二氢铵、四丁基磷酸铵、四己基磷酸二氢铵、二(2-乙基己基)六氟磷酸铵、四甲基六氟磷酸铵、四乙基六氟磷酸铵、四丙基六氟磷酸铵、四丁基六氟磷酸铵、四己基六氟磷酸铵、苯基三甲基六氟磷酸铵、苄基三甲基六氟磷酸铵等以及它们的组合。

[0048] 优选的有机铵磷酸盐包括戊基三乙基磷酸铵、己基三乙基磷酸铵、辛基三乙基磷酸铵、十二烷基三甲基磷酸铵、十六烷基三甲基磷酸二氢铵、四己基磷酸二氢铵、二(2-乙基己基)六氟磷酸铵、四己基六氟磷酸铵、苯基三甲基六氟磷酸铵、苄基三甲基六氟磷酸铵以及它们的组合(更优选己基三乙基磷酸铵、辛基三乙基磷酸铵、十二烷基三甲基磷酸铵、四己基磷酸二氢铵、二(2-乙基己基)六氟磷酸铵、四己基六氟磷酸铵以及它们的组合;最优选辛基三乙基磷酸铵、二(2-乙基己基)六氟磷酸铵以及它们的组合)。

[0049] 优选的磷酸盐包括有机铵磷酸盐以及它们的组合（更优选一烷基磷酸铵、二烷基磷酸铵、三烷基磷酸铵和四烷基磷酸铵以及它们的组合；最优选四烷基磷酸铵以及它们的组合）。最优选地，优选的盐包含至少一个有机部分，该有机部分包含至少约 5 个碳原子。

[0050] 可采用已知的方法制备此类磷酸根阴离子源。此类磷酸根阴离子源中的多种（例如磷酸、烷基磷酸酯和多磷酸酯）可商购获得。

[0051] 适用于优选的原位方法的有机碱包括那些包含至少一个有机部分的有机胺和有机氢氧化铵以及它们的组合（优选有机胺），其中有机部分包含至少约 5 个碳原子（优选地包含至少约 6 个碳原子；更优选地包含至少约 8 个碳原子）。有机部分可为直链的、带支链的、脂环族的、芳族的，或它们的组合（优选地为直链或带支链），前提条件是将环部分中的碳原子数仅计数为其数量的一半，并满足总碳原子数至少为 5（例如，将苯环的碳原子数视为 3 而不是 6，同时不足的碳原子数必须由（例如）连接的乙基部分补充）。优选地，有机部分包含约 6 至约 24 个碳原子（更优选地包含约 6 至约 18 个碳原子；最优选地包含约 8 至约 12 个碳原子）。

[0052] 合适的有机胺的代表性例子包括单烷基胺，例如己胺、庚胺、辛胺、壬胺、癸胺、十二烷基胺、十六烷基胺和十八烷基胺；二烷基胺，例如二己胺、二正庚胺、二正辛胺、双（2-乙基己基）胺、二仲辛胺、二正壬胺、二正癸胺、二正十一烷基胺、二正十三烷基胺和二环辛胺；三烷基胺，例如三己胺、三庚胺、三异辛胺、三辛胺、三正十二烷基胺、三（4-甲基环己基）胺、三正庚胺、三壬胺、N,N-二癸基甲胺、N,N-二甲基环己胺、N,N-二甲基十二烷基胺、N,N-二甲基辛胺和三（2-乙基己基）胺；芳胺，例如二苯基十八烷基胺；聚乙二醇单胺和二胺等；以及它们的组合。

[0053] 优选的有机胺包括己胺、辛胺、癸胺、十二烷基胺、十六烷基胺、二己胺、二正辛胺、双（2-乙基己基）胺、二仲辛胺、二正癸胺、三己胺、三辛胺、三异辛胺、三壬胺、三正十二烷基胺、三（4-甲基环己基）胺、三正庚胺、N,N-二癸基甲胺、N,N-二甲基环己胺、N,N-二甲基十二烷基胺、N,N-二甲基辛胺、三（2-乙基己基）胺以及它们的组合（更优选地为己胺、辛胺、癸胺、十二烷基胺、二己胺、二正辛胺、双（2-乙基己基）胺、二仲辛胺、三己胺、三辛胺、三异辛胺、三正十二烷基胺、三正庚胺、N,N-二甲基辛胺、三（2-乙基己基）胺以及它们的组合；最优选地为二己胺、二正辛胺、双（2-乙基己基）胺、二仲辛胺、三己胺、三辛胺、三异辛胺、三（2-乙基己基）胺以及它们的组合）。

[0054] 合适的有机氢氧化铵的代表性例子包括苄基三乙基氢氧化铵、苄基三甲基氢氧化铵、二氢氧己烷-1,6-双（三丁基铵）、3-（三氟甲基）苄基三甲基氢氧化铵、十二烷基二甲基乙基氢氧化铵、苄基三甲基氢氧化铵、十六烷基三甲基氢氧化铵、三乙基苄基氢氧化铵、四癸基氢氧化铵、四丁基氢氧化铵、四甲基氢氧化铵、四乙基氢氧化铵、四丙基氢氧化铵、四己基氢氧化铵、四辛基氢氧化铵、四戊基氢氧化铵、甲基三乙基氢氧化铵、四（十八烷基）氢氧化铵、二甲基二乙基氢氧化铵、甲基三丙基氢氧化铵、四癸基三己基氢氧化铵、乙基三甲基氢氧化铵、三（2-羟乙基）甲基氢氧化铵等，以及它们的组合。

[0055] 优选的有机氢氧化铵包括苄基三乙基氢氧化铵、苄基三甲基氢氧化铵、十二烷基二甲基乙基氢氧化铵、十六烷基三甲基氢氧化铵、三乙基苄基氢氧化铵、四癸基氢氧化铵、四己基氢氧化铵、四辛基氢氧化铵、四戊基氢氧化铵、四（十八烷基）氢氧化铵、四癸基三己基氢氧化铵以及它们的组合（更优选地为十二烷基二甲基乙基氢氧化铵、十六烷基三甲基

氢氧化铵、四癸基氢氧化铵、四己基氢氧化铵、四辛基氢氧化铵、四（十八烷基）氢氧化铵、四癸基三己基氢氧化铵，以及它们的组合；最优选地为十二烷基二甲基乙基氢氧化铵、十六烷基三甲基氢氧化铵，以及它们的组合）。

[0056] 可采用已知的方法制备此类有机碱。此类碱中的多种（例如，十二烷基二甲基乙基氢氧化铵、十六烷基三甲基氢氧化铵、四癸基氢氧化铵、四己基氢氧化铵和四辛基氢氧化铵）可商购获得。

[0057] 有机碱（以及磷酸根阴离子源）可以纯固体或液体形式使用，或可以于有机溶剂（例如甲醇之类的链烷醇）中的溶液的形式使用。可采用宽泛的浓度范围（例如，以链烷醇溶液的总重量计，从约 5 重量%至约 90 重量%均可）。

[0058] 在优选的原位方法的优选实施例，有机碱可与溶解在极性有机溶剂中或在有机硅烷的至少一部分中的磷酸根阴离子源（例如磷酸）结合，并以所得溶液的形式加以使用。可用于溶解有机碱的极性有机溶剂包括丙酮、二乙醚、链烷醇（例如甲醇、乙醇和异丙醇）、二甲亚砜（DMSO）、二甲基甲酰胺（DMF）、四氢呋喃（THF）、乙酸乙酯等以及它们的混合物，其中链烷醇为优选的，甲醇为更优选的。

[0059] 当磷酸根阴离子源为包含至少一个有机部分并且有机部分包含至少约 5 个碳原子的有机磷酸铵或有机多磷酸铵时，有机磷酸铵或有机多磷酸铵可既用作磷酸根阴离子源又用作有机碱，而不需要加入单独的有机碱。然而，此类双官能性不限于这些组分，因为其他物质也可同时起到四种反应混合物组分中一种以上的作用。

[0060] 适用于优选的原位方法的有机硅烷包括那些包含至少一个有机部分的有机硅烷以及它们的组合，其中有机部分包含至少约 6 个碳原子（优选地包含至少约 7 个碳原子；更优选地包含至少约 8 个碳原子）。有机部分可为直链的、带支链的、脂环族的、芳族的，或它们的组合（优选地为直链或带支链），前提条件是将环部分中的碳原子数仅计数为其数量的一半，并满足总碳原子数至少为 6（例如，将苯环的碳原子数视为 3 而不是 6，同时不足的碳原子数必须由（例如）连接的丙基部分补充）。优选地，有机部分包含约 6 至约 24 个碳原子（更优选地包含约 7 至约 18 个碳原子；甚至更优选地包含约 8 至约 12 个碳原子）。最优选地，有机部分具有约 8 个碳原子（并优选地为带支链的）。优选地，有机硅烷选自烷氧基硅烷、卤代硅烷、酰氧基硅烷和氨基硅烷（包括伯胺、仲胺和叔胺），以及它们的组合。

[0061] 一类可用的有机硅烷可由下列通式 I 表示：

[0062] $(R)_{4-y}Si(X)_y(I)$

[0063] 其中 y 为 1 至 3 的整数（优选地为 2 或 3；更优选地为 3）；每个 R 独立地选自氢和有机部分，该有机部分为直链的、带支链的、脂环族的、芳族的，或它们的组合（优选地为直链的或带支链的）并具有约 6 至约 24 个碳原子（更优选地具有约 7 至约 18 个碳原子；甚至更优选地具有约 8 至约 12 个碳原子；最优选地具有约 8 个碳原子），前提条件是仅环部分中的碳原子数将视为其数量的一半，并满足总碳原子数至少为 6（例如，将苯环的碳原子数视为 3 而不是 6，同时不足的碳原子数必须由（例如）连接的丙基部分补充）；并且该有机部分还任选包含至少一个选自以下的官能团：杂环官能团、丙烯酰氧基、甲基丙烯酰氧基、氰基、异氰基、氰酰基、异氰酰基、膦基、氨基、酰胺基、乙烯基、环氧基、环氧丙氧基、烷基、含有碳-碳三键的基团、巯基、甲硅烷氧基、卤代烃基团（例如氟碳基团）、含有碳-氮双键的基团和含有碳-碳双键的基团，以及它们的组合；前提条件是至少一个 R 基团为有机部分；

每个 X 独立地选自具有 1 至约 8 个碳原子（优选地具有 1 至约 4 个碳原子；更优选地具有 1 至约 2 个碳原子；最优选地具有 1 个碳原子）的烃氧基、氟烷烃磺酸基和烷氧基，以及氯、溴、碘、酰氧基、氨基部分 -NR' R'（其中每个 R' 独立地选自氢和具有 1 至约 10 个碳原子的有机部分），和它们的组合。优选地，至少一个 X 独立地选自烷氧基、酰氧基、氯、溴、氨基，以及它们的组合（更优选地为烷氧基、酰氧基、氯、氨基，以及它们的组合；甚至更优选地为烷氧基、氯、氨基，以及它们的组合；最优选地为烷氧基以及它们的组合）。优选地，至少一个 X 为可水解的部分。

[0064] 当使用含有官能团的有机硅烷时，可选取特定的官能团，以便使有机硅烷与所得金属磷酸盐纳米粒子要加入其中的物质相容。杂环官能团的代表性例子包括取代和未取代的吡咯、吡唑、咪唑、吡咯烷、吡啶、嘧啶、噁唑、噻唑、呋喃、噻吩、二噻烷、异氰脲酸酯等以及它们的组合。丙烯酰氧基官能团的代表性例子包括丙烯酰氧基、烷基丙烯酰氧基（例如甲基丙烯酰氧基）等以及它们的组合。含有碳-碳双键的官能团的代表性例子包括烯基、环戊二烯基、苯乙烯基、苯基等以及它们的组合。

[0065] 可用的有机硅烷的代表性例子包括苯基三甲氧基硅烷；苯基三乙氧基硅烷；苯基乙基三甲氧基硅烷；二苯基二甲氧基硅烷；二苯基二乙氧基硅烷；N-[3-(三乙氧基甲硅烷基)丙基]-4,5-二氢咪唑； β -三甲氧基甲硅烷基乙基-2-吡啶；N-苯基氨基丙基三甲氧基硅烷；(N,N-二乙基-3-氨基丙基)三甲氧基硅烷；N,N-二癸基-N-甲基-N-(3-三甲氧基甲硅烷基丙基)氯化铵；3-(N-苯乙基基甲基-2-氨基乙基氨基)丙基三甲氧基硅烷；甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；3-甲基丙烯酰氧基丙基三(甲氧基乙氧基)硅烷；3-环戊二烯基丙基三乙氧基硅烷；7-辛-1-烯基三甲氧基硅烷；3-环氧丙氧基丙基三甲氧基硅烷； γ -环氧丙氧基丙基甲基二甲氧基硅烷； γ -环氧丙氧基丙基甲基二乙氧基硅烷； γ -环氧丙氧基丙基二甲基乙氧基硅烷；正辛基三乙氧基硅烷；正辛基三甲氧基硅烷；异辛基三甲氧基硅烷；己基三乙氧基硅烷；3-三乙氧基甲硅烷基-N-(1,3-二甲基-亚丁基)丙胺；3-丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；甲基丙烯酰氧基丙基甲基二乙氧基硅烷；甲基丙烯酰氧基丙基甲基二甲氧基硅烷；环氧丙氧基丙基甲基二乙氧基硅烷；2-(3,4-环氧环己基)乙基三甲氧基硅烷；氨基苯基三甲氧基硅烷；(对氯甲基)苯基三正丙氧基硅烷；二苯基二羟基硅烷；环氧己基三乙氧基硅烷；dococentyltrimethoxysilane；1,4-双(三甲氧基甲硅烷基乙基)苯；三甲氧基甲硅烷基-1,3-二噻烷；正三甲氧基甲硅烷基丙基氨基甲酰基己内酰胺；2-(二苯基膦)乙基三乙氧基硅烷；N,N-二辛基-n'-三乙氧基甲硅烷基丙基脲；N-环己基氨基丙基三甲氧基硅烷；11-溴代十一烷基三甲氧基硅烷；1,2-双(三甲氧基甲硅烷基)癸烷；双[(3-甲基二甲氧基甲硅烷基)丙基]聚环氧丙烷；[(双环庚烯基)乙基]三甲氧基硅烷；N-(6-氨基己基)氨基丙基三甲氧基硅烷；[2-(3-环己烯基)乙基]三甲氧基硅烷；(3-环戊二烯基丙基)三乙氧基硅烷；3-(1,3-二甲基亚丁基)氨基丙基三乙氧基硅烷；聚乙二醇三烷氧基硅烷；正十八烷基三氯硅烷；异辛基三氯硅烷；4-苯基丁基三氯硅烷；4-苯基丁基甲基二氯硅烷；正十二烷基三氯硅烷；二正辛基二氯硅烷；正癸基三氯硅烷；正癸基二甲基氯硅烷；(环己基甲基)三氯硅烷；三(十二烷基)溴硅烷；二苯基甲基溴硅烷；叔丁基甲氧基苯基溴硅烷；三辛基溴硅烷；1,3-二正辛基四甲基二硅氮烷；苯基甲基双(二甲基氨基)硅烷；1,3-双(4-联苯)四甲基二硅氮烷；1,3-二(十八烷基)四甲基二硅氮烷；1,3-二乙基-1,3-二

苯基-1,3-二甲基二硅氮烷等；以及它们的组合。

[0066] 优选的有机硅烷包括(N,N-二乙基-3-氨基丙基)三甲氧基硅烷；N,N-二癸基-N-甲基-N-(3-三甲氧基甲硅烷基丙基)氯化铵；3-(N-苯乙烯基甲基-2-氨基乙基氨基)丙基三甲氧基硅烷；甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；3-环戊二烯基丙基三乙氧基硅烷；7-辛-1-烯基三甲氧基硅烷；3-环氧丙氧基丙基三甲氧基硅烷； γ -环氧丙氧基丙基甲基二乙氧基硅烷；正辛基三乙氧基硅烷；正辛基三甲氧基硅烷；异辛基三甲氧基硅烷；己基三乙氧基硅烷；3-丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；甲基丙烯酰氧基丙基甲基二甲氧基硅烷；2-(3,4-环氧环己基)乙基三甲氧基硅烷；(对氯甲基)苯基三正丙氧基硅烷；环氧己基三乙氧基硅烷；dococentyltrimethoxysilane；N-环己基氨基丙基三甲氧基硅烷；聚乙二醇三甲氧基硅烷；正十八烷基三氯硅烷；异辛基三氯硅烷；4-正十二烷基三氯硅烷；二正辛基二氯硅烷；正癸基三氯硅烷；正癸基二甲基氯硅烷；(环己基甲基)三氯硅烷；三辛基溴硅烷；三(十二烷基)溴硅烷；1,3-二正辛基四甲基二硅氮烷；二(十八烷基)四甲基二硅氮烷；以及它们的组合。

[0067] 更优选的有机硅烷包括N,N-二癸基-N-甲基-N-(3-三甲氧基甲硅烷基丙基)氯化铵；3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；3-环氧丙氧基丙基三甲氧基硅烷； γ -环氧丙氧基丙基甲基二乙氧基硅烷；正辛基三乙氧基硅烷；正辛基三甲氧基硅烷；异辛基三甲氧基硅烷；己基三乙氧基硅烷；3-丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；2-(3,4-环氧环己基)-乙基三甲氧基硅烷；环氧己基三乙氧基硅烷；N-环己基氨基丙基三甲氧基硅烷；聚乙二醇三甲氧基硅烷；异辛基三氯硅烷；正癸基三氯硅烷；(环己基甲基)三氯硅烷；三辛基溴硅烷；1,3-二正辛基四甲基二硅氮烷；以及它们的组合。

[0068] 最优选的有机硅烷包括正辛基三甲氧基硅烷；异辛基三甲氧基硅烷；己基三乙氧基硅烷；聚乙二醇三甲氧基硅烷；以及它们的组合。

[0069] 可采用已知的方法(例如,由有机硅烷前体化合物如相应的卤代硅烷或氢硅烷)制备这些有机硅烷。这些有机硅烷中的多种(例如,3-甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；3-环氧丙氧基丙基三甲氧基硅烷；正辛基三甲氧基硅烷；异辛基三甲氧基硅烷；己基三乙氧基硅烷；3-丙烯酰氧基丙基三甲氧基硅烷；2-(3,4-环氧环己基)-乙基三甲氧基硅烷；N-环己基氨基丙基三甲氧基硅烷；聚乙二醇三甲氧基硅烷；异辛基三氯硅烷；和1,3-二正辛基四甲基二硅氮烷)可商购获得。

[0070] 在实施优选的原位方法时,可根据需要使用溶剂。合适的溶剂包括各种金属磷酸盐前体或反应混合物组分可在其中基本溶解或分散的那些溶剂。最优选地,该溶剂将能够溶解本发明方法的反应物和产物,同时保持所需的金属磷酸盐纳米粒子分散良好。

[0071] 可用于溶解或分散更多极性组分(例如有机碱和/或磷酸根阴离子源)的溶剂包括极性有机溶剂(例如,二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、甲酰胺、乙腈、丙酮、甲乙酮(MEK)、链烷醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇、2-甲氧基乙醇、1-甲氧基-2-丙醇、1-甲氧基-2-甲基-2-丙醇、乙二醇等以及它们的组合)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)等,以及它们的组合。优选的极性有机溶剂可包括乙腈、丙酮、MEK、链烷醇以及它们的组合,这是因为它们具有较高的极性和较低的沸点。但是,更优选的极性有机溶剂可包括链烷醇(最优选地为甲醇、乙醇以及它们的组合),其原因是这些溶剂通常能很好地溶解反应副产物,并且在纯

化过程中易于（连同副产物一起）除去。

[0072] 可用于溶解或分散低极性组分（例如长链有机硅烷）的溶剂包括非极性有机溶剂，例如烷烃（例如己烷、庚烷、辛烷等以及它们的组合）和芳香烃（例如甲苯、苯、二甲苯等以及它们的组合）；以及极性较强的溶剂，例如酯（例如乙酸乙酯等，以及它们的组合）、醚（例如四氢呋喃（THF）、二乙醚等以及它们的组合）和卤代烃（例如四氯化碳等以及它们的组合）等以及它们的组合。考虑到溶剂的沸点，优选的非极性有机溶剂包括己烷、庚烷、辛烷、甲苯以及它们的组合。

[0073] 可有利地采用极性溶剂和非极性溶剂的混合物，以利于所得的金属磷酸盐纳米粒子与反应副产物分离。存在较少量的水可加速金属磷酸盐纳米粒子生长的动力学和 / 或有利于有机硅烷表面改性剂的水解，但存在较多的水（例如水与金属之比大于约 25）可导致纳米粒子团聚和 / 或丧失基本球形形态。

[0074] 可通过（优选地在至少一种溶剂中）将至少一种金属阳离子源、至少一种磷酸根阴离子源、至少一种包含至少一个有机部分并且该有机部分含至少约 5 个碳原子的有机碱，以及至少一种包含至少一个有机部分并且该有机部分含至少约 6 个碳原子的有机硅烷，来实施优选的原位方法。一般来说，四种反应混合物组分的任何组合顺序和方式都可采用，不过有时可优选的是，在使一种或多种组分（例如磷酸根阴离子源和有机碱）与其他组分组合之前先将其分别溶解或分散于溶剂中。

[0075] 根据选取的组分的具体化学性质和存在的水量，某些组合顺序和方式可有助于尽可能地减少团聚，并促使纳米粒子成形。例如，可优选（例如，在使用反应活性较高的磷酸根阴离子源如磷酸时）单独形成磷酸根阴离子源和有机碱的混合物，以及金属阳离子源和有机硅烷的混合物。然后将这两种混合物组合在一起。

[0076] 可将金属阳离子源和磷酸根阴离子源按通常为化学计量关系的数量进行组合，其中所述数量是基于金属阳离子的摩尔数和磷酸根阴离子的摩尔数。例如，可按能使得金属与磷的摩尔比在约 $0.8/n$ 至约 $6.0/n$ 范围内的量来组合这些组分，其中 n 为金属的化合价。优选地，摩尔比在约 $1.0/n$ 至约 $4.0/n$ （更优选地，在约 $1.4/n$ 至约 $3.4/n$ ）的范围内。

[0077] 可将金属阳离子源（例如，包含金属阳离子和抗衡阴离子的金属盐）和有机碱按通常为化学计量关系的数量进行组合，其中所述数量是基于碱基的摩尔数和抗衡阴离子的摩尔数。例如，可按能使得有机碱与金属的摩尔比在约 $0.5n/b$ 至约 $3.0n/b$ 范围内的量来组合这些组分，其中 n 为金属的化合价， b 为每摩尔有机碱的碱基数。优选地，摩尔比在约 $0.6n/b$ 至约 $2.0n/b$ （更优选地，在约 $0.7n/b$ 至约 $1.5n/b$ ）的范围内。

[0078] 可按能使得金属与硅的摩尔比在约 0.1 至约 20（优选地在约 0.2 至约 15、更优选地在约 0.3 至约 10）范围内的量来组合金属阳离子源和有机硅烷，。然而，可根据需要使用更多的有机硅烷，以便起到反应溶剂的作用。一般来说，不足 100% 的组合的有机硅烷附着到（例如以物理或化学方式）金属磷酸盐纳米粒子上，以提供表面改性。

[0079] 如果需要，可使用机械搅动或搅拌以促进混合。任选地，可使用加热以促进溶解、反应和 / 或原生粒度生长。如果需要，可将反应混合物组分在压力容器中进行组合（例如，这对于在高于所选溶剂的沸点的温度下进行的反应会是有用的）。可任选地使用惰性气氛（例如氮气）（例如，用于最大限度减少水分或空气的存在）。

[0080] 为了（例如）影响所得纳米粒子的形态、磁性、导电性、光吸收性或发射特性和 /

或结晶度,可在纳米粒子沉淀之前、沉淀过程中或沉淀之后加入多种化合物(外来离子)。优选的添加化合物包括第二至第五主族金属和过渡金属的化合物(更优选地为镁、镧、钡、铝、镉、锡、铅、铋、铊、钽、钨、铬、锰、铁、钴、镍、锌、钇、锆、铌、钼、镉、钨、钨、钨和钨的化合物以及它们的组合;最优选地为镁、镧、铝、锡、铋、钽、钨、铁、锌、钇、锆、铌和钨化合物以及它们的组合),这些化合物包括镧系元素化合物(更优选地为镧、铈、镨、钕、钐和钐化合物以及它们的组合;最优选地为镧、铈和镨化合物以及它们的组合)。这类添加化合物优选地可以溶解的形式加入到反应混合物中,和/或优选地可以约 0.01 至约 20 摩尔%的量进行使用,所述量是基于金属(例如以金属磷酸盐的形式存在)的总摩尔数。

[0081] 也可使用其他常见的添加剂(例如,染料、颜料、催化剂等)。各种类型的单体、低聚物和/或聚合物可存在于反应混合物中(例如,以便形成包含所得的金属磷酸盐纳米粒子的聚合物复合材料)。

[0082] 可通过使用诸如离心(例如,在离心或任选地由加入共溶剂引发的沉降之后进行)、过滤、旋转蒸发以除去溶剂、透析、渗滤等以及它们的组合的标准技术,将所得的纳米粒子分离(例如,从所得溶胶中分离)和/或纯化。可通过紫外可见光光谱(吸收特性)、X 射线衍射(晶体粒度,晶相和粒度分布)、透射电子显微镜(粒度、晶相和粒度分布)以及动态光散射(团聚度)评价所得产物的特性。

[0083] 除去溶剂后(例如,通过旋转蒸发、空气或烘箱干燥、离心和离心、改变溶剂的极性后再重力沉降和离心等方法),所得纳米粒子可以呈粉末或凝胶形式,该粉末或凝胶可重新分散在溶剂中(例如,极性或非极性溶剂,这取决于有机硅烷的具体化学性质)。所得纳米粒子的平均初级粒径可在约 1nm 至约 50nm 或以上(优选地在约 1nm 至约 30nm、更优选地在约 1nm 至约 20nm、甚至更优选地在约 1nm 至约 15nm、最优选地在约 2nm 至约 10nm)的范围内,其中如上所述,粒径范围的任何下限可与任何上限配对。

[0084] 纳米粒子可用于各种不同的应用中(例如,磷酸钙纳米粒子可用于各种医药、医疗和牙科应用中)。优选的原位方法的优选实施例可提供大致呈球形的纳米粒子(例如,大致呈球形的可用于吸入性气溶胶药物递送体系的磷酸钙纳米粒子)。

[0085] 包含表面改性纳米粒子的组合物和制品

[0086] 上述制备方法可制备金属磷酸盐(最优选地为磷酸钙)纳米粒子,该纳米粒子在其表面的至少一部分上具有包含至少一种有机硅烷表面改性剂的表面改性,该有机硅烷表面改性剂包含至少一个含有至少约 6 个碳原子的有机部分。优选地,有机部分具有约 6 至约 24 个碳原子(更优选地具有约 7 至约 18 个碳原子;甚至更优选地具有约 8 至约 12 个碳原子;最优选地具有约 8 个碳原子(并优选地为带支链的))。

[0087] 有机硅烷表面改性剂可衍生自前体有机硅烷化合物;当它这样衍生得来时,则可能包含前体有机硅烷化合物或其残余物(即,反应后剩下的一部分前体有机硅烷化合物)。表面改性剂可通过相对较强的物理粘结或通过化学键(例如,共价键或离子键)附着或键合到纳米粒子的表面。例如,有机硅烷表面改性剂可衍生自烷氧基硅烷,具体方式为:烷氧基硅烷水解并形成与金属磷酸盐纳米粒子的硅-氧-金属或硅-氧-磷共价连接。优选地,有机硅烷表面改性剂衍生自选自烷氧基硅烷、卤代硅烷、酰氧基硅烷、氨基硅烷(包括伯胺、仲胺和叔胺)以及它们的组合的前体有机硅烷化合物。

[0088] 对于在至少某些优选的应用中的使用而言,表面改性纳米粒子优选地具有

1nm(更优选约 2nm,最优选约 3nm)至约 20nm(更优选约 15nm,最优选约 10nm)的平均初级粒径和/或优选地包含约 1 重量%(更优选约 2 重量%,最优选约 10 重量%)至约 90 重量%(更优选约 70 重量%,最优选约 50 重量%)的表面改性剂,所述重量%基于表面改性纳米粒子的总重量计(其中范围的任何下限可与范围的任何上限配对)。

[0089] 本发明的组合物可由或基本上由表面改性纳米粒子构成,或可进一步包含载体材料或介质(例如气体、液体、块状固体、粉末、油、凝胶、分散体等形式)的材料或材料混合物)。当组合物为(例如)表面改性纳米粒子于液体载体中的分散体的形式时,还可能不存在未反应的和/或聚合的有机硅烷(如果需要,可通过溶剂洗涤和/或渗析之类的各种方法除去)。

[0090] 如本领域所已知,载体材料的性质(和量)可根据特定应用而大不相同。表面改性的纳米粒子可用于(例如)生物医学应用中(包括用作药物和疫苗的辅剂或赋形剂、各种蛋白质和其他生长因子的载体、牙科保健剂(例如漱口水和牙膏)的组分、人工假体填料、药物递送和基因治疗载体等)、用作色谱柱的吸附材料和用作催化剂,还可用于荧光材料、阻燃剂和防腐涂料中。优选的实施例可用于(例如)制备牙科保健产品和粘固剂、用作药物的载体和/或气溶胶化助剂,并用于膳食制剂和荧光材料中。

[0091] 但是,由于表面改性剂的生物相容性,表面改性纳米粒子(尤其是磷酸钙)的优选用途包括用于膳食制剂、化妆品制剂和药物制剂。纳米粒子可用于口腔或牙科护理组合物和营养补充剂中。在这些情况下,可用的载体材料可包括水、水基液体、油、凝胶、乳液、微乳液、分散体等以及它们的混合物。组合物还可包含(例如)常用于化妆品制剂和/或膳食制剂中的添加剂,例如芳香剂、乳化剂、增稠剂、香料、增溶剂、染料、抗生素、保湿剂等以及它们的混合物。除以粉末或分散体的形式应用外,制剂还可涂敷在纸张或织物载体(例如织造或非织造材料)上以提供递送装置(例如以擦拭物、胶带或阻燃网的形式)。

[0092] 特别优选的用途是用于包含多种药物中的任何一种的药物制剂中。例如,可将表面改性纳米粒子用于增强药物的混合和/或递送,这些药物包括抗过敏药、止痛药、糖皮质激素、支气管扩张剂、抗组胺剂、治疗性蛋白和肽、镇咳药、心绞痛制剂、抗生素、抗炎剂、利尿剂、激素以及这些药物中任何两种或更多种的组合。主要的类别包括 β -激动剂、支气管扩张剂、抗胆碱能剂、抗白三烯剂、媒介物释放抑制剂、5-脂肪氧合酶抑制剂和磷酸二酯酶抑制剂。

[0093] 药物制剂还可以包含一种或多种赋形剂。适宜的赋形剂包括那些列于“Handbook of Pharmaceutical Excipients”(药物赋形剂手册,Rowe 等人,APhA Publications,2003 年)中的赋形剂,它们包括微晶纤维素、磷酸二钙、乳糖一水合物(优选的糖)、甘露糖、山梨醇、碳酸钙、淀粉和硬脂酸镁或硬脂酸锌。表面改性纳米粒子可有助于制备赋形剂/药物混合物(例如通过减少混合时间、减小加工过程中的磨耗以及改善共混物的均匀性)。

[0094] 表面改性纳米粒子尤其可用于药物吸入性粉剂(例如包含药物和任选的用于经鼻或经口吸入性药物递送的赋形剂(如糖))以增强粉末的流动性。纳米粒子可以相对于基本上不含纳米粒子的相应粉末而言至少足以改善粉末的流动性和可浸性的量存在于制剂中(例如,以制剂的总重量计,纳米粒子的用量可小于或等于约 10 重量%、小于或等于约 5 重量%、小于或等于约 1 重量%、小于或等于约 0.1 重量%或甚至小于或等于约 0.01 重量%(例如 0.001 重量%))。通常通过使用任何合适的常规混合或共混方法,将一种或多

种粉末（例如平均粒度（通常作为有效直径来测量）小于或等于约 1,000 微米、更典型地小于或等于约 100 微米）与表面改性纳米粒子混合，来制备这种制剂。

[0095] 例如，可将表面改性纳米粒子加入到有机溶剂中以形成分散体，再将粉末加入到分散体中并搅拌或搅动所得的组合一段时间以促进混合。然后可借助或不借助真空，通过蒸发除去溶剂。可用的溶剂包括甲苯、异丙醇、庚烷、己烷、辛烷等以及它们的混合物。优选地，纳米粒子为磷酸钙纳米粒子，溶剂为庚烷。在另选的方法中，如果需要，可将表面改性纳米粒子与粉末进行干混。

[0096] 可对表面改性纳米粒子进行选择，以提供具有一定流动性的药物吸入性粉剂。有机硅烷表面改性剂的疏水或亲水特性可加以改变（例如，通过改变有机部分的碳链长度和/或通过改变所存在的其他部分的化学性质来改变）。如果需要，根据加工溶剂或粉末的特性，有机硅烷表面改性剂还可与其他疏水或亲水表面改性剂结合起来使用，所得的配方可显示出基本上自由流动的性质。

[0097] 可将表面改性剂描述为包含头基（主要与纳米粒子表面发生相互作用的部分）和尾基（与溶剂发生相互作用的部分）。可用的头基包括那些含有烷氧基、羟基、卤素、硫醇、硅烷醇、氨基、铵、磷酸根、膦酸根、膦酸、次膦酸根、次膦酸、氧化膦、硫酸根、磺酸根、磺酸、亚磺酸根、羧酸根、羧酸、碳酸根、硼酸根、锡酸根、异羟肟酸和/或类似部分的头基。从同一尾基可延伸出多个头基，2-十二烷基丁二酸和（1-氨基辛基）膦酸就属于这种情况。可用的疏水和/或亲水尾基包括那些含有单个或多个烷基、芳基、环烷基、环烯基、卤代烷基、低聚乙二醇、低聚乙烯亚胺、二烷基醚、二烷基硫醚、氨基烷基和/或类似部分的尾基。从同一头基可延伸出多个尾基，三辛基氧化膦就属于这种情况。

[0098] 因此，可根据所用的加工溶剂和粉末的性质以及所得配方中的所需性质来选择合适的表面改性剂。例如，当加工溶剂为疏水性时，本领域的技术人员可从多种疏水性表面改性剂中进行选择，以获得与疏水性溶剂相容的表面改性纳米粒子；当加工溶剂为亲水性时，本领域的技术人员可从多种亲水性表面改性剂中进行选择；并且，当溶剂为氢氟烃时，本领域的技术人员可从多种相容的表面改性剂中进行选择；等等。粉末的性质和所需的最终特性也可影响表面改性剂的选择。纳米粒子可具有多种不同的表面改性剂（例如亲水性和疏水性改性剂的组合），这些表面改性剂组合在一起以提供具有所需的一组性质的纳米粒子。通常可对表面改性剂进行选择，以提供统计上平均的、无规表面改性的纳米粒子。

[0099] 表面改性剂可以以这样的量存在于纳米粒子的表面上，该量足以给表面改性纳米粒子提供为与粉末相容而必需的特性。例如，表面改性剂可以以这样的量存在，该量足以在纳米粒子的至少一部分（优选相当大一部分）的表面上形成不连续或连续的单层。

[0100] 所得的药物吸入性粉剂在投与前可保存在储存制品或装置（优选地，包括吸入口和粉末容载系统的干粉吸入器）中。该储存制品或装置可包括（例如）贮存器、胶囊、泡罩或带凹坑条带，并且可以为多剂量或单剂量装置。

[0101] 实例

[0102] 下面的实例进一步说明了本发明的目的和优点，但这些实例中列举的具体材料及其量以及其他条件和细节不应被理解为是对本发明的不当限制。这些实例仅仅是说明性的，并且不旨在限制所附的权利要求的范围。

[0103] 除非另外指明，否则实例和说明书其余部分中的所有份数、百分比、比率等均

按重量计。除非另外指明,否则所用的溶剂和其他试剂均得自 Sigma-Aldrich Chemical Company (St. Louis, MO)。除非另外指明,否则所有化学品和试剂均无需进一步纯化即可使用。

[0104] 材料

[0105] 六水氯化钙 (纯度 98%)、四水氯化锰 (II) (纯度 99.99%)、晶体磷酸 (纯度 99%; Fluka) 和甲基三甲氧基硅烷 (纯度 98%) 均得自 Sigma-Aldrich Chemical Company (St. Louis, MO)。

[0106] 氯化锌 (无水; 纯度 99.99%)、六水氯化铈 (III) (纯度 99.9%)、六水氯化铈 (III) (纯度 99.9%)、异丁基三甲氧基硅烷 (纯度 97%)、正辛基三甲氧基硅烷 (纯度 97%) 和三正辛胺 (纯度 98%) 均购自 Alfa Aesar (Ward Hill, Massachusetts)。

[0107] 异辛基三甲氧基硅烷 (纯度大于 95%) 购自 Gelest Inc. (Morrisville, PA)。

[0108] 正十八烷基三甲氧基硅烷 (纯度 95%) 购自 TCI America (Portland, Oregon)。

[0109] 六水氯化镁 (纯度 99%) 购自 EM Science (Gibbstown, NJ)。

[0110] 六水氯化钴 (纯度 99.9%) 购自 Fisher Scientific (Fairlawn, NJ)。

[0111] 甲醇 (ACS 级; BDH) 和乙醇 (含量 100%; 无水乙醇) 分别得自 VWR (West Chester, PA) 和 AAPER (Shelbyville, Kentucky)。

[0112] 庚烷、二甲苯、己烷和甲苯均购自 EMD Chemicals (Gibbstown, NJ)。

[0113] α -乳糖一水合物 (总乳糖 100%, 其中存在 4% 的 β -乳糖) 购自 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), 随后在 Micron Technologies (Exton, PA) 进行微粉化至最终粒度 (d50) 为约 1.5 至 2.0 微米。

[0114] 布地奈德购自 OnBio (Richmond Hill, 加拿大安大略省)。

[0115] 测试方法

[0116] X 射线衍射 (XRD)

[0117] 使用 Bruker™ D8 Advance 衍射仪 (Bruker-AXS (Madison, Wisconsin, USA))、铜 K_{α} 辐射, 以及记录散射辐射的 Vantec™ 检测器, 来收集反射几何 X 射线衍射数据。衍射仪配有可变的入射光束狭缝和固定的衍射光束狭缝。使用 0.015 度的步长和 2 秒的停留时间, 以耦合连续模式从 5 至 80 度 (2θ) 进行全谱扫描。使用 40kV 和 40mA 的 X 射线发生器设置。首先研磨测试样品制得细粉, 作为干粉上样到包含玻璃衬管的样品座。

[0118] 测定分散体的粒度

[0119] 使用 Malvern Instruments Zetasizer-NanoZS™ ZEN3600 型粒度分析仪 (得自 Malvern Instruments (Malvern, 英国。)), 通过动态光散射法 (DLS) 测量粒度分布。将样品组合物溶于己烷制备 10 重量% (w/w) 的分散体, 用于 DLS 测量。从分散体中取出少量 (50mg) 的等分试样, 并用 2.5g 己烷稀释。将所得稀释的样品充分混合, 然后将其转移至玻璃比色管中。将样品温度设置为 25°C, 记录光散射数据。对于所有测量, 均使用 0.2 微米的聚四氟乙烯 (PTFE) 滤光器对溶剂 (己烷) 和分散体进行滤光。为了将自相关函数转换为粒度, 使用了己烷在 25°C 下的粘度标准值 (0.294×10^{-3} Pa·s; 0.294 厘泊) 和折射率标准值 (1.375), 以及庚烷在 25°C 下的粘度标准值 (0.39×10^{-3} Pa·s; 0.39 厘泊) 和折射率标准值 (1.39)。使用了以下折射率值: 磷酸钙 1.63; 磷酸镁 1.51; 磷酸锌 1.59; 磷酸钴 1.61。所记录的 Z 平均粒径 (平均团聚粒径, d, 以 nm 为单位) 是基于光强加权的分布。还通过收集

18 小时内（各次测量之间相隔 2 小时）的 DLS 数据测量了不同时间的粒度分布，以研究粒子分散和团聚的稳定性。所有结果以粒度（d(nm)）和多分散性指数（PdI）报告。

[0120] 透射电子显微镜法 (TEM)

[0121] 将一滴 2 重量%的庚烷或己烷胶态悬浮液滴到碳格栅样品座（01801 型，得自 Ted Pella Inc. (Redding CA, 美国)）的碳侧来制备样品。将过量的溶剂从样品座吸去，剩余的浆料在使用前先风干 5 分钟。使用 JEOL™ JSM 200CX 透射电子显微镜 (TEM) (JEOL (日本东京))，在 200KV 下检查样品。颗粒物质的照片是在 50 和 100Kx 下成像的，并使用选区衍射 (SAD) 来测定晶体类型和大小。进行一些暗场成像以照亮晶相，并再次测定晶体大小。捕集图像和 SAD 图案并使之数字化，以进行图像分析。

[0122] 药用性能

[0123] 称取少量（标称 2mg）粉末，装入 3 号 Shionogi Quali-V™ 羟丙基甲基纤维素胶囊（Shionogi Qualicaps (西班牙马德里)）中，并将胶囊装载到 Aerolizer™ 装置（“DPI”装置，Schering Plough Co. (Kenilworth, NJ) 的市售产品 Foradil™ Aerolizer™）内，并采用 Next Generation Pharmaceutical Impactor（“NGI”）(MSP Corporation (Shoreview, MN)) 测试其药用性能。除测试纳米粒子改性的乳糖样品和纳米粒子改性的布地奈德粉末样品外，还测试了微粉化的乳糖样品和微粉化的布地奈德粉末样品。将 NGI 与 USP 喉管（美国药典，USP 24<601> “Aerosols, Metered Dose Inhalers, and Dry Powder Inhalers”（气雾剂，定量吸入器和干粉吸入器））耦接在一起，并在 60 升/分钟 (lpm) 的体积流速下操作，收集时间为 4 秒。将适宜的耦合器附接到 USP 喉管，以在 DPI 设备和喉管之间提供气密封。对所有的测试而言，将 NGI 的台架杯 (stage cup) 涂布表面活性剂以防止颗粒弹起和再飞散。

[0124] 在 NGI 测试设备的每个组件上收集的乳糖或布地奈德的量通过以下方法测定：先用量好体积的合适溶剂清洗组件，然后用带电气溶胶检测法对经清洗的物质进行高压液相色谱 (HPLC) 分析，以测定乳糖或布地奈德的浓度。对从 HPLC 分析返回的数据进行分析，以确定每次递送给料时在 DPI 和胶囊、USP 喉管、以及在 NGI 的每个组件上所收集的平均药量。

[0125] 使用各个组分值，计算每种粉末样品的可吸入份数和递送效率。可吸入量定义为经测量小于 4.5 微米（空气动力学直径）的可吸入界值的总递送给料的百分数。可吸入份数定义为到达喉管入口处且小于吸入界值的递送给料的百分数。递送效率定义为可吸入量除以总递送给料量。当使用 NGI 时，可吸入量在杯 3、4、5、6 和 7 中以及过滤器上收集。收集在喉管与杯 1 和 2 中的量被认为是不可吸入的。

[0126] 实例 1 至 16 和比较例 C1 至 C3

[0127] 表面改性纳米粒子

[0128] 将下表 1 所列出的组分混合物 1 与组分混合物 2 在经由 Dean-Stark 接收器连接到冷凝器的三颈圆底反应烧瓶中混合；随后在表 1 所列出的反应条件 A 下，于氮气流中搅拌所得反应混合物，直至在反应烧瓶中观察到一个浑浊层和一个透明层。在此温度下，加入表 1 所列出的组分混合物 3。然后将反应混合物保持在表 1 所示的反应条件 B 下。向温热的反应混合物中加入 4 倍过量的甲醇（按体积计），得到白色固体沉淀。离心混合物，然后用乙醇洗涤固体，得到纯净的金属磷酸盐粉末。将粉末在烘箱（200℃）中干燥 15 分钟，得到干燥的金属磷酸盐粉末。测定干燥粉末的可再分散特性，结果示于表 1。干燥粉末还可根据

需要由 XRD、DLS 和 TEM 表征,结果在表 1 中报告。

[0129] 一般来讲,干燥粉末在室温下易于再分散在溶剂(例如甲苯、二甲苯、己烷和庚烷)中,得到光学透明和稳定的分散体。在许多情况下,将干燥的粉末储存在小瓶中长达数月后,将其再分散在上述溶剂中,可得到光学透明和稳定的分散体。

[0130] 在实例 1 中,可再分散特性有些不同。往实例 1 的温热反应混合物中加入 160g 甲醇,并在 3500rpm(转/分)下离心混合物 10 分钟。弃去所得的上清液,向所得凝胶状沉淀中加入另一份 160g 的甲醇,并且再次离心所得混合物。将 35g 己烷加入到通过除去所得上清液分离得到的沉淀中,并离心所得混合物以除去任何沉淀在底部的残余物。用 320g 甲醇和 160g 乙醇洗涤所得上清液。使用旋转蒸发器除去溶剂以得到粘性凝胶,该粘性凝胶干燥后得到玻璃态固体。这个玻璃态固体在庚烷、己烷或二甲苯中不可再分散成稳定的分散体,而粘性凝胶在庚烷、己烷和二甲苯中却可再分散成光学透明和稳定的分散体。

[0131] 就实例 14 和 15 而言,将所得干燥粉末储存 8 周后,制备每种粉末的分散体,然后通过 DLS 测量每种分散体在不同时间的粒度分布。所得数据(表 2 中报告)示出随着时间的推移,Z 平均粒径基本上无变化,且 Z 平均粒径取平均值即为表 3 报告的中值平均粒度。该数据表明在储存过程中可再分散性基本上不会损耗。

[0132]

表 1

实例号	组分混合物 1	组分混合物 2	反应条件 A	组分混合物 3	反应条件 B	d (nm)	PdI	XRD	TEM	可再分散性
C1	六水氯化钙 (4.4g)	三正辛胺(7.6g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(2g)和三正辛胺 (7g)的甲醇(2g)溶液	加入庚烷(35g); 110℃下 2 小时					不可再分散
C2	六水氯化钙(4g)	甲基三甲氧基 硅烷(7.45g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(1.8g)和三正辛胺 (12.9g)的甲醇(6g)溶液	加入庚烷(35g); 100℃下 0.5 小时					不可再分散
C3	六水氯化钙 (4.4g)	异丁基三甲氧 基硅烷(12.5g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(2g)和三正辛胺 (14.2g)的甲醇(g)溶液	加入庚烷(30g); 110 ℃下 15 分钟			宽峰; 纳米级 材料		可再分散, 但是不 稳定
1	六水氯化钙(4g)	正辛基三甲氧 基硅烷(12.8g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(1.8g)和三正辛胺 (12.9g)的甲醇(6g)溶液	加入庚烷(35g); 110 ℃下 2.5 小时	40.84	0.259			仅完全干燥前(两 个月)的凝胶可再 分散
2	六水氯化钙 (19.7g)	异辛基三甲氧 基硅烷(50g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(8.8g)和三正辛胺 (63.6g)的异辛基三甲氧 基硅烷(50g)溶液	110℃下 3 小时	21.93	0.218	宽峰; 纳米级 材料		甚至在以粉末形 式储存 5 个月 after 仍 可再分散
3	六水氯化钙 (13.8g)	异辛基三甲氧 基硅烷(35g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(6.2g)和三正辛胺 (44.6g)的异辛基三甲氧 基硅烷(35g)溶液	110℃下 3 小时	27.43	0.25	宽峰; 纳米级 材料	不团聚; 原生粒度 为 2 至 10nm	甚至在以粉末形 式储存 5 个月 after 仍 可再分散
4	六水氯化钙(4g)	异辛基三甲氧 基硅烷(10.2g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(1.8g)和三正辛胺 (12.9g)的异辛基三甲氧 基硅烷(10.2g)溶液	110℃下 3 小时	38.69	0.085	宽峰; 纳米级 材料	不团聚; 原生粒度 为 2 至 8nm (按 89 个粒子计, 平均值 =4.7nm)	甚至在以粉末形 式储存 3 个月 after 仍 可再分散
5	六水氯化钙(4g)	异辛基三甲氧 基硅烷(10.1g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(1.2g)和三正辛胺 (12.9g)的异辛基三甲氧 基硅烷(10.1g)溶液	110℃下 2 小时	61.31	0.104			甚至在以粉末形 式储存 3 个月 after 仍 可再分散
6	六水氯化钙(4g)	异辛基三甲氧 基硅烷(10.2g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(1.8g)和三正辛胺 (12.9g)的甲醇(2g)溶液	加入庚烷(33g); 110 ℃下 15 小时	47.66	0.453		-	甚至在以粉末形 式储存 3 个月 after 仍 可再分散
7	六水氯化钙 (4.4g)	异辛基三甲氧 基硅烷(14g)	130℃下直至观 察到一个浑浊层 和一个透明层	磷酸(2g)、三正丁基胺 (2g)和三正辛胺(10.4g) 的甲醇(5g)溶液	加入庚烷(20g); 110 ℃下 2 小时	23.79	0.448	宽峰; 纳米级 材料		甚至在以粉末形 式储存 2 周 after 仍可 再分散

[0133]

实例号	组分混合物 1	组分混合物 2	反应条件 A	组分混合物 3	反应条件 B	d (nm)	PdI	XRD	TEM	可再分散性
8	异辛基三甲氧基硅烷(12.8g)	磷酸(1.8g)和正辛胺(12.9g)	110℃下直至观察到浑浊层和一个透明层	六水氯化钙(4g)	加入正辛胺(50g); 110℃下 15 小时	-	-	宽峰; 纳米级材料		甚至在以粉末形式储存 3 周后仍可再分散
9	六水氯化钙(2.5g)	十八烷基三甲氧基硅烷(8.2g)	130℃下直至观察到浑浊层和一个透明层	磷酸(0.9g)、三正辛胺(6.5g)和正十八烷基三甲氧基硅烷(8.2g)	加入庚烷(26.6g); 110℃下 2 小时	-	-			甚至在以粉末形式储存 3 个月后可再分散
10	六水氯化镁(3.7g)	异辛基三甲氧基硅烷(10.1g)	130℃下直至观察到浑浊层和一个透明层	磷酸(1.8g)和三正辛胺(12.9g)的异辛基三甲氧基硅烷(10.1g)溶液	110℃下 2 小时	92.59	0.15	宽峰; 纳米级材料	不团聚; 原生粒度为 2 至 15nm	甚至在以粉末形式储存 3 个月后可再分散
11	六水氯化钙(3.8g)和 EuCl ₃ ·6H ₂ O(0.33g)	异辛基三甲氧基硅烷(10.8g)	130℃下直至观察到浑浊层和一个透明层	磷酸(1.8g)和三正辛胺(12.9g)的异辛基三甲氧基硅烷(10.8g)溶液	110℃下 2 小时	31.9	0.328	宽峰; 纳米级材料		甚至在以粉末形式储存 3 个月后可再分散
12	六水氯化钙(3.8g)和 TbCl ₃ ·6H ₂ O(0.34g)	异辛基三甲氧基硅烷(10.2g)	130℃下直至观察到浑浊层和一个透明层	磷酸(1.8g)和三正辛胺(12.9g)的异辛基三甲氧基硅烷(10.2g)溶液	110℃下 2 小时	69.29	0.176	宽峰; 纳米级材料	-	甚至在以粉末形式储存 3 个月后可再分散
13	氯化铈(2.7g)的水(2.2g)溶液	异辛基三甲氧基硅烷(14g)	130℃下直至观察到浑浊层和一个透明层	磷酸(1.9g)和三正辛胺(14.1g)的甲醇(2g)溶液	加入庚烷(75g); 110℃下 2 小时	57.82	0.403	宽峰; 纳米级材料	不团聚; 原生粒度为 2 至 10nm	甚至在以粉末形式储存 2 个月后可再分散
14	氯化铈(II)(4.7g)	异辛基三甲氧基硅烷(14g)	130℃下直至观察到浑浊层和一个透明层	磷酸(1.9g)和三正辛胺(14.1g)的甲醇(2g)溶液	加入庚烷(75g); 110℃下 2 小时	36.55	0.398	宽峰; 纳米级材料	不团聚; 原生粒度为 2 至 10nm	甚至在以粉末形式储存 2 个月后可再分散
15	氯化铈(4.9g)和氯化钪(II)(0.79g)的水(4g)溶液	异辛基三甲氧基硅烷(28.1g)	130℃下直至观察到浑浊层和一个透明层	磷酸(3.9g)和三正辛胺(28.2g)的甲醇(5g)溶液	加入庚烷(75g); 110℃下 2 小时	75.87	0.186	宽峰; 纳米级材料		甚至在以粉末形式储存 2 个月后可再分散
16	六水氯化钙(20g)	异辛基三甲氧基硅烷(64.2g)	120℃下直至观察到浑浊层和一个透明层	磷酸(9.0g)和三正辛胺(64.6g)的甲醇(16g)溶液	加入庚烷(140g); 110℃下 1.5 小时	-	-	宽峰; 纳米级材料		甚至在以粉末形式储存 2 个月后可再分散

[0134] 表 2

	实例 14	实例 14	实例 15	实例 15
时间 (小时)	d (nm)	PdI	d (nm)	PdI
0	34.45	0.309	62.62	0.214
2	34.35	0.297	58.51	0.175
4	33.96	0.297	59.23	0.171
[0135] 6	34.31	0.304	59.08	0.199
8	34.49	0.303	59.85	0.213
10	34.35	0.302	59.56	0.207
12	34.53	0.290	60.62	0.211
14	34.42	0.299	59.37	0.198
16	34.31	0.300	58.66	0.187
18	34.64	0.303	59.85	0.199

[0136] 表 3

实例号	平均粒径 (nm)	标准偏差	平均 PdI	标准偏差
[0137] 14	34.38	0.1817	0.301	0.005
15	59.74	1.187	0.197	0.015

[0138] 实例 17 至 19 和比较例 C4 和 C5

[0139] 包含表面改性纳米粒子的药物组合物

[0140] 实例 17 和比较例 C4

[0141] 如下制备上述实例 2 的表面改性磷酸钙纳米粒子 (5nm 标称粒度, 使用异辛基三甲氧基硅烷进行表面改性) 的 0.002g/mL 浓度的储备分散体: 将该表面改性纳米粒子 (1.0g) 加入 500mL 容量瓶中, 再用庚烷充满其余体积。将搅拌棒放入容量瓶中, 并在搅拌台上搅拌所述混合物, 直至根据视觉外观确定纳米粒子已完全分散。

[0142] 将微粉化的乳糖粉末 (10.0g) 和储备纳米粒子分散体 (大约 220ml) 加入圆底烧瓶 (1.0L) 中。用橡皮塞将烧瓶密封, 并通过超声处理和手动旋动大约 3 至 5 分钟使所述混合物解聚, 直至不再看到有团聚的物质粘在烧瓶壁上。然后, 将烧瓶放在旋转蒸发器上以除去溶剂。将旋转蒸发器设定至 50°C 的标称温度, 并在真空下运转。除去几乎所有的溶剂后, 剩余的粉末干结在烧瓶壁上。然后将烧瓶放在 45°C 的真空烘箱 (508-635 托) 中约 1 小时, 以进一步除去任何残留的溶剂。使用刚毛刷, 将结块的粉末从烧瓶壁上取下, 随后迫使粉末通过 400 目筛网, 以破碎结块的物质。然后收集筛过的物质, 并放在容器中备用。所得纳米粒子改性乳糖粉末组合物的表面改性纳米粒子标称浓度为 4 重量%。采用上述程序测量乳糖粉末 (比较例 C4) 和纳米粒子改性乳糖粉末 (实例 17) 的可吸入份数和递送效率, 并将结果在下表 5 中示出。

[0143] 实例 18 和比较例 C4

[0144] 基本上如上所述, 但例外的是使用上述实例 3 的表面改性纳米粒子, 制备了乳糖

与 4 重量%异辛基三甲氧基硅烷表面改性磷酸钙纳米粒子的另一共混物。通过上述程序测量乳糖粉末（比较例 C4）和纳米粒子改性乳糖粉末（实例 18）的可吸入份数和递送效率，并将结果在下表 5 中示出。

[0145] 实例 19 和比较例 C5

[0146] 制备了一系列的具有不同表面改性纳米粒子含量的布地奈德粉末，其标称浓度在 0.5 重量%至 2.0 重量%范围内。通过将上述实例 16 的表面改性磷酸钙纳米粒子加入容量瓶中，然后用庚烷充满其余体积，制备表面改性纳米粒子（5nm 标称粒度，用异辛基三甲氧基硅烷进行表面改性）的储备分散体。粉末共混参数总结于下表 4 中。

[0147] 将微粉化的布地奈德粉末、庚烷和储备纳米粒子分散体加入圆底烧瓶（0.25L）中。使用少量庚烷冲洗用来测量储备纳米粒子分散体并将纳米粒子定量转移至圆底烧瓶中的量筒。用玻璃塞将烧瓶密封，并通过超声处理和手动旋动大约 3 至 5 分钟使所述混合物解聚，直至不再看到有团聚的物质粘在烧瓶壁上。然后，将烧瓶放在旋转蒸发器上以除去溶剂。将旋转蒸发器设定至 60℃的标称温度，并在真空下运转。除去基本上所有的溶剂后，剩余的粉末干结在烧瓶壁上。然后将烧瓶放在干燥箱中大约 1 小时，以进一步除去任何残留的溶剂。将烧瓶冷却至室温后，超声处理含有干燥粉末的烧瓶，以破碎结块的物质。随后迫使粉末通过 60 目筛网，以使结块的物质进一步破碎。然后收集筛过的物质，并放到容器中备用。通过上述程序测量布地奈德粉末（比较例 C5）和纳米粒子改性布地奈德粉末（实例 19）的可吸入份数和递送效率，并将结果在下表 5 中示出。

[0148] 表 4

[0149]

共混 参数	<u>实例 19A:</u> 布地奈德/0.5% 磷酸钙共混物	<u>实例 19B:</u> 布地奈德 /1.0%磷酸钙共混物	<u>实例 19C:</u> 布地奈德/2.0%磷 酸钙共混物
布地奈德粉末质量(g)	3.98	3.96	2.94
庚烷体积(mL)	120	120	50
储备纳米粒子分散体浓度 (g/mL)	0.005 (200mL 庚烷 中 1g 粉末)	0.005 (200mL 庚烷中 1g 粉末)	0.001 (100mL 庚烷中 0.10g)
加入布地奈德粉末中的储备 纳米粒子分散体体积(mL)	4	8	60
庚烷的总体积[储备纳米粒子 分散体中的庚烷体积 + 另外 加入的庚烷体积] (mL)	124	128	110
烘箱温度 (°F)	120	120	85

[0150] 表 5

[0151]

实例号	可吸入份数 (%)	递送效率 (%)
C4	63	34
17	71	62
18	78	70
C5	55	34
19A	84	68
19B	86	68
19C	82	70

[0152] 将本文所引述的专利、专利文献、出版物中包含的参考说明内容以引用的方式全文并入本文,就如同将每个参考说明内容单独引入本文一样。对于本领域的技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的范围和精神的前提下,可对本发明作出各种无法预见的修改和更改。应该理解的是,无意使本发明不当地受限于本文所述的示例性实施例和实例,并且这些实例和实施例仅以举例的方式给出,本发明的范围仅旨在受限于如下文所述的权利要求书。