



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96195982.7

[43]公开日 1998年9月2日

[11] 公开号 CN 1192135A

[22]申请日 96.6.5

[30]优先权

[32]95.6.7 [33]US[31]08/482,176

[86]国际申请 PCT/US96/09081 96.6.5

[87]国际公布 WO96/40053 英 96.12.19

[85]进入国家阶段日期 98.1.26

[71]申请人 联合药品公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 L·A·特霍维诺 L·A·德拉马赖

T·E·塔拉拉 J·G·维尔斯

H·M·兰纳

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 谭明胜

权利要求书 5 页 说明书 32 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用于输送药剂的连续氟化合物微弥散体

[57]摘要

一种制备显示增大的生物有效性的药物微弥散体的方法,包括:提供一种至少包含一种被掺入在生理上可接受的液体载体中的热力学稳定的药物组合物,所说的液体载体包含一种或多种的亲脂性溶剂诸如氟化合物并且优选至少包含一种非氟化的共溶剂;将稳定的药物组合物与一定量的、足以从药物组合物中引发药剂的相分离的至少一种可溶混的稀释剂;和将所说的稳定的药物组合物与一定量的至少一种的、足以引起所说的至少一种的药剂从热力学稳定的药物组合物中的相分离而形成药物微弥散体。本说明书还公开微弥散的药物组合物和制备这样的组合物的一组设备。

权 利 要 求 书

1. 一种制备显示增大的生物有效性的药物微弥散体的方法，所说的方法包括以下步骤：

5 提供一种至少包含一种被掺入在生理上可接受的液体载体中的热力学稳定的药物组合物，所说的液体载体包括一种或多种的亲脂性药物和至少一种非氟化的共溶剂；和

将所说的稳定的药物组合物与一定量的至少一种氟化合物稀释剂合并，稀释剂足以引起所说的至少一种药剂从热力学稳定的药物组合物中的相分离而形成药物微弥散体。

10 2. 权利要求 1 的方法，其中所说的药物微弥散体是悬浮体。

3. 权利要求 1 的方法，其中所说的药物微弥散体是乳液。

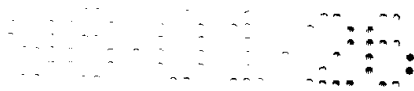
4. 权利要求 1 的方法，其中所说的一种或多种的亲脂性全氟化合物药物选自卤化的氟化合物，碳氟化合物 / 烃二嵌段或三嵌段化合物，卤化的醚，聚醚，碳氟化合物 / 烃酯，碳氟化合物 / 烃硫酸酯，碳氟化合物 / 烃胺和碳
15 氟化合物 / 烃酰胺。

5. 权利要求 1 的方法，其中所说的一种或多种的亲脂性药物选自 $C_nF_{2n+1}X$ ， $C_nF_{2n}X$ ，其中 $n=3 \sim 8$ ， $x = Br, Cl, \text{或 } I$ ； $C_nF_{2n+1}-C_mH_{2m+1}$ ， $C_nF_{2n+1}CH=CHC_mH_{2m+1}$ ，其中 $n=2 \sim 8$ ， $m=2 \sim 6$ ； $C_pH_{2p+1}C_nF_{2n}C_mH_{2m+1}$ ，其中 $p=2 \sim 6$ ， $m=2 \sim 6$ 和 $n=2 \sim 8$ ； $XC_nF_{2n}OC_mF_{2m}X$ ，
20 $XCF_2OC_nF_{2n}OCF_2X$ ，其中 $n=1 \sim 4$ ， $m=1 \sim 4$ ， $X = Br, Cl, \text{或 } I$ ； $C_nF_{2n}-O-C_mH_{2m+1}$ ，其中 $n=2 \sim 8$ ， $m=2 \sim 6$ ； $C_pH_{2p+1}-O-C_nF_{2n}-O-C_mH_{2m+1}$ ，其中 $p=2 \sim 6$ ， $m=2 \sim 6$ 和 $n=2 \sim 8$ ；1-溴-F-辛烷（ $n-C_8F_{17}Br$ ）；1-溴-F-庚烷（ $n-C_7F_{15}Br$ ）；1-溴-F-己烷（ $n-C_6F_{13}Br$ ）；1-溴-F-丁烷（ $n-C_4F_9Br$ ）；全氟辛基氯（ $n-C_7F_{15}Cl$ ）；1,6-二氯-F-己烷（ $n-ClC_6F_{12}Cl$ ）；
25 1,4-二氯-F-丁烷（ $n-ClC_4F_8Cl$ ）；1,4-二溴-F-丁烷和 1,6-二溴-F-己烷。

6. 权利要求 1 的方法，其中所说的至少一种的药剂选自呼吸剂、抗病毒药、消炎药、抗肿瘤药、麻醉药、眼药、化学治疗剂、心血管药、显影剂和它们的混合物。

7. 权利要求 1 的方法，其中所说的至少一种的药剂显示出辛醇/水分配系数的对数（ $\text{Log } P_o/w$ ）为大于 - 3。

8. 权利要求 1 的方法，其中所说的至少一种的氟化合物稀释剂选自双（F-烷基）乙烯，环状碳氟化合物，全氟化胺，溴化全氟碳化合物，全



氟辛基氟，全氟辛基氢，全氟烷基化醚，全氟烷基化聚醚，碳氟化合物 / 烃化合物以及它们的混合物。

9. 权利要求 1 的方法，其中所说的至少一种的非氟化的共溶剂选自醚、醇、烷基亚砷、水以及它们的混合物。

5 10. 权利要求 1 的方法，另外包括将治疗有效量的生理上可接受的气体导入到所说的药物弥散体中的步骤。

11. 权利要求 1 的方法，另外包括添加氟化或非氟化的表面活性剂的步骤。

10 12. 权利要求 1 的方法，其中所说的至少一种的药剂的浓度为小于约 10%v/v 和所说的亲脂性氟化化合物的浓度为小于约 50%v/v。

13. 权利要求 1 的方法，其中所说的微弥散体具有平均粒径为小于约 3 μm 。

14. 权利要求 13 的方法，其中所说的微弥散体具有平均粒径为小于约 1 μm 。

15 15. 一种根据权利要求 1 的方法制备的显示增大的生物有效性的药物微弥散体。

16. 一种根据权利要求 2 的方法制备的显示增大的生物有效性的药物微弥散体。

20 17. 一种根据权利要求 3 的方法制备的显示增大的生物有效性的药物微弥散体。

18. 一种根据权利要求 14 的方法制备的显示增大的生物有效性的药物微弥散体。

19. 一种高生物有效性的药物制剂，包括：

25 一种药物有效量的至少一种的药剂在液体连续相中的基本均匀的微弥散体，所说的液体连续相包括一种或多种的生理上可接受的亲脂性氟化合物、至少一种的共溶剂和至少一种的氟化合物稀释剂。

20. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中所说的基本均匀的微弥散体是悬浮体。

30 21. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中所说的基本均匀的微弥散体是乳液。

22. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中所说的一种或多种的生理上可接受的亲脂性全氟化合物选自卤化的氟化合物，碳氟化合物 / 烃

二嵌段或三嵌段化合物，卤化的醚，聚醚，碳氟化合物 / 烃酯，碳氟化合物 / 烃硫酯，碳氟化合物 / 烃胺和碳氟化合物 / 烃酰胺。

23. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中所说的至少一种的药剂选自呼吸剂、抗病毒药、消炎药、抗肿瘤药、麻醉药、眼药、心血管药、
5 显影剂和它们的混合物。

24. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中所说的至少一种的药剂显示出辛醇/水分配系数的对数 ($\text{Log } P_{o/w}$) 为大于 0.3 。

25. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中所说的至少一种的氟
10 化合物稀释剂选自双 (F - 烷基) 乙烯，环状碳氟化合物，全氟化胺，溴化全氟碳化合物，全氟辛基氯，全氟辛基氢，全氟烷基化醚，全氟烷基化聚醚，碳氟化合物 / 烃化合物以及它们的混合物。

26. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中所说的至少一种的非氟化合物共溶剂选自醚、醇、烷基亚砷、水以及它们的混合物。

27. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中所说的至少一种的药剂
15 的浓度为小于约 10%w/v 和所说的一种或多种亲脂性氟化合物的浓度为小于约 50%v/v 。

28. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中所说的微弥散体具有平均粒径为小于约 $1\mu\text{m}$ 。

29. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，其中药物有效量的生理上
20 可接受的气体被掺入在所说的液体连续相中。

30. 权利要求 19 的高生物有效性的药物制剂，还包含氟化或非氟化的表面活性剂。

31. 一种输送一种或多种亲脂性药剂到生理的靶位置的方法，所说的方法包括以下步骤：

25 提供一种包含至少一种药剂在包含至少一种在液体连续相中的基本均匀的微弥散体，所说的液体连续相包括一种或多种亲脂的氟化合物、至少一种的非氟化的共溶剂和至少一种的氟化合物稀释剂的高生物有效性的药物制剂；和

30 将药物有效量的所说的高生物有效性的药物制剂导入到生理的靶位置。

32. 权利要求 31 的方法，其中所说的药物制剂是悬浮体。

33. 权利要求 31 的方法，其中所说的药物制剂是乳液。



34. 权利要求 31 的方法, 其中所说的一种或多种亲脂性全氟化合物选自卤化的氟化合物, 碳氟化合物 / 烃二嵌段或三嵌段化合物, 卤化的醚, 聚醚, 碳氟化合物 / 烃酯, 碳氟化合物 / 烃硫酸酯, 碳氟化合物 / 烃胺和碳氟化合物 / 烃酰胺。

5 35. 权利要求 31 的方法, 其中所说的至少一种的亲脂性药剂选自呼吸剂、抗病毒药、消炎药、抗肿瘤药、麻醉药、眼药、化学治疗剂、心血管药、显影剂和它们的混合物。

36. 权利要求 31 的方法, 其中所说的至少一种的亲脂性药剂显示出辛醇/水分配系数的对数 ($\text{Log } P_{o/w}$) 为大于 0.3 。

10 37. 权利要求 31 的方法, 其中所说的至少一种的氟化合物稀释剂选自双 (F - 烷基) 乙烯, 环状碳氟化合物, 全氟化胺, 溴化全氟碳化合物, 碘化全氟碳化合物, 氟化全氟碳化合物, 全氟辛基氯, 全氟辛基氢, 全氟烷基化醚, 全氟烷基化聚醚, 碳氟化合物 / 烃化合物以及它们的混合物。

15 38. 权利要求 31 的方法, 其中所说的至少一种的非氟化共溶剂选自醚、醇、烷基亚砷、水以及它们的混合物。

39. 权利要求 31 的方法, 其中所说的至少一种的亲脂性药剂的浓度为小于约 10%w/v 和所说的一种或多种的亲脂性氟化合物的浓度为小于约 50%v/v 。

20 40. 权利要求 31 的方法, 其中所说的高生物有效性的药物制剂具有平均粒径为小于约 $1\mu\text{m}$ 。

41. 权利要求 31 的方法, 还包括将治疗有效量的生理上可接受的气体导入到所说的药物弥散体中的步骤。

25 42. 权利要求 31 的方法, 其中将治疗有效量的生理上可接受的气体导入到所说的药物弥散体中是经局部的、皮下的、肌肉内的、腹腔的、鼻的、肺的、阴道的、直肠的、耳的、口的或眼内的途径而实现的。

43. 一种制备药物材料的方法, 包括以下步骤:

30 提供在单一连续相中的第一种亲脂性液体和药剂的第一种组合物, 和向所说的第一种组合物添加充分量的亲脂性少于所说的第一种液体并能与所说的第一种液体溶混的第二种液体, 以引起所说的药剂的相分离而形成微弥散的不连续相。

44. 权利要求 43 的方法, 其中所说的相分离形成反相乳液。

45. 权利要求 43 的方法, 其中所说的相分离形成悬浮体。



46. 权利要求 43 的方法, 其中所说的第一种组合物还包括其中能溶解所说的药剂的共溶剂。

47. 权利要求 46 的方法, 其中所说的共溶剂是非碳氟化合物。

5 48. 权利要求 47 的方法, 其中所说的不连续相包括所说的共溶剂和所说的药剂。

49. 权利要求 43 的方法, 还包括在所说的添加步骤之前贮存所说的第一种组合物至少为一周的步骤。

50. 权利要求 43 的方法, 其中所说的第一种液体是碳氟化合物。

51. 一种制备药物制剂的设备, 包括:

10 第一容器, 其中装有包含在单一连续相中的第一种亲脂液体碳氟化合物和药剂的第一种组合物; 和

15 第二容器, 其中装有与所说的第一种液体溶混的第二种液体, 所说的第二种液体是比第一种液体较少亲脂性的, 以致当所说的第一种组合物与第二种液体相混合时, 药剂发生相分离而形成所说的药剂的微弥散的不连续相。

52. 权利要求 51 的设备, 其中所说的第一种组合物还包括其中所说的药剂可溶的非碳氟化合物共溶剂。

53. 权利要求 52 的设备, 其中所说的不连续相包含所说的药剂和所说的共溶剂。

20 54. 权利要求 52 的设备, 其中所说的不连续相包含所说的药剂的悬浮体。

说明书

用于输送药剂的连续氟化合物微弥散体

发明领域

5 本发明一般涉及施药到生理的靶位置的制剂与方法。在特别优选的实施
方案中，本发明的目的是提供能用于提高在含水的物理环境中具有有限溶
解度的亲脂化合物的生物活性与效力的改进的氟化合物微弥散体。这些微
弥散体可以这样配制以便能促进给药、提供长的输送方式和增加药物稳定
性，使其特别适用于亲脂药剂的持续与受控的输送。

发明背景

10 许多药剂的效力是基于其进入到选定的靶位置和在充分长的时期内在
该位置上保持有效浓度以达到理想的治疗与诊断目的的能力而定的。达到
有效性的困难可能被靶位置、环境和被发施的化合物的固有物理性质所加
重。例如，药物输送途径会受到作为人体的天然生理作用的一部分反复排
泄或冲洗而对药剂效力造成很大的损失。在这方面，当通过呼吸或胃肠途
15 径输送化合物时，常常会遇到其输送与保持的问题。通常需要相当大的剂
量以补偿被洗掉的药量，并在使用这样途径时保持有效的剂量。此外，药
物化合物的分子性质可能减弱通过给定的输送途径的吸收，由此导致药效
被大大地降低。虽然任何药剂的有效输送可能被减弱，但是对不溶于含水
20 环境中的亲脂化合物来说这一点是确实无疑的。这样的输送和保留时间的
减少加大了口服剂量和浪费药物资源，并且通常会降低被施给药物的总有
效性。

与许多亲水化合物不同，通过常规方式的许多亲脂性的治疗和诊断药剂
的输送已存在并不断地遇到问题。不幸的是，最近开发的许多最有前途
的治疗和诊断剂是具有巨大分子的而且往往相当的不溶于水中。这些化合物
25 大的分子尺寸与其分子结构的亲脂性已严重地限制其在特定药物方面的应
用。例如，使用常规的片剂和胶囊的口服亲脂药剂具有被发施药物的可变
的吸收率限制和取决于许多因素的缺点，这些因素包括，例如，存在或不
存在食物、消化液的 pH 值和胃的排空率。此外，大的亲脂颗粒的不溶性
往往会由于少量药物溶解于消化液中和在被排出之前要越过上皮层而降低
30 输送率。最后，易变药物被胃液和药物代谢酶所降解，可能性会将药的生
物活性降低到丧失治疗作用的水平（Prescott, L.F., in "Novel Drug and
its Therapeutic Application", John Wiley & Sons, New York, 1989, pp. 3 ~
4.）。



当亲脂性化合物是使用常规的输送载体被给药时，其它的输送途径遭遇稍好些，这些水不溶的药物的不经过胃肠的给药要求它们被配制成水包油的乳液形式或将它们增溶到水可溶混的相中。这将遭遇到与能被此途径输送的适用的稳定剂有关的缺陷；这样的制剂通常含有表面活性剂体系，而表面活性剂体系本身可能会引起毒性的副作用。例如，用于静脉注射高亲脂性抗癌药 Taxol[®] 的最新方法涉及使用多乙氧基化蓖麻油，而多乙氧基化代蓖麻油会引起包括气喘、支气管痉挛、荨麻疹和低血压的超敏性反应（Rowinsky, E. K. and Donehower, R. C., *New Eng. J. Med.*, 1995 332, 8941）。此外，静脉注射药物诸如红豆杉醇（它显示出高的全身性毒性）严重地限制了其治疗能力（Balasubramanian, S. V. and Straubinger, R. M., *Biochemistry*, 1994, 33, 8941）。于是，不管该输送体系取得如何令人鼓舞的结果，由于不充分或毒性的输送体系大大地降低了其效力之故，这些亲脂性化合物在靶位置处具有固有的低生物活性。

尽管与亲脂性药物输送有关的困难很多，但是在开发与其有关的方法中潜在的好处是巨大的。就此已进行的充分研究显示，药物的膜渗透性、生物活性和效果通常是随着亲脂性增加而增加的（Banker G. S. and Rhodes, C. T. in “*Modern Pharmaceutics*”, Marcel Dekker, Inc., New York, 1979, pp. 31 - 49; Hughes, P. M. and Mitra, A. K., *J. Ocul. pharmac.*, 1993, 9, 299; Yokogawa, K., Nashima, E., Ishizaki, J., Maeda, H., Nagano, T. and Ichimura, F., *Pharm.. Res.* 1990, 7, 691; Hagelucken, A., Grubbaum, L., Nurnberg, B., Harhammer, R., Schunack, W. and Seifert, R., *Biochem. Pharmac.*, 1994, 47, 1789）。因此，开发用于输送这些化合物的新体系能大大地增加在处理各种适应症中的治疗效果。

在这方面，一类当用于输送治疗药剂时显示良好前景的输送载体是氟化合物。近年来，氟化合物在医学领域内作为治疗和诊断剂具有广范围的用途。使用氟化合物的治疗条件，在很大程度上，是基于这些物质的珍贵的物理和化学性质。特别是，氟化合物的相对低的反应性使它们能与各种化合物相混合而不会改变被掺合的药剂的性质。当此相对惰性与其它的有利特性诸如携带大量氧、对某些形式辐射的不透射线性和低的表面能相结合时使氟化合物对许多治疗和论断应用是十分宝贵的。

例如，各种氟化合物乳液已被用作医学过程中的氧载体。常规的水包油乳液，它们可被直接注入到血流中，是由以微滴形式被分散在连续的水相



中的选定的氟化合物组成的。由于氟化合物的高携带氧的能力，这样的乳液特别被用作对血管系统提供氧的血替代物。在乳液被输送之后，溶于分散的氟化合物相中的氧被输送到血液中。 Fluosol[®] (Green Cross Corp., Osaka, Japan)，一种商业上可购得的含有氟化合物的水包油乳液，已在经皮经腔冠状动脉成形术期间被用作气体载体以氧化 myocardium (R. Naito, K. Yokoyama, Technical Information Series No 5 and 7, 1981)。氟化合物还被 Long 在辐射成像中 (美国专利 No 3975512) 和核磁共振成像中 (美国专利 No 5114703) 用作对比度增强介质。其它被建议的医学用途包括治疗心血管和脑血管疾病，冠状动脉成形术，器官保存和癌治疗；
5 诊断超声成像和兽医治疗 (Riess J. G., " Blood Compatible Materials and Devices " : Perspective Towards the 21st Century, Technomics Publishing Co., Lancaster, PA, Ch. 14, 1991 ; Riess, J. G., Vox. Sang., 61 : 225, 1991)。常规的直接的碳氟化合物已被介绍于，例如， EP-A-0255443， FR-A-2665705， FR-A-2677360， FR-A-2694559， FR-A-
10 2679150， PCT/W090/15807， EP-A-311473T 和 US3975512 中。

除了上述的水包油乳液体系外，纯碳氟化合物和具有连续碳氟化合物相的乳液也已被用在各种医学应用。例如，正在评估用于纯碳氟化合物在液体换气中的应用。最新的一种产品， LiquiVent[®] (Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, CA)，正在进行用于呼吸窘迫症
20 (RDS) 的临床实验。这样的组合物可能还被用在治疗肺发育不全的早产儿。另一种产品， Imagent GI[®] (Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, CA)，一种 FDA 批准的、由纯氟化合物组成的诊断剂，是特别适用于定影胃肠 (GI) 道的诊断剂。碳氟化合物液体还正在外科应用方面寻找可能的用途，例如后错位眼内透镜的复位和在治疗眼缺血中的应用
25 (Lewis, H. and Sanchez, G., Ophthalmology, 1993, 100, 1055 ; Blair, N. P., Baker, D. S., Rhode J. P., AND SOLOMON, m., Arch Ophthalmol, 1989, 417)。

尽管这样的应用是令人鼓舞的，但是使用碳氟化合物以可靠地输送处于
30 与治疗方法之中或以分离的剂量方式的可靠的有效量的药剂将具有大的好处。使用碳氟化合物药物输送载体对不溶于含水的溶液的和在含水的生理环境中存在特殊问题的亲脂性药物来说是特别有利的。例如，亲脂或亲水药物化合物的有效肺部给药是特别有利的。但是肺部给药构成的一个困难问题是，由于要将化合物直接引入到肺部是不能通过含水溶液或通过其中



连续相也是含水的氟化合物乳液来实现的。而且，如从以上的应用中所见，碳氟化合物能容易被导入到肺部。在治疗肺部疾病中这样的直接给药是的关键是由于肺的疾患部分脉管循环不良而降低了静脉药物输送的效果。除了治疗肺部疾病外，将碳氟化合物药物制剂输送到肺部在治疗和/或诊断某些疾病例如 RDS、肺循环障碍、胞囊纤维化和肺癌也被证明是有效的。除了肺部途径给药外，氟化合物能被有利地用于通过其它途径诸如局部的、口服的、腹腔内的、或眼内的途径等的给药。

这方面的工作已经表明，当与液体换气相结合时生物剂通过肺泡表面的肺部给药可被促进 (Wolfson, M. R. and Shaffer, T. H., *The FASEB J.*, 1990, 4, A1105)，即，使用具有富氧的氟化合物的连续相。在以与液体换气相结合的输送化合物到疾患的肺部时所观察到的增加的效果，可能是由于下述诸因素之故，它们包括某些氟化合物在肺表面上的高扩展系数、由于更有效的肺膨胀而引起的肺泡表面积的增加以及由碳氟化合物对氧的输送。Shaffer 等人还显示，当与静脉注射相比时。肺给药可以增加某些药物的生物特性 (Shaffer, T. H., Wolfson, M. R., Greenspan, J. S. and Rubenstein, S. D., *Art. Cells, Blood Sub. & Immob. Biotech.*, 1994, 22, 315)。

同样，Kirkland (WO 92/18165) 已表明，不溶粒子的碳氟化合物液体混合物可被用作核磁共振定影或放射照相的定影剂。Kirkland 通过添加将使用常规的制造工艺所形成的泡沫状粉末组分而生产出这些碳氟化合物，并发现脱气能大大地改进所得到的图像。

还有，尽管取得这些成就，但是发施药物化合物、特别是通过人体吸收的治疗剂并不是没有困难的。与常规氟化合物治疗药输送有关的实质性问题在于大部分的药物 (亲脂或亲水的) 是不溶于碳氟化合物相中的。这可能产生许多问题，它们涉及被输送药物的稳定性、粒径、剂量可靠性、弥散体的组成和最终的生物有效性等。例如，最新的肺部给药的方法涉及制备氟化合物不溶材料的粗弥散体和通过湍流输送 (Shaffer, T. H., Wolfson, M. R. and Clark, L. C., *Pediatric Pulmonology*, 1992, 14, 102)。还有，使用这样的工艺来输送氟化合物不溶的药物 (Shaffer et al., *Art. Blood Subs and Cells Immob. Biotech.*, 22: 1994; *Pediatr. Pulmonol.*, 14:102, 1992) 会形成非均匀的、不可靠的和无再现性的药物输送，因为在氟化合物相中粉末状药剂的分散是不均匀的。而且，虽然相当有效的适用的输送载体通常是为亲水化合物提供的，而可供选用于亲脂药剂的适用的输送载体却要

少得多。

药物在最新工艺的挥发性氟氟碳推进剂中的悬浮体常常是一种不均匀的体系，因此在使用之前它们通常需要被再分散。还有，要得到在“油状”氟化合物中的药物化合物的相当均匀的弥散体并不总是很容易的。此外，5 这些制剂的缺点在于它们易于发生颗粒的聚集，这在气溶胶情况中能造成推进剂的闭合和不适当的药物输送。由于奥斯瓦德熟化而出现的悬浮体结晶生长还导致粒径不均匀并能大大地降低制剂的生存期。另一个与常规的弥散体（不管它们是乳液还是悬浮体）有关的问题是粒子粗化。粗化可能是通过几种机理而发生的，例如由于絮凝、稠合、分子扩散、和聚结而10 发生的。在相当短的时间内这些过程能使制剂粗化到不再能使用的程度。类似的问题可能出现在用于其它途径输送例如通过胃肠道或眼的环境用的氟化合物悬浮体中。

对这样的常规弥散体的另一种约束涉及粒径分布。就口服施药来说，小的药物粒子或晶体（通常为 10nm ~ 100nm 的数量级和具有大的表面积）15 由于其对输送载体的快速扩散到作用位置而被优先选用。不幸的是，使用常规手段例如气流粉碎或研磨实际上是不能产生具有最佳特性的颗粒的。因此，许多最新的制剂包含具有几微米或以更大的平均粒径的药物颗粒。

迄今已进行不少的努力以解决这些问题和提供有效的氟化合物输送载体。例如，Evans 等人（Pharm. Res., 1991, 8, 629；美国专利 5292499；20 美国专利 5230884）和 Jinks 等人（美国专利 4814161）披露使用被类脂稳定化的挥发性推进剂对肺部施药。然而，他们没有教导使用非挥发性氟化合物液体连续相于这些气溶胶的制剂中，他们只说在这些制剂中包含大量的高沸点组分是不理想的。而且，Evans 等人将他们的公开内容限止在亲水药物组分的增溶作用而没有提及包含憎水性化合物。

25 因此，本发明的一个目的是提供包含治疗或诊断化合物的高生物有效性的氟化合物微弥散体，所说的微弥散体显示改进的生存期与稳定性。

本发明的另一目的是提供能有效地输送亲脂药剂的药物制剂。

本发明再一个目的是提供一种配制显示增大的生物有效性的药物微弥散体的方法。

30 发明概述

一般说，本发明是通过提供能用于将药剂输送到选定的生理靶的位置的新颖氟化合物微弥散体而实现上述的目的的。在优选的实施方案中药剂是

亲脂性的。更具体地说，本发明提供具有液体氟化合物连续相和含药剂的不连续相的高生物有效性的药物微弥散体。与现有技术明显不同，本发明的优选的示例性实施方案容易包含供微弥散体发药用的水不溶的、亲脂的药物治疗剂和诊断用化合物。这有利地提供在输送位置处亲脂药剂的增大了的生物有效性，导致更有效的输送。虽然本发明特别有用于输送水不溶的化合物，但是必须强调的是，各种实施方案可被用于有利地输送溶于或至少某种程度溶于水的药物化合物。

此处所公开的药物微弥散体既可以具有悬浮体形式也可以具有乳液形式并且能促进不同亲脂性药剂的有效输送。本发明特别适用于在包括溶胶或乳液的微弥散体中包含的较高亲脂性药剂。在另一些优选的实施方案中，本发明可被用于形成具有较少亲脂性药剂的各向同性的微粒溶胶。不管药物化合物的亲脂性如何，使用这样的制剂能增加活性剂的生物有效性与效果。此外，本发明的药物微弥散体可被配制成具有抗粗化和其它降级能力的，由此提供增大的稳定性和延长的生存期。

必须强调的是，与现有技术的在氟化合物中的药物化合物悬浮体不同，本发明的新颖微弥散体是通过诱发的相分离而形成的。更具体地说，在本发明的一个方面中，包括亲脂化合物的选定的药剂首先被掺入到热力学稳定的、包括至少一种亲脂化合物如氟化合物和任选的至少一种的共溶剂的组合物中。此组合物可以是分子溶液。在优选的实施方案中共溶剂是短链醇或烷基亚砷。然后将组合物与稀释剂相混合，优选的稀释剂是与热力学稳定的组合物相溶混的。因此，当以足量相混合时，稀释剂引发相分离，迫使药剂进入不连续相，并形成具有增大的生物有效性的药物微弥散体。本发明是与任何可在热力学稳定的包括亲脂和亲水剂的组合物中被增溶的药剂相容的。

如以上所指出的，根据预期的剂量方式和施药方法的各别的要求，本发明的药用微弥散体可被形成为乳液或悬浮体。微弥散体的最终形式可通过在它与氟化合物稀释剂混合前改变非氟化的共溶剂在热力学稳定的药物组合物中的浓度来选定。更具体地说，如果共溶剂的最终浓度不超过其在混合的制剂中的溶度限度的话，它将仍被保持在氟化合物的连续相中同时药剂经受相分离而形成不连续的悬浮体。即，包括亲脂化合物的药剂将被分散成高各相同性的微粒悬浮体或溶胶。反之，如果非氟化的共溶剂的浓度超过其在混合的制剂中的溶度限度的话，过量的非氟化的共溶剂将被从氟

化合物的连续相中迫出。在此情况下，非氟化的共溶剂将与亲脂的药剂相结合而产生形成乳液的液体不连续相。

5 本发明的另一方面涉及根据上述方法生产的具有增大的生物有效性的药物制剂。在一优选的实施方案中，这些制剂包含在由至少一种或多种生理上可接受的亲脂氟化合物、至少一种共溶剂和至少一种稀释剂组成的水连续相中基本上均匀的、有效药物量的至少一种药剂。在较少亲脂性的生物活性剂的情况中，在形成弥散体前，水可有利地被用作共溶剂而形成热力学稳定的组合物。

10 如在先前所解释的那样，弥散体可被形成为悬浮体或反相乳液。在每一种制剂中，不连续相优选包含具有平均粒径为 $3\mu\text{m}$ 或以下、并且更优选为具有平均粒径为大大地小于 $1\mu\text{m}$ 的微粒。在特别优选的方案中，悬浮颗粒的平均直径为小于 500 nm 和更优选为小于 200 nm 或小于 100 nm 。

15 本发明的基本均匀的弥散体的胶态性由于其在靶位置的快速溶解而提供了增大的生物有效性。此外，作为本发明的微弥散体是通过沉积而不是通过机械粉碎生产的，制剂的均匀性大大地好于常规的制剂。即，本发明的弥散体是高度各向同性的。

20 本发明的微弥散体还可包含一种或多种的添加剂，所说的添加剂存在于不连续的药物相中、氟化合物连续相中、所说的二相中、或在这些相间的界面上。添加剂可包括，例如，矿物盐、缓冲剂、肿胀剂和渗透剂、增香剂或适口剂、营养剂、或任何其它能促进微弥散液的包括其稳定性、治疗效果和耐药量等的良好特性的成份。特别是，微弥散液可以含有氟化或非氟化的表面活性剂以便提供制剂以另外的稳定性和延缓通过粗化的降解。

25 本发明的再一个方面涉及一种输送一种或多种的包括亲脂化合物的药物到生理的靶位置的方法。此方法包括以下步骤：提供一种包含至少一种药剂在包含至少一种或多种亲脂的氟化合物的液体连续相中的基本均匀的微弥散体，至少一种非氟化的共溶剂和至少一种氟化合物稀释剂；和导入药物有效量的药物制剂到生理的靶位置。

30 应当强调的是，在优选的实施方案中，所说的制剂可以是使用许多不同的途径包括，但并不限于，胃肠道、呼吸道、局部的、肌肉内的、腹腔的、鼻的、肺的、阴道的、直肠的、耳的、口的或眼内等的途径被输送的。如先前所指出的，任何能被包含在热力学稳定的组合物中的亲脂或亲水的药剂均可使用上述的方法被输送。最好，药剂具有的辛醇/水分配系数的对

数至少为 - 3、优选为至少 0.5 和更优选为至少 2，而同时占制剂的 20% W/V 以下。

于是，本发明的一个方面是一种制备显示增大的生物有效性的药物微弥散体的方法，它包括以下步骤：

- 5 提供在单一连续相中的亲脂的第一种液体和药剂的第一种组合物，和向所说的第一种液体添加有效量的亲脂性少于所说的第一种液体能与所说的第一种液体溶混的第二种液体，引起所说的药剂的相分离而形成微弥散的不连续相。

10 优选的亲脂的全氟化合物是卤化的氟化合物，碳氟化合物 / 烃二嵌段或三嵌段化合物，卤化的醚，聚醚，碳氟化合物 / 烃酯，碳氟化合物 / 烃硫酸酯，碳氟化合物 / 烃胺和碳氟化合物 / 烃酰胺。根据另一种定义，优选的亲脂的氟化合物是 C_nF_{2n+1} ， $X C_nF_{2n}X$ ，其中 $n=3 \sim 8$ ， $X = Br, Cl, \text{或 } I$ ； $C_nF_{2n+1}-C_mH_{2m+1}$ ， $C_nF_{2n+1}CH=CHC_mH_{2m+1}$ ，其中 $n=2 \sim 8$ ， $m=2 \sim 6$ ； $C_pH_{2p+1}-C_nF_{2n}-C_mH_{2m+1}$ ，其中 $p=2 \sim 6$ ， $m=2 \sim 6$ 和 $n=2 \sim 8$ ；
15 $XC_nF_{2n}OC_mF_{2m}X$ ， $XCF_2OC_nF_{2n}OCF_2X$ ，其中 $n=1 \sim 4$ ， $m=1 \sim 4$ ， $X = Br, Cl, \text{或 } I$ ； $C_nF_{2n}-O-C_mH_{2m+1}$ ，其中 $n=2 \sim 8$ ， $m=2 \sim 6$ ； $C_pH_{2p+1}-O-C_nF_{2n}-O-C_mH_{2m+1}$ ，其中 $p=2 \sim 6$ ， $m=2 \sim 6$ 和 $n=2 \sim 8$ ；1-溴-氟-辛烷 ($n-C_8F_{17}Br$)；1-溴-氟-庚烷 ($n-C_7F_{15}Br$)；1-溴-氟-己烷 ($n-C_6F_{13}Br$)；全氟辛基氯 ($n-C_7F_{15}Cl$)；1,6-二氯-氟-己烷 ($n-ClC_6F_{12}Cl$)；1,4-二氯-氟-丁烷 ($n-ClC_4F_8Cl$)；1,4-二溴-氟-丁烷和 1,6-二溴-氟-己烷。

在所说方法的一实施方案中，较亲脂的药剂选自呼吸剂、抗病毒药、消炎药、抗肿瘤药、麻醉药、眼药、化学治疗剂、心血管药、显影剂和它们的混合物。最好，亲脂的药剂的辛醇/水分配系数的对数 ($\text{Log } P_{o/w0}$) 大于 - 3。

- 25 氟化合物稀释剂优先选自双 (F - 烷基) 乙烯，环状碳氟化合物，全氟化胺，溴化全氟碳化合物，碘化全氟碳化合物，氯化全氟碳化合物，全氟辛基氯，全氟辛基氢化物，全氟烷基化醚，全氟烷基化聚醚，碳氟化合物 / 烃化合物以及它们的混合物。所说的稀释剂是比亲脂的氟化合物较不亲脂的。共溶剂最好选自醚、醇、烷基亚砷、水、其它的非氟化的生物相容的溶剂以及它们的混合物。

所说的方法还可包括将治疗有利量的生理上可以接受的气体导入到药物微弥散体中。另外，氟化或非氟化的表面活性剂可被用在组合物中。在

特别优选的实施方案中，亲脂的药剂占少于约 20% W/V 和亲脂的氟化合物的浓度为小于约 50%V/V。所说的微弥散体可有利地具有小于约 3 μ m、更优选为小于约 1 μ m 的平均粒径。特别优选的实施方案包含 500nm、200nm、100 nm 或以下和特别优选为 10 nm 的微粒。

5 本发明还包括根据前面的方法制备的显示增大的生物有效性的药物微弥散体。它包括一种高生物有效量的制剂，所说的制剂包含至少一种药物有效量的药剂在包含至少一种或多种在生理上可接受的亲脂的氟化合物液体连续相中的基本均匀的微弥散体，至少一种的共溶剂和至少一种的氟化合物稀释剂。如上所述，所说的微弥散体可以是悬浮体或乳液。在制剂中的各种材料可以是与所说的方法有关的上述材料。在一优选的方案中，较亲脂的药剂的浓度为少于约 20% W/V 而一种或多种的亲脂的氟化合物的浓度为 50%V/V。优选的是，微弥散体具有平均粒径为小于约 3 或 1 μ m。更优选的是，颗粒具有平均粒径为小于 200 nm 并且可以处在窄的范围内；例如，1、2、3、4、5、7、8 或 10 nm。

15 在一实施方案中，治疗有效量的一种在生理上可接受的气体可掺合在液体连续相中。在另一实施方案中，所说的制剂包括一种氟化或非氟化表面活性剂。

本发明还包括一种输送一种或多种较亲脂的药剂到生理的靶位置的方法，该方法包括以下步骤：提供一种高生物有效性的药物制剂，所说的制剂包括至少一种的较亲脂的药剂在包含至少一种或多种的较亲脂性的氟化合物液体连续相中的基本均匀的微弥散体，至少一种的氟化的共溶剂和至少一种的氟化合物稀释剂；和将药物有效量的药物制剂导入到生理的靶位置。制剂的各组分可以是如上所述，将药物制剂导入到生理的靶位置可以经局部的、皮下的、肌肉内的、腹腔的、鼻的、肺的、阴道的、直
25 肠的、耳的、口的或眼内的途径等。

在本发明的再一个的实施方案中提供一种制备药剂的方法，该方法包括以下步骤：

提供在单一连续相中的第一种亲脂的液体和药剂相混合的第一种组合物，和

30 向所说的第一种组合物添加足够量的亲脂性少于所说的第一种液体的、能与所说的第一种液体溶混的第二种液体，引起所说的药剂的相分离而形成微弥散的不连续相。不连续相可以是乳液或弥散体。最好，第一液

体和/或第二液体是碳氟化合物。所说的组合物可随意地包括共溶剂以促进药剂与第一液体的结合，虽然这样做并不是所要求的。所说的共溶剂优选为碳氟化合物。分散相可以包含共溶剂和药剂，或它只包含共溶剂。

5 在所说的方法的一实施方案中，第一种组合物在其与第二种液体相混合之前被贮存6、12或18小时。在另一实施方案中，在添加步骤前的使用前，它被贮存2、3或5天，或1、2、4、10，或20周，或6个月、12个月、18个月、24个月直至到无限长时间。

10 最后，本发明包括一组制备药剂用的设备，它们包括：第一容器，其中装有包含在单一连续相中的第一种亲脂液体碳氟化合物和药剂的第一种组合物；和第二容器，其中装有与第一种液体溶混的第二种液体，所说的第二种液体是比第一种液体较少亲脂性的，以致当第一种组合物与第二种液体相混合时，发生药剂的相分离而形成微弥散的不连续相。第一种组合物最好还包括能溶解药剂的非碳氟化合物共溶剂。在一实施方案中，当混合时生成的连续相包含药剂和共溶剂。在另一实施方案中，它主要是由药剂组成的，或它包含药剂的悬浮体。

15 本发明的其它目的、特征和优点对本领域熟人员来说，在考虑下面详述的本发明优选的示例性实施方案的说明后是显而易见的。

示例性实施方案的详细说明

20 从广义上说，本发明的稳定的高生物有效性的药物微弥散体包含一具有连续的液体碳氟化合物相和不连续的亲脂性药物相的两相体系。不连续相优选是作为在连续相中超过药物的溶度的结果而自发地形成的。根据在不连续相中是否包含药物，微弥散体的形式可以是反相乳液（共溶剂存在于不连续相中）或是悬浮体（共溶剂不存在于不连续相中）。与现有技术碳氟化合物输送载体不同，本发明能在均匀的微弥散体中掺入较亲脂性药剂使有可能把它们输送到含水的生理的靶位置。本发明的其他方面涉及形成被公开的微弥散体的方法和将它们给药到生理的靶位置的方法。

本领域熟练技术人员会考虑到，由于氟化合物的抑菌性、非刺激性、和事实上的平滑性、和润滑性，本发明的制剂是非常适于需要反复和长期施药方面的应用的。

30 为了评估本发明的珍贵和意料不到的特性，必须强调的是，稳定、均匀的微弥散体的形成涉及到的是各组分的相对亲脂性而不是绝对的亲脂性。也就是说，一种组分的亲脂性将影响另一种组分的选择是符合本发明的要

求的。因此，任何可被增溶和随后被从溶液中逐出的药物化合物均是适用于本发明的。在优选的实施方案中，当与至少一种的共溶剂相结合时用于液体载体的亲脂性氟化合物必须是充分的憎水性的，以便将亲水性的重要的药剂掺入到热力学稳定的组合物中。

5 此热力学稳定的组合物可以但并不要求是 分子溶液。因此，被选的亲脂化合物将受到预期被掺入的药剂的亲脂性的影响。同样，被用来实行理想的相分离的氟化合物的选择将受到选定的被用来在热力学稳定的组合物中掺入药剂的亲脂的载体的影响。任何能从热力学稳定的组合物产生理想的微弥散体的氟稀释剂均可被选用。换句话说，当高亲脂的氟化合物被用
10 来掺入药剂（优选也是高亲脂性的）时，可以使用更高亲脂性的稀释剂（但其亲脂性小于在热力学稳定的溶液中的氟化合物）来引发相分离。反之，当在热力学稳定的组合物中所用的氟化合物是较不亲水的（就较不亲脂的生物活性剂而言），被要求产生理想的微弥散体的氟化合物稀释剂一般应是较低亲脂性的。从本质上说，产生理想的微弥散体的亲脂的氟化合物与
15 氟化合物稀释剂的任何结合均被认为是本发明的构成部分。

虽然本发明的范围是通过形成理想的微弥散体来限定，但是其各组分一起作用产生最佳结果的某些征兆，可以通过比较根据现有技术中熟知方法测定的它们的亲脂性来得悉。化合物的亲脂性能涉及到的几种不同的参数：在正己烷中的临界溶液温度（CSTH），摩尔折射度（ R_m ）和辛醇—
20 水分配系数的对数（ $\log P_{o/w}$ ）。虽然这些方法中的每一种都是被常用来测定不同试剂的亲脂性的，但是对不同类的化合物来说某些方法被优选。例如，药物化合物的亲脂性一般是使用辛醇—水分配系数的对数（ $\log P_{o/w}$ ）来测定与记录的。反之，液体化合物的亲脂性可能常涉及在正己烷
（CSTH）中的临界溶液温度，而摩尔折射度（ R_m ）和 CSTH 标准是二
25 种更常用的方法。为了介绍本发明，将遵循此惯例。因此，仅仅为了解释起见，对于药剂来说示例性的亲脂性值通常是通过辛醇—水分配系数测定来提供的，而对于液体氟化合物来说，示例性的亲脂性值通常是通过使用摩尔折射度和 CSTH 测定来提供的。

本领域熟练技术人员知道，所定义的在正己烷中的临界溶液温度，是指
30 在该温度下正己烷与被测定的物质的等体积混合物从单一的液相中形成两个不溶混的液相的温度。摩尔折射度是通过下面的方程式计算的：

$$\text{方程式 1 } R_m = V_m (n^2 \cdot 1) / (n^2 + 2)$$



其中, V_m 和 n 分别为摩尔体积和折射指数。一般说, 对于一类具有相同数目碳原子数的化合物来说, 所得的值越低, 化合物的亲脂性就越高。就此方面的应用而言, R_m 值是基于组贡献 - 可加性 (group contribution - additivity) 的计算机模式和基于实验观察的量子力学特性来计算的。因此, 此处所含的值是仅仅为了解释目的提供的亲脂性的估计值, 对本发明的范围并不加以限制。

最后, 辛醇 - 水分配系数 ($P_{o/w}$) 是分配在等体积的辛醇与水之间的物质的量。即, 将测定的亲脂物质是被转移到辛醇 / 水混合物而在每一相中所说的物质量随后被测定。如在文献中所报导, 所得的值越高, 如上所述物质的亲脂性就越强。在优选的实施方案中本发明与具有辛醇 - 水分配系数大城 0.3 的药物化合物一起使用。

由于高氟化化合物的低极化度, 低氟化物质 (包括许多亲脂的药物) 在氟化合物中的溶度是非常低的。为了在氟化合物中掺入药物有效量的亲脂性药剂, 所用的氟化合物本身必须是较高亲脂性的。氟化合物的亲脂性可以通过用更易极化的基团取代氟原子而被大大地提高。特别有效的取代物是可极化的卤原子 (即, Br、Cl、I) 和烃链。

更具体地说, 能够促进被选定药剂的溶解并进入到本发明的热力学稳定的组合物中的亲脂性氟化合物或亲脂性氟化合物的混合物被优选。特别适用于本发明的示例性亲脂性氟化合物含有一个或多个的非氟的卤素原子 (即, 溴、氯、碘), 或烃取代基 (即, $-C_2H_5$)。在优选的实施中, 氟化合物含有多达八个的碳原子。在优选的实施中, 氟化合物含有四到六个碳原子。被用来形成热力学稳定的组合物的氟化合物的分子结构可以是线型、支化或含有环状结构。它们还可以是饱和的、不饱和的或含有芳基。

如上所述, 能将选定的药剂掺入到热力学稳定的组合物中的任何亲脂性氟化合物是与此处的教导相符合的并且均属于本发明的范围内。即, 能被用于本发明的亲脂性氟化合物是被所选定的药剂限定的。还有, 可以考虑作为特别有利的氟化合物的标志的摩尔折射度值 (R_m) 和在正己烷中的临界溶液温度 (CSTH)。掺入药剂用的较高亲脂性氟化合物优选具有摩尔折射度值为小于约 45 cm^3 或 CSTH 值为小于约 $10 \text{ }^\circ\text{C}$ 。在特别优选的实施方案, 较高亲脂性氟化合物具有摩尔折射度值为小于约 40 cm^3 或 CSTH 值为小于约 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 。在本发明的一示例性实施方案中, 亲脂性氟化合物是具有摩尔折射度值为约 36.68 cm^3 的 1,4 - 二溴 - F - 丁烷。下面的表 1 列出这种亲脂

性氟化合物和符合本发明的另外亲脂性氟化合物的摩尔折射度值。

表 1

较亲脂性氟化合物的摩尔折射度值

氟化合物	估计的摩尔折射度 (R_m) (cm^3)
n - BrC ₄ F ₈ Br	36.68
n - C ₄ F ₉ C ₄ H ₈	40.59
n - C ₄ F ₉ C ₂ H ₅	31.38
n - C ₄ F ₈ Cl	32.26

5 更具体的说, 被考虑用于形成本发明的热力学稳定的组合物的示例亲脂的氟化合物包括卤化的氟化合物(即, C_nF_{2n+1} , $X C_nF_{2n}X$, 其中 $n=3 \sim 8$, $x = Br, Cl, \text{或 } I$), 碳氟化合物-烃二嵌段或三嵌段化合物(即, $C_nF_{2n+1}-C_mH_{2m+1}$, $C_nF_{2n+1}CH=CHC_mH_{2m+1}$, 其中 $n=2 \sim 8$, $m=2 \sim 6$) 或 $C_pH_{2p+1}C_nF_{2n}C_mH_{2m+1}$, (其中 $p=1 \sim 6$, $m=1 \sim 6$ 和 $n=2 \sim 6$); 卤化的醚或酯(即, $XC_nF_{2n}OC_mF_{2m}X$, $XCF_2OC_nF_{2n}OCF_2X$, 其中 $n=1 \sim 4$, $m=1 \sim 4$, $X = Br, Cl, \text{或 } I$)和碳氟化合物-烃醚二嵌段或三嵌段化合物(即, $C_nF_{2n}-O-C_mH_{2m+1}$, 其中 $n=2 \sim 8$, $m=2 \sim 6$ 或 $C_pH_{2p+1}-O-C_nF_{2n}-O-C_mH_{2m+1}$, 其中 $p=2 \sim 6$, $m=2 \sim 6$ 和 $n=2 \sim 8$)。

15 碳氟化合物-烃化合物和含有其他连接基诸如酯、硫酯、胺和酰胺的卤化的碳氟化合物均适用于形成本发明的热力学稳定的组合物。还考虑氟化合物的混合物。其他适用的氟化合物还包括溴化的全氟化碳, 诸如 n-C₄F₈Br、1-溴-F-庚烷(n-C₇F₁₅Br)和1-溴-F-己烷(n-C₆F₁₃Br)。还考虑使用具有非氟化的取代基的氟化合物, 诸如全氟辛基氯(n-C₇F₁₅Cl)、1,6-二氯-F-己烷(n-ClC₆F₁₂Cl)和1,4-二氯-F-己烷(n-ClC₄F₈Cl)。1,4-二溴-F-己烷和1,6-二溴-F-己烷被特别优选。

在优选的实施方案中, 较亲脂性的氟化合物占被公开的药物微弥散体的50% v/v。还有, 优选的亲脂的氟化合物具有足够低的蒸汽压以防止在贮存或输送期间通过蒸发而引起的大量液体损失。更具体地说, 具有在常压下沸点为高于约 37 °C 的亲脂性氟化合物被优选。

25 如以上所详述, 任何生理上可接受的氟化合物稀释剂只要它能够引发所要求的相分离均可适用特定的微弥散体中。一般说, 这意味氟化合物稀释



剂的亲脂性应低于组成热力学稳定的组合物的氟化合物的亲脂性。能够使用各种氟化合物作为稀释剂是特别有好处的因为它们可以根据生物相容性来选择以适应微弥散体的某些特性诸如平均粒径或连续相的粘度，或者它们可以根据非技术性约束因素如成本或可得性来选择。生物相容的（优选的 PFC 类）包括 F-萘烷、F-全氢化菲、F-辛烷、F-三丙胺、F-三丁胺、PFOB、F44E。

虽然作为稀释剂氟化合物的测定的亲脂性范围一般低于作为组成热力学稳定的组合物的氟化合物测定的亲脂性的范围，但是可以有某些重叠。例如，当使用高亲脂性氟化合物形成稳定的组合物时，具有某种程度亲脂性（但并不如高亲脂性氟化合物那么高）氟化合物可被用作稀释剂以引发相分离和产生理想的微弥散体。在另一制剂中可能使用具有某种程度亲脂性的氟化合物以组成热力学稳定的组合物和使用极端非亲脂性的氟化合物来生产微弥散体。甚至在一种情况中氟化合物被用作稀释剂，而在另一种情况中相同的氟化合物被用于形成热力学稳定的组合物，但是这两种微弥散体均属于本发明的范围内。

尽管如此，当就以上所讨论的亲脂化合物而言，摩尔折射度值和正己烷中的临界溶液（CSTH）可被用来指出哪些氟化合物是符合本发明的。当测定值与亲脂性氟化合物的测定值相比时这是特别真实的。被用来引发理想的相分离的氟化合物优选具有摩尔折射度值为大于约 38cm^3 和 CSTH 值为大于 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 。在特别优选的实施方案中，稀释剂氟化合物具有摩尔折射度值为大于约 45cm^3 和 CSTH 值为大于 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 。下面的表 2 列出在本发明中被用作稀释剂的氟化合物的摩尔折射度值。

25

30

表 2
较非亲脂性的氟化化合物的摩尔折射度值

氟化合物	估计的摩尔折射度 (R_m) (cm^3)
n-C ₈ F ₁₇ Br	50.210
n-C ₇ F ₁₅ Br	44.90
n-C ₆ F ₁₃ Br	39.59
C ₄ F ₉ CH=CHC ₄ F ₉	51.86
n-C ₈ F ₁₇ C ₂ H ₅	52.62
n-C ₈ F ₁₈	42.50
n-BrC ₈ F ₁₆ Br	57.92
n-ClC ₈ F ₁₆ Cl	53.50

在本发明中用作稀释剂的氟化合物包括双 (F-烷基) 例如
 5 C₂F₉CH=CHC₄F₉ (有时被称为 “ F-44E ”)、 异-C₃F₉CH=CHC₆F₁₃
 (“ F-i36E ”)、 C₆F₁₃CH=CHC₆F₁₃ (F-66E)； 环状氟化合物， 例如
 C10F18 (“ F-萘烷”， “全氟萘烷” 或 “ FDC ”)、 F-金刚硼 (“ FA ”)、
 F-甲基金刚烷 (“ FMA ”)、 F-1,3-二甲基金刚烷 (“ FDMA ”)、 F-
 二或三甲基双环[3,3,1] 壬烷 (“ 壬烷 ”)； 全氟化胺， 诸如， F-三丙胺
 10 (“ FTPA ”) 和 F-三丁胺 (“ FTBA ”)、 F-4-甲基辛基氢喹啉
 (“ FMOQ ”)、 F-N-甲基-癸基异氢喹啉 (“ FMIQ ”)、 F-N-甲基-
 癸基氢喹啉 (“ FHQ ”)、 F-N-环己基吡咯烷酮 (“ FCHP ”) 和 F-2-
 丁基四氢呋 (“ FD-75 ” 或 “ FC-77 ”)。

可被用作稀释剂的其他氟化合物包括溴化的氟化合物， 诸如 1-溴-17 氟-
 15 辛烷 (C₈F₁₇Br， 有时称为全氟辛基溴或 “ PFOB ”)、 1-溴-15 氟-庚烷
 (C₇F₁₅Br， 有时称为全氟辛基溴或 “ PFOB ”)、 1-溴-13 氟-己烷
 (C₆F₁₃Br， 有时称为全氟己基溴或 “ PFHB ”)。 其他溴化的氟化合物
 被公开在 Long 的美国专利 No 3975512 中。 还被考虑的氟化合物具有非氟
 的取代基， 诸如全氟辛基氯、 全氟辛基氢、 以及具有不同数目碳原子的类
 20 似物。

根据本发明被考虑的另外氟化合物包括全氟烷基化醚或聚醚， 诸如
 (CF₃)₂CFO(CF₂CF₂)₂OCF(CF₃)₂, (CF₃)₂CFO-(CF₂CF₂)₃OCF(CFRM101₃)₂,



(CF₃)₂CFO(CF₂CF₂)_xF(此处 x=1 ~ 6), (CF₃)₂CFO(CF₂CF₂)₂F, (C₆F₁₃)₂O。此外, 氟化合物/烃化合物包括, 例如, 具有通式为 C_nF_{2n+1}-C_{n'}F_{2n'+1}, C_nF_{2n+1}O-C_{n'}F_{2n'+1}, 或 C_nF_{2n+1}CH=CHC_{n'}F_{2n'+1}, 其中 n 和 n' 可以相同或不同并且为约 1 ~ 约 10 (条件是化合物在室温下为液体)。这样的化合物包括, 例如, C₈F₁₇C₂H₅ 和 C₆F₁₃CH=CHC₆H₁₃。适用于本发明的氟化合物的从广义上说还包括醚、硫酸酯、其他各种改性的混合的氟化合物/烃化合物和碳氟化合物。在优选的实施方案中, 稀释剂占公开的微弥散体的 50% v/v。还考虑氟碳化合物的混合物。在此未被列出的、但具有本公开中所述的性质的、其本身能导致形成微弥散体另外的氟碳化合物也被在考虑之列。

如先前所述, 某些具有较高蒸汽压和相应地具有低的沸点的氟碳化合物使其本身不适用范围作本发明中的稀释剂。特别是, 这样的挥发性化合物是不适用于肺部的局部液体供氧和施药的。它们包括 1-溴十三氟己烷 (C₆F₁₃Br) 和 F-2-丁基四氢呋喃 (“FC-75” 或 “RM101”)。更具体地说, 具有常压下沸点大于 37 °C 的亲脂的氟化合物是特别有利的。

作为本发明的一个重要方面是药物的肺部输送而言, 被选作稀释剂 (和稍低程度作为亲脂性氟碳化合物) 的氟碳化合物最好应具有以下几方面的功能特性: 临时用于肺表面, 输送氧, 清除肺内部的物质, 或膨胀肺的塌缩部分。氟化合物是生物相容性的并且大部分是适于进行杀菌处理的。例如, 它们能被热杀菌 (诸如高压蒸煮杀菌) 或辐射杀菌。此外, 也可考虑用超过滤法处理。

在正常的生理系统中表面活性剂起减少降低肺泡组织的表面张力的作用。发现肺表面活性剂是处在肺泡表面和水连续液中。一般说, 在没有肺表面活性剂时表面张力约为 70 达因/厘米, 而在肺表面活性剂存在时减少到 0 达因/厘米。氟化合物具有低表面张力值 (一般为 20 达因/厘米) 并具有溶解超大量的气体例如氧和二氧化碳的另外好处。全氟化合物是适用于此用途的, 并且溴化的氟化合物特别被优选。此外, 由本发明的氟化合物连续相而赋予的低的表面张力可以增加被掺入的药剂的生物有效性并由此增大其效果。

尽管在评估氟化合物和全氟化合物作为肺部输送载体或用于部分液体供氧时, 表面张力的降低是一个重要参数, 但是某些氟化合物的新而不可见的特性是它们能明显地分布在整个呼吸膜上的能力。像氟化合物能减少表面张力一样, 某些氟化合物能均匀和有效地分布在整个呼吸膜上的能力

可以增加生物有效性和从而摄入被掺入的药剂。

呼吸膜的总表面积非常大（成人为约 160 平方米）。于是，部分液体输氧用的有效的氟化合物和同时的药物输送应能用较少的体积覆盖肺表面。

一种给定的物质覆盖被测定表面区的能力能通过其铺展系数来表示。氟化合物的油包水铺展系数可由下面的方程式表示：

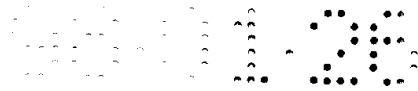
$$\text{方程式 2} \quad S(\text{油包水}) = \gamma w/a \cdot (\gamma w/o + \gamma o/a)$$

式中 $S(\text{油包水})$ 代表铺展系数； γ = 界面张力； w/a = 水 / 空气； w/o = 水 / 油；而 o/a = 油 / 空气。

如果氟化合物显示正分布系数的话，那么它将自发地分布在整个的呼吸膜表面。具有分布系数至少为一的氟化合物，例如全氟辛基溴，是特别被优选用于肺部给药的微弥散体的稀释剂。当然，必须强调的是，具有低系数的氟化合物可被用于配制本发明的微弥散体和用于包括肺部给药的有效的施药。除了增大被掺入药剂的生物有效性，肺表面的适当覆盖对贮存氧和二氧化碳转移以及润滑肺表面以进一步将肺创伤缩减至最少程度是有好处的。在这方面被用作稀释剂的氟化合物一般能促进气体交换。先前所列的亲脂性氟化合物也是一样的。因此，在优选的实施方案中，本发明的微弥散体将通过引入生理上可接受的气体而被富化。

除了在本发明中使用氟化合物外，微弥散体最好含有至少一种非氟化的共溶剂以促进在热力学稳定的药物组合物中掺入亲脂性药剂。这种共溶剂优选是与所选定的亲脂性药物完全相容混的并高达占热力学稳定的组合物的约 50% v/v。

本发明的示例性实施例包括选自醚、醇、烷基亚砷、水或它们的混合物的共溶剂。特别适用于本发明的共溶剂是短链醇（即，碳链长度 ≤ 4 个碳原子）或烷基亚砷诸如二甲基亚砷。在特别优选的实施方案中，此共溶剂是乙醇。水可被用于包含适当的亲脂性氟化合物和 / 或药物化合物的选定的实施方案中。如先前所讨论，在确定微弥散体是作为悬浮体（固体不连续相）还是作为乳液（一种被分散在另一种液体不连续相中的液体）而产生时，非氟化共溶剂的浓度是一重要因素。一般说，当在药物微弥散体中共溶剂的浓度不超过其溶度或相同时将形成悬浮体。在此情况下随着亲脂性药物化合物与稀释剂一起被迫出共溶剂仍留在氟化合物连续相中。反之，当在添加稀释剂后共溶剂的浓度超过其在药物微弥散体中的溶度时，不溶的体积将与药剂一起被迫入不连续相由此形成乳液。微弥散体的这种固有



的易改变形式的能力可根据预定的给药途径来确定是本发明的一个主要优点允许改变药物的输送形式和冲淡剂量。

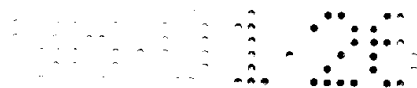
如前面讨论的，非氟化共溶剂的浓度在决定该微分散体是作为悬浮体（一种固体连续相）还是作为乳液（一种分散在另一种液体不连续相中的液体）生成是重要因素。一般悬浮体是当在药物微分散体中该共溶剂的浓度不超过在其中的溶解度时形成的。此时，由于亲脂的药物化合物通过与稀释剂的结合被逐出来，共溶剂保留在氟化合物连续相中。相反，当加进稀释剂后共溶剂浓度超过它在药物微分散体中的溶解度时，该不溶性的部分被迫与药剂一起进入不连续相，因而形成一种乳液。这种容易改变该微分散体形式的固有能
5 力，这取决于准备给药的方式，是本发明的一个主要优点，允许药物传递模式和计量体系的弱化。

如先前所讨论的，本发明的微弥散体还可包含一种或多种的添加剂，添加剂存在于不连续的药物相中、存在于氟化合物连续相中、或存在于这两相的界面处。在另外的添加剂中，一种或多种的氟化或非氟化的表面活性剂可存在于热力学稳定的组合物中。表面活性剂是含有亲水的“首基”和亲脂的“尾部”的两亲分子。通常表面活性剂在液-液或液-固界面形成降低界面张力的单分子层。这种界面张力的降低大大地减少了微弥散体的粗化和急剧地增加生存期。在被考虑用于本发明的表面活性剂是氟化或非氟化的磷脂，它们包括磷脂酰乙醇胺、磷脂酸和磷脂酰胆碱。适用于本发
15 明的其他乳化剂包括，但并不限于氟化或非氟化的糖脂、蛋黄卵磷脂、脂肪酸盐醚交联的磷脂和二酰基磷酸盐。

本发明的药物微弥散体是能输送可被掺混到热稳定的组合物中并通过添加氟化合物稀释剂而被迫入到不连续相中的任何理想的药剂。就此处所用的，所定义的术语意指可被施药给动物的任何治疗或诊断化合物或组合物。优选的药剂包括具有在乙醇中可溶性的非离子的亲水性药剂和亲脂性
25 药剂。最好，被掺混的药剂是亲脂性药剂。

优选的是，本发明的药物微弥散体包含少于约 10% w/v 的治疗或诊断剂，被掺入在本发明的微弥散体中的药剂的精确量取决于所选的药剂、所要求的剂量、和实际上被掺入在微弥散体中的药的形式。本领域熟练技术
30 人员知道，这种确定可以通过公知技术与本发明的教导相结合而作出。

被优选的药剂包括呼吸剂、抗菌素、抗病毒药、散瞳药、抗青光眼药、消炎药、抗组胺药、抗癌药、麻醉药、眼药、心血管药、活性物质、核酸、



基因物质、免疫活性剂、造影剂、免疫抑制剂、胃肠道药和它们的混合物。本发明的另一些示例性实施方案包含消炎药例如消炎剂诸如糖皮质激素（即，氢化可的松、强的松、强的松龙、地塞米松、倍他米松、二丙酸倍他米松、氟羟脱氧皮质甾醇、丙酮化合物、氟尼缩松），黄嘌呤（即，茶碱、咖啡因），化学治疗剂（即，环磷酰胺、环己亚硝脒、氮甲蝶呤、顺铂、taxane derivate）；抗菌素（即，氨基糖苷类、青霉素、头孢菌素、大环内酯、醌、四环素、氟霉素）；支气管扩张药诸如 B₂-兴奋剂（即，肾上腺素、异丙肾上腺素、salmeterol、舒喘宁、舒喘灵、间羟叔丁肾上腺素、formoterol）和表面活性剂。另外其他的示例性药剂包括 α/β 肾上腺素能阻断剂（即，NormodyneTM, TrandateTM），血管紧张素转移酶抑制剂（即，VasotecTM），抗心律失常药， β -阻断剂，钙阻塞剂，变力剂，血管扩张剂，后叶加压素，麻醉剂（即，吗啡）和眼药（即，多粘菌素 B，新霉素、短杆菌肽）。

最优选的药剂包括糖皮质激素、taxane derivate（即，TaxaneTM，TaxotereTM）和一般被输送药物的基本形式如盐衍生物（即，Gentamicin, Ciprofloxacin）。根据本发明，本领域的熟练技术人员知道，各种形式的这些化合物可被用来改进药物活性剂的治疗指数。

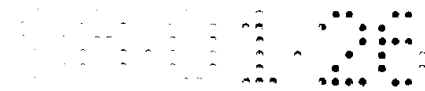
与上述所讨论的氟化合物一样，选择药剂和，特别是亲脂化合物不仅仅受它们能否被掺入到如本发明所述的理想的微弥散体中所限制。另外，各别药物相容性的某些指示可以从其所测定的亲脂性推导出。与本发明的氟化合物组分不同，测定与报导的药物的亲脂性通常是使用辛醇/水分配系数（Log Po/w）而得到的。在此体系中增加亲脂性相应地得到高的 Log Po/w 值。最好，在本发明中所掺入的药剂具有大于约 0.3 的 Log Po/w 值。更优选的是，药剂具有大于约 0.5 的 Log Po/w 值，并且最优选为具有大于约 2 的 Log Po/w 值。本领域的熟练技术人员知道，高于 0.5 的值指出化合物具有在水环境中有限的溶度。若干种符合本发明的示例性亲脂药物的辛醇/水分配系数被列于表 3 中。



表 3

各种药物的辛醇 / 水分配系数 ($\text{Log } P_{o/w}$)

药 物	$P_{o/w}$	$\text{Log } P_{o/w}$
葱 ¹	3.16×10^4	4.5
丁萘酮心安 ¹	2.51×10^2	2.4
甲腈咪胍 ¹	2.51	0.4
六亚甲基月桂酰胺 ¹	2.00×10^7	7.3
二甲胺基苯甲酸戊酯-O ¹	3.98×10^6	6.6
孕酮 ¹	7.9×10^3	3.9
睾丸素 ¹	2.00×10^3	3.3
可乐宁 ¹	25.1	1.4
己烯雌酚 ¹	1.26×10^5	5.1
氟米龙 ¹	1.26×10^2	2.1
parsol 1789 ¹	5.0×10^6	6.7
valeryl acyclovir ²	2.01	0.30 ^a
hexanoyl acyclovir ²	8.58	0.93 ^a
利多卡因 ³	2.88	0.46
丁哌卡因 ³	28.2	1.45
丁卡因 ³	79.4	1.90
氟烷 ⁴	2.00×10^2	2.30
氟苄青霉素 ⁴	11.5	1.06
去甲羟安定 ⁴	1.78×10^2	2.25
镇痛新 ⁵	150	2.18 ^a
硝基安定 ⁵	162	2.21 ^a
氟哌定醇 ⁵	485	2.69 ^a
安克痉 ⁵	678	2.8 ^A
安定 ⁵	970	2.99 ^a
异丙嗪 ⁵	1.27×10^3	3.10 ^a
苯海索 ⁵	1.47×10^3	3.17 ^a
氯丙嗪 ⁵	1.90×10^3	3.28 ^a
氯安定 ⁵	3.06×10^3	3.49 ^a
氯米帕明 ⁵	3.80×10^3	3.58 ^a



1 Tang-Liu,D.D.S., Richman, J. B. and Liu,S. S.,J. Ocul.
Pharmac.,1992, 8, 267.

2 Hughes, P.M..and Mitra, A.K.,J. Ocul. Pharmac.,1992, 8, 267.

3 Hagelucken,A.,Grunbaum,L.,Nurnberg,,B.,Harhammer,R.,
5 Biochem. Pharmac., 1994, 47, 1789.

4 Moriguchi, I.,Hirono,S.,Liu,O.,Nakagome,I.and Matsuchita,
Y., Charm.Bull.,1992, 40,127.

5 Yokogawa, K.,Nakashima,E.,Ishizaki, j.,Maeda,H.,Nagano,
T. and Ichimura, Res. 1990, 7, 691.

10 a 在 37 ℃ 辛醇/ph 7.4 等渗磷酸盐缓冲剂中。

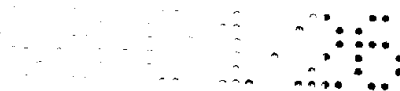
因为本发明的微弥散体是特别适用于各种不同的生理部位应用诸如
目、口、肺、直肠、皮下、肌肉内、腹腔、鼻、阴道、或耳等输送的治疗
或诊断化合物。因此，上列的药剂仅是示例性的而并不是限于这些药剂。

15 本发明的微弥散体所提供的另一珍贵的特性是能使用被掺入药物的游
离的基本形式而不是其较小效力的盐形式。即，在许多情况中已显示亲脂
性形式药物的效果是远大于非亲脂性形式药物即盐的效果。氟化合物微弥
散体的惰性使有可能掺入特别有效的基本形式的选定的药物。本领域熟练
技术人员知道，使用这此更有潜力形式的药物来增大被掺入药剂的生物有
效性和减少必须被输送的剂量。

20 本领域熟练技术人员还知道，这些制剂的合适的药量和施药时间可以根
据已有的资料来确定，无须进行实验。

注意，氟化合物微弥散体可以通过若干不同途径被发施，这应根据视治
疗的情况而定。例如，可以考虑鼻内或肺内施药（即，气管插管或肺导管）
来治疗呼吸或全身疾患。其例子包括通过肺部发施这些药物用 taxane 来治
25 疗肺癌或其它全身性癌。由于其低水溶性而在多乙氧基化蓖麻油和乙醇的
混合物中配制 paclitaxel（即，红豆杉醇）（ Bristol-Myyers Squibb ）以
用于静脉注射。除了表现出与输送载体本身有关的超敏性（即，支气管痉
挛和低血压）外，其他与 paclitaxel 有关的全身性毒性诸如心脏毒性和神
经毒性限制此种药物的潜在的用途

30 （ Arabic,S.G.,Christian,M.C.,Fisherman,J.S.,Cazenave,,A.,Sarosy,G.,Suff
eness, M.,Adams,J.,Canetta,R.,Cole,K.E.,and
Friedman,M.A.,J.Natl.Canc.Inst.Monogr,1993,№ 15,11 ）。通过肺内途径



输送氟化合物悬浮体形式的 paclitaxel 能通过避免使用生物活性的输送载体和通过在循环中减少所需的有效药物浓度而大大地提高药物的安全性。还考虑使用腹腔内、皮下和眼内施药。本发明的氟化合物微弥散体还可被用于通过口施药途径将治疗或诊断剂输送到胃肠道。一个被预期的例子是在治疗 *Helicobacter pylori* 感染中输送抗菌素到胃肠道皮膜。 *H.pylori* 已被

5 认明是引起胃溃疡和胃癌的原因。治疗 *H.pylori* 感染有效的抗菌素能以亚微粒大小的氟化合物悬浮体或盐形式被施药。

如先前所讨论的那样，本发明的微弥散体可以通过将亲脂性药剂掺入到由至少一种的亲脂药剂和至少一种的非氟化共溶剂组成的热力学稳定的组合物中来制备。根据随意地存在的添加剂例如表面活性剂的不同，所说的热力学稳定的组合物可以是或不是分子溶剂。在任何的情况下，一旦形成热力学稳定的组合物它可以与氟化合物稀释剂相混合。稀释剂的体积通常大于热力学稳定的组合物的体积。当混合物达到平衡时，由于整个体系亲脂性被降低而引发相分离，这引起亲脂药剂和可能的一部分共溶剂被迫入

10 到分散相，而形成微弥散体。

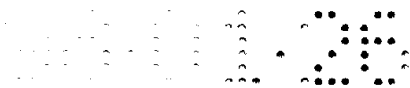
不连续相可以是反相乳液或悬浮体形式。在每一种情况中，本发明的基本均匀的微弥散体可以包含甚少量的具有平均粒径为十纳米的粒子。作为此处所使用的术语“颗粒”或“袜子”是指不管是液体或是固体的微弥散体的不连续相。在本发明中，这样小（优选具有小于 500nmr 平均粒径）

20 的、均匀分布的粒子，由于其相当大的表面积和相应的快速溶解时间而大大地增加了被掺入的药剂在生理的靶位置的生物有效性。反之，通过改变进行反应的微弥散体的各组分、反应条件、或时间，被掺入的粒子可成长变大到几微米。本领域熟练技术人员知道，可以用控制被掺入粒子的粒径来减弱或药物的输送而过到最佳的施药量。平均粒径优选为为小于约

25 $3\mu\text{m}$ ，更优选为小于 $1\mu\text{m}$ 。在许多优选的实施方案中，平均粒径可以小于几纳米，例如，2、3、4、5、7 或 10 纳米。

如先前所讨论的，本发明的反相乳液包含不连续的共溶剂相和全氟化合物的连续相。正如悬浮体的情况一样，本发明的反相乳液可以掺入氟化或非氟化的表面活性剂以促进稳定性。使用的表面活性剂的量一般为少于总体积的约 10% (w/v)。随着使用本技术领域已知的工艺将混合稀释剂与热力学稳定的组合物可以形成乳液。例如，本发明的反相乳液一般是通过用常规的均化作用诸如微液化作用、超声作用或加压均化作用乳化制剂来

30



制备。

本发明的反相乳液和悬浮体可以通过，例如，辐照或过滤来消毒。

5 本发明的高生物有效性的药物制剂可以预先杀菌包装的形式而被方便地供应给医生。更具体地说，所说的制剂可以作为稳定的、预成形的、已准备施药的微弥散体，或作为分离而待混合的各组分被供应。通常，当作为各组分被供应时，氟化合物将与热力学稳定的药组合物分开包装。然后在使用前的任何时间通过在一容器中简单地混合各组分来形成微弥散体。

在一优选的实施方案中，本发明可作一组设备被提供，所说的一组设备包括：

10 第一容器，其中装有包含在单一连续相中的第一种亲脂液体碳氟化合物和药剂的第一种组合物；和

15 第二容器，其中装有与所说的第一种液体相溶混的第二种液体，所说的第二种液体是比第一种液体较少亲脂性的，以致当所说的第一种组合物与所说的第二种液体相混合时所说的药剂发生相分离而形成的微弥散的不连续相。

下面非限制性的本发明的各种示例性的实施方案说明用于其制剂的方法和特性。为了清楚地说明下面示例性的实施方案起见，本发明的热力学稳定的组合物被称为“组合物 1”。为了说明本发明的优点及其广泛的应用，使用若干种亲脂性药剂来形成上述的药物悬浮体。对每一种生成

20 的药物微弥散体进行粒径分布测定。

实施例 1

制备在氟化合物中的强的松悬浮体

制备三毫升下面的氟化合物的连续悬浮体：

组合物 1：

25 0.38%，w/v，强的松（Sigma, Chemical Co.）被溶于由 1,4-二溴-F-丁烷（50%，v/v; Exflour, Austin, TX）和 NF 级乙醇（50%，v/v; Spectrum Chemical Co）组成的溶液中。

氟化合物稀释剂：

全氟辛基溴（Atochem, France）。

30 用注射器将一部分（60 μ L）组合物 1 注射到含在 12 \times 100mm 试管中的全氟辛基溴（PFOB; 3mL）试样中。盖上试管并通过倒转试管对内容物进行轻度混合。得到在碳氟化合物悬浮体中的乳白色亚微级大小的药



物。使用在 Nicomp 270 光相关光谱仪 (Pacific Scientific) 上的光相关光谱 (PCS) 测定弥散体的粒径分布。生成的药物弥散体具有平均粒径为 60 42nm 。

实施例 2

5 制备在氟化合物中的 Paclitaxel 悬浮体

制备三毫升下面的氟化合物连续的悬浮体:

组合物 1:

0.40%, w/v, (Sigma, Chemical Co.) 被溶于由 1,4-溴-F-丁醇 (50%, v/v; Exflur, Austin, TX) 和 NF 级乙醇 (50%, v/v; Spectrum Chemical Co) 组成的溶液中。

氟化合物稀释剂:

全氟辛基溴 (Atochem, France) 。

15 用注射器将一部分 (60 μ L) 组合物 1 注射到被含在 12 \times 100mm 试管中的全氟辛基溴 (PFOB; 3mL) 试样中。盖上试管并通过倒转试管对内容物进行轻度混合。得到在碳氟化合物悬浮体中的乳白色亚微级大小的药物。使用在 Nicomp 270 光相关光谱仪 (Pacific Scientific) 上的光相关光谱 (PCS) 测定弥散体的粒径分布。生成的药物弥散体具有平均粒径为 50 \pm 32nm 。

实施例 3

20 制备在氟化合物中的醋酸泼尼松悬浮体

制备三毫升下面的氟化合物的连续悬浮体:

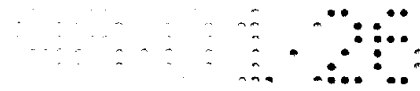
组合物 1:

0.38%, w/v, 醋酸泼尼松 (Sigma, Chemical Co.) 被溶于由 1,4-溴-F-丁醇 (80%, v/v; Exflur, Austin, TX) 和 NF 级乙醇 (20%, v/v; Spectrum Chemical Co) 组成的溶液中。

氟化合物稀释剂:

全氟辛基溴 (Atochem, France) 。

30 用注射器将一部分 (60 μ L) 组合物 1 注射到被含在 12 \times 100mm 试管中的全氟辛基溴 (PFOB; 3mL) 试样中。盖上试管并通过倒转试管对内容物进行轻度混合。得到在碳氟化合物悬浮体中的乳白色亚微级大小的药物。使用在 Nicomp 270 光相关光谱仪 (Pacific Scientific) 上的光相关光谱 (PCS) 测定弥散体的粒径分布。生成的药物弥散体具有平均粒径为



57±32nm .

实施例 4

制备在氟化合物中的安定悬浮体

制备三毫升下面的氟化合物的连续悬浮体:

5 组合物 1:

0.38%, w/v, 安定 (Sigma, Chemical Co.) 被溶于由 1,4-溴-F-丁醇 (90%, v/v; Exflour, Austin, TX) 和 NF 级乙醇 (10%, v/v; Spectrum Chemical Co) 组成的溶液中。

氟化合物稀释剂:

10 全氟辛基溴 (Atochem, France)。

用注射器将一部分 (180μL) 组合物 1 注射到被含在 12 × 100mm 试管中的全氟辛基溴 (PFOB; 3mL) 试样中。盖上试管并通过倒转试管对内容物进行轻度混合。得到在碳氟化合物悬浮体中的乳白色亚微级大小的药物。使用在 Nicomp 270 光相关光谱仪 (Pacific Scientific) 上的光相关光谱 (PCS) 测定弥散体的粒径分布。生成的药物弥散体具有平均粒径为 15 65±28nm .

前面的各实施例说明本发明对各种亲脂性药剂的可再演性和可使用性。重要的是必须指出, 在上述的每一实施例中在没有强烈混合和不使用复杂的加工设备的条件下形成基本均匀和各向同性的微弥散体。而且, 粒径分布的一致性与悬浮体的均匀性均优于使用添加干粉末到连续相的常规方法。此外, 粒径非常微小而使有可能快速地溶解在靶位置的含水环境中。

还进行了另外的研究以确定共溶剂的浓度对粒径的影响。

实施例 5

乙醇浓度对粒径的影响

25 制备一系列的强的松在 PFOB 中的悬浮体以评估乙醇浓度对粒径分布的影响。试样制备与粒径分析如实施例 1 中所述, 而与组合物 1 的差别仅在于 1,4-溴-F-丁醇与乙醇的相对浓度方面。溶液浓度与粒径分布的结果被示于下面的表 4 中。

30



表 4

乙醇浓度对药物平均粒径的影响

在溶液 1 中的乙醇浓度, % v/v	强的松的组合 1 中的浓度 (%w/v)	被注入到 PFOB 物 1 中的组合 1 的微升数 (3mL)	平均粒径 (nm)	标准偏差 (nm)
10	0.17	130	60	35
20	0.22	108	50	25
50	0.38	60	60	42
70	0.49	46	300	950

对在组合物 1 中高达 50% , v / v, 的乙醇浓度来说, 最终弥散体中强的松的粒径分布没有重大的差别。就用 70% , v / v 的乙醇的含药物溶液来说, 观察到平均粒径的重大增加。

尽管不希望受到某种操作理论的限制, 但是据信所观察到的结果可以作下面的解释。一旦在超饱和的溶液中形成, 它们由于粘连而继续生长使溶质的浓度降低。因此, 在成核过程与晶体成长之间出现竞争并且更快的成核过程导致出现更小的粒子。在含有较少量乙醇的溶液中的强的松浓度是更接近其在亲脂性碳氟化合物中的浓度, 以致使组合物 1 与氟化合物稀释剂相混合, 含药物的溶液不得不很快扩散以达到超饱和。结果, 当与含高浓度乙醇的溶液相比时成核速率更快而粒径变得更小。通过使亲脂性药剂在热力学稳定的组合物中的深度接近其溶度限, 它应有可能进一步减少平均粒径和增加生物有效性。在任何情况下上述的例子说明能够控制所产生的粒子的尺寸以优化被掺入的药物的效力。

进行下面的研究以说明不同的共溶剂与本发明的教导是相符合的。

实施例 6

在制备强的松在氟化合物中的悬浮体中使用作为共溶剂的二甲基亚砜
制备三毫升下面的氟化合物的连续悬浮体:

组合物 1:

0.38%, w/v, 强的松 (Sigma, Chemical Co.) 被溶于由 1,4-溴-F-丁醇 (75%, v/v; Exfluror, Austin, TX) 和 NF 级乙醇 (20%, v/v; Spectrum Chemical Co) 和二甲基亚砜 (5%, v/v; Aldrich Chemical Co.) 组成的溶液中。



氟化合物稀释剂:

全氟辛基溴 (Atochem, France)。

5 用注射器将一部分 (60 μ L) 组合物 1 注射到被含在 12 \times 100mm 试管中的全氟辛基溴 (PFOB; 3mL) 试样中。盖上试管并通过倒转试管对内容物进行轻度混合。得到在碳氟化合物悬浮体中的乳白色亚微级大小的药物。使用在 Nicomp 270 光相关光谱仪 (Pacific Scientific) 上的光相关光谱 (PCS) 测定弥散体的粒径分布。生成的药物弥散体具有平均粒径为 41 \pm 38nm。

10 此实验说明, 根据此处的教导, 不同的共溶剂或它们的混合物可被用来生产亚微级粒子的高生物有效性微弥散体。同样下面所述的实验也说明能够使用不同的全氟化合物稀释剂。

实施例 7

制备在各种氟化合物稀释剂中的强的松微弥散体

15 用注射器将一部分 (60 μ L) 根据实施例 1 制备的组合物 1 注射到被含在 12 \times 100mm 试管中的不同的氟化合物稀释剂 (3mL) 中。盖上试管并通过倒转试管对内容物进行轻度混合。得到在碳氟化合物悬浮体中的乳白色亚微级大小的药物。使用在 Nicomp 270 光相关光谱仪 (Pacific Scientific) 上的光相关光谱 (PCS) 测定弥散体的粒径分布。全部被试的氟化合物输送载体均产生亚微级尺寸的氟化合物连续的悬浮体。结果被
20 概括于下表中。

表 5

在不同氟化合物稀释剂中强的松悬浮体的粒径

碳氟化物	平均粒径 (nm)	标准偏差 (nm)
n-C ₆ F ₁₃ Br	5 1	2 6
n-C ₇ F ₁₅ Br	5 0	2 6
n-C ₈ F ₁₇ C ₂ H ₅	7 1	6 7
n-C ₈ F ₁₇ Br	6 0	4 2

25 可以从上表中看出, 本发明的有效的悬浮体可以使用各种氟化合物稀释剂来形成。作为这样不同的稀释剂可以根据技术与非技术的准则例如输送气体的能力、粘度和成本来选择。这使制剂能易适合于适应不同的情况。



除了在上述的实施例中所讨论的悬浮体外，微弥散体还可像下面提供的实施例那样形成乳液。

实施例 8a

制备无表面活性剂的含强的松乳液

5 制备三毫升下面的含亚微级大小的氟化化合物的连续乳液：

组合物 1：

0.49%，w/v，强的松（Sigma, Chemical Co.）被溶于由 1,4-溴-F-丁醇（70%，v/v；Exflour, Austin, TX）和 NF 级乙醇（30%，v/v；Spectrum Chemical Co）组成的溶液中。

10 用注射器将一部分（60 μ L）的组合物 1 注射到被含在 12 × 100mm 试管中的不同的氟化合物稀释剂（3mL）中。盖上试管并在超声发生器浴（Branson Model 3200）中浸没 5 秒钟以得到在氟化合物连续的介质中的乳状弥散体。使用在 Nicomp 270 光相关光谱仪（Pacific Scientific）上的光相关光谱（PCS）测定弥散体的粒径分布。全部被试的氟化合物输送载体均产生亚微级尺寸的氟化合物连续的悬浮体。结果被概括于下表 6 中。

表 6

氟化合物连续的药物乳液的平均粒径

氟化合物	平均粒径 (nm)	标准偏差 (nm)
F-萘烷	88	243
n-C ₈ F ₁₈	52	34
F-三丁胺	71	315

20 此数据显示，纳米级液粒可以使用此处所公开的方法方便地形成。本领域的熟练技术人员知道，这样的乳液会大大地降低被掺入药剂的生物有效性。重要的是必须指出，尽管乳液是不用表面活性剂形成的，但是就包括许多氟化或非氟化的表面活性剂而言可以得类似的结果。

实施例 8b

在制备无表面活性剂的药物连续的乳液中使用二甲基亚砜

25 制备三毫升下面的亚微级大小的氟化化合物的连续乳液：

组合物 1：

2.4%，w/v，强的松（Sigma, Chemical Co.）被溶于由二甲基亚砜（50%，



v/v; Aldrich Chemical Co.) 和 NF 级乙醇 (50%, v/v; Spectrum Chemical Co) 组成的溶液中。

5 用注射器将一部分 (30 μ L) 的组合物 1 注射到被含在 12 \times 100mm 试管中的不同的氟化合物输送载体 (3mL) 中。盖上试管并在超声发生器浴 (Branson Model 3200) 中浸没 5 秒钟。得到在氟化合物连续的介质中的乳状乳液。使用在 Nicomp 270 光相关光谱仪 (Pacific Scientific) 上的光相关光谱 (PCS) 测定弥散体的粒径分布。结果被概括于下表 7 中。

表 7

氟化合物连续乳液的平均粒径

氟化合物	平均粒径 (nm)	标准偏差 (nm)
n-C ₈ F ₁₇ C ₂ H ₅	169	243
n-C ₈ F ₁₇ Br	178	136
C ₄ F ₉ CH=CHC ₄	85	250

F₉

10

作为悬浮液而言, 实施例 8_a 与 8_b 的数据显示, 各组分的不同的结合可被用来有效地形成本发明的乳液。由于在氟化合物与含药物的共溶剂之间的低的界面张力, 因此在不使用表面活性剂的情况下形成相当稳定的液-液弥散体 (即, 反相乳液) 是可能的。

15

实施例 9

制备在氟化合物中的亚微级大小的 Ciprofloxacin 悬浮体

制备三毫升下面的亚微级大小的氟化合物的连续的悬浮体:

组合物 1:

20 0.3 5 %, w/v, Ciprofloxacin-HCl (Miles, Inc.) 在 100mg Na₂CO₃ (NF 级, Spectrum Chemical) 存在下被溶于由 1,4-溴-F-丁烷 (50%, v/v; Exfluor, Austin, TX) 和 NF 级乙醇 (50%, v/v; Spectrum Chemical Co) 组成的溶液中。

氟化合物稀释剂:

全氟辛基溴 (Atochem, France) 。

25

用注射器将一部分 (90 μ L) 组合物 1 注射到被含在 12 \times 100mm 试管中的全氟辛基溴 (PFOB; 3 mL) 试样中。盖上试管并通过倒转试管对内



容物进行轻度混合。得到在碳氟化合物悬浮体中的乳白色亚微级大小的药物。使用在 Nicomp 270 光相关光谱仪 (Pacific Scientific) 上的光相关光谱 (PCS) 测定弥散体的粒径分布。生成的药物弥散体具有平均粒径为 $55\pm 47\text{nm}$ 。

- 5 此实施例进一步显示本发明能形成含有各种药剂的高生物有效性的药物微弥散体。

实施例 10

亚微级大小的抗菌素 (Ciproxacin) 悬浮体的在活体外的效果

10 使用本技术领域中的技术标准评估在实施例 9 中制备的 Ciproxacin) 悬浮体的效果。对每一种被评估的试样进行模拟的肺部细菌感染, 将 E.coli 悬浮液培养物保持在具有单层正常人体支气管 / 气管上皮细胞的培养皿 (well) 中。试验的程序如下:

- a). 准备单层正常人肺上皮细胞。
 - b). 添加 $60\mu\text{L}$ E.coli 培养物到 96-培养皿板上具有单层正常人肺上皮细胞 15 的培养皿 (well) 中。
 - c). 在 37_1C 培养一小时, 然后添加 $100\mu\text{L}$ Ciproxacin / PFOB 悬浮液或对照溶液到每一培养皿中, 皿中有总量为 1mL 培养介质。在 37_1C 培养隔夜。
 - d). 抽出培养过的混合物并有 LB 介质稀释 (2 : 1) 。
 - 20 e). 取 $20\mu\text{L}$ 稀释的混合物并涂覆在 LB 板上供 E.coli 滴定用。
 - f). 根据初始滴定度配成不同的稀释度以便测定在每一皿中的正确的滴定度。对每一次处理进行双组试验。
 - g). E.coli 滴定度是通过生长在每块板上的菌落数彻乘以每块被测试板的稀释因素而计算得到的。
 - 25 h). 在显微镜下通过细胞形状、寿命和密度评估细胞毒性的级别。
- 结果被示于下面的表 8 中:



表 8
在全氟辛基溴中 Ciprofloxacin 悬浮液的抗菌效果与有关的人肺上皮细
胞毒性

培养皿 No	Ciprofloxacin 浓度 (mg/ mL) / 试样	有关的细胞毒性 *	E.coli 滴定度 (菌落数/ mL)
1	0.03/溶液	0.1	10
2	0.06/溶液	0.1	0
3	0.01/溶液	0.1	0
4	0.05/盐水	0.1	0
5	0.1/盐水	1	0
6	0/负对照物 (没有添加 E.coli)	未添加上皮细胞	60
7	0.6/盐水	0.1	0
8	0/盐水	5	7.04×10^7
9	0/PFOB	3 ~ 4	1.82×10^7
10	0/1,4-溴-F-丁烷	3	9.7×10^6
11	0/在 PFOB 中的 1%, v/v,1,4-二溴-F-丁烷	3 ~ 4	1.25×10^7
12	0/未添加溶液	5	6.28×10^7

*较高的值指示较高的毒性。

本领域的熟练技术人员知道，上述数据表明：

1). 所有的 Ciprofloxacin 在 PFOB 中的悬浮液说明，它们具有与其相应的正对照物即溶解在盐水或缓冲剂中相等的抗菌能力。

2). 观察到抗菌性的剂量响应。

3). 负对照物，即，对 E.coli 悬浮液培养物用盐水和载体单独处理或均未处理的，显示出不能抑制细菌生长。

4). 用 PFOB，二溴-F-丁烷，和在 PFOB 中的 1,4-二溴-F-丁烷处理的对照物表明，未显示出增加的细菌生长或稍为减少的细菌生长。

5). 被试的制剂对上皮细胞没有施加大的毒性。



因此，上述数据表明，根据本发明制备的基本均匀的微弥散体对被掺入的药剂之效果没有负面影响。另外，该实施例清楚地说明微弥散体本身的安全性与作用。本领域的熟练技术人员知道，这样的结果强有力地表明这些药物微弥散体在体内将发挥相同的抗菌作用。

5. 本领域的熟练技术人员还知道，在不背离本发明的精神和主要特性的前提下本发明可以以其他特定形式来实施。就此而言，本发明的上述的说明书仅公开了其示例性的实施方案，当然，在本发明精神的范围内预期能对本发明作出各种改型。因此，本发明并不限于此处所详述的特定的实施方案。更确切地说，本发明的范围应根据权利要求书来确定。