

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02819794.1

A61K 9/10 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 47/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年5月3日

[11] 授权公告号 CN 1254233C

[22] 申请日 2002.8.1 [21] 申请号 02819794.1

[30] 优先权

[32] 2001.8.6 [33] GB [31] 0119081.8

[32] 2002.5.30 [33] GB [31] 0212463.4

[86] 国际申请 PCT/GB2002/003583 2002.8.1

[87] 国际公布 WO2003/013472 英 2003.2.20

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.6

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 P·M·C·赫德贝里

T·U·斯坎策

L·C·冯科尔斯万特

A·E·扎克里松

P·L·林德福尔斯 U·奥尔松

审查员 李风云

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 顾晋伟 孟凡宏

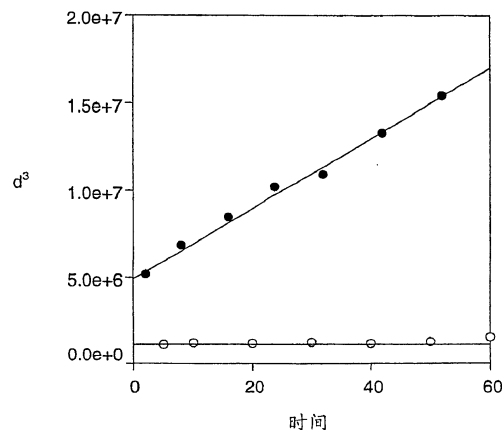
权利要求书 3 页 说明书 22 页 附图 1 页

## [54] 发明名称

含有水不溶性的稳定纳米颗粒和赋形剂如中链甘油三酯(MCT)的水性分散体

## [57] 摘要

一种在水性介质中制备固体颗粒的稳定分散体的方法,包括将(a)包含一种基本上水不溶性的物质、一种与水混溶的有机溶剂和一种抑制剂的第一溶液与(b)包含水和,任选的一种稳定剂的水相组合,从而沉降出包含抑制剂和基本上水不溶性物质的固体颗粒;任选地,移除与水混溶的有机溶剂;其中,抑制剂为如本说明书中所定义的非聚合物疏水性有机化合物。本方法提供了一种在水性介质中的固体颗粒分散体,其中的颗粒表现出减低的或基本上没有由奥斯特瓦尔德熟化所引起的颗粒生长。



1. 一种在水性介质中制备对奥斯特瓦尔德熟化稳定的固体颗粒的分散体的方法，包括：

- 5 将 (a) 包含一种 25℃ 下在水中的溶解度低于 0.5mg/ml 的药理学活性物质、一种与水混溶的有机溶剂和一种抑制剂的第一溶液与 (b) 包含水和，任选的一种稳定剂的水相组合，从而沉降出包含抑制剂和所述药理学活性物质的固体颗粒；任选地，移除与水混溶的有机溶剂；

其中：

- 10 (i) 抑制剂为一种非聚合物疏水性有机化合物；  
(ii) 抑制剂在水中的溶解性比所述药理学活性物质低；  
(iii) 抑制剂不是磷脂；和  
(iv) 抑制剂选自下列中的一种或几种：脂肪酸的单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯； $C_{2-10}$  二醇的脂肪酸单酯或二酯；链烷醇或环烷醇的脂肪酸酯；蜡；长链脂肪族醇；和氢化植物油。
- 15

2. 根据权利要求 1 的方法，其中的抑制剂为甘油三酯的混合物，其可以通过酯化甘油和中链脂肪酸混合物得到。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中的抑制剂为含有含 8~12 个碳原子的酰基的甘油三酯的混合物。

- 20 4. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法，其中的抑制剂还含有选自含有 6 个或 6 个以上碳原子的长链脂肪族醇的共抑制剂。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法，其中，抑制剂与 25℃ 下在水中的溶解度低于 0.5mg/ml 的药理学活性物质的混溶性足以使相互作用参数  $x$  低于 2.5。

- 25 6. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法，其中的水相中含有一种稳定剂。

7. 根据权利要求 6 的方法，其中的稳定剂含有一种聚合物分散剂和一种表面活性剂。

- 30 8. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法，其中固体颗粒的平均粒径低于  $1\mu\text{m}$ 。

9. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法，还包含从分散体中分离出固

体颗粒的步骤。

10. 一种通过根据权利要求 1-3 中任一项的方法所制备的含有连续水相的水性分散体，其中水相中分散的对奥斯特瓦尔德熟化稳定的固体颗粒含有一种抑制剂和一种 25℃下在水中的溶解度低于 0.5mg/ml 的药学  
5 活性物质，其中：

- (i) 抑制剂为一种非聚合物疏水性有机化合物；
- (ii) 抑制剂在水中的溶解性比所述药理学活性物质低；
- (iii) 抑制剂不是磷脂，和
- (iv) 抑制剂选自下列中的一种或几种：脂肪酸的单甘油酯、二甘油酯  
10 或三甘油酯；C<sub>2-10</sub> 二醇的脂肪酸单酯或二酯；链烷醇或环烷醇的脂肪酸酯；蜡；长链脂肪族醇；和氢化植物油。

11. 一种通过权利要求 1~9 中任一项的方法所制备的固体颗粒，含有抑制剂和 25℃下在水中的溶解度低于 0.5mg/ml 的药理学活性物质，所述抑制剂选自下列中的一种或几种：脂肪酸的单甘油酯、二甘油酯或三甘  
15 油酯；C<sub>2-10</sub> 二醇的脂肪酸单酯或二酯；链烷醇或环烷醇的脂肪酸酯；蜡；长链脂肪族醇；和氢化植物油。

12. 根据权利要求 11 的固体颗粒，用作药剂。

13. 一种药物组合物，包含根据权利要求 11 的固体颗粒与一种医药上可接受的载体或稀释剂。

20 14. 一种抑制基本上水不溶性的固体颗粒在水性介质中的分散体的奥斯特瓦尔德熟化的方法，包括：

将 (a) 包含一种 25℃下在水中的溶解度低于 0.5mg/ml 的药理学活性物质、一种与水混溶的有机溶剂和一种抑制剂的第一溶液与 (b) 包含水和，任选的一种稳定剂的水相组合，从而沉降出包含抑制剂和所述药  
25 理学活性物质的固体颗粒，形成一种基本上水不溶性的固体颗粒在水性介质中的分散体；任选地，从分散体中移除与水混溶的有机溶剂；

其中：

- (i) 抑制剂为一种非聚合物疏水性有机化合物；
- (ii) 抑制剂在水中的溶解性比所述药理学活性物质低；
- 30 (iii) 抑制剂不是磷脂，和
- (iv) 抑制剂选自下列中的一种或几种：脂肪酸的单甘油酯、二甘油酯

或三甘油酯； $C_{2-10}$  二醇的脂肪酸单酯或二酯；链烷醇或环烷醇的脂肪酸酯；蜡；长链脂肪族醇；和氢化植物油。

15. 一种抑制剂用于防止或抑制基本上水不溶性的固体颗粒在水性介质中的分散体的奥斯特瓦尔德熟化的用途，其中：

- 5 (i) 抑制剂为一种非聚合物疏水性有机化合物；
- (ii) 抑制剂在水中的溶解性比 25℃下在水中的溶解度低于 0.5mg/ml 的药理学活性物质低；
- (iii) 抑制剂不是磷脂，和
- (iv) 抑制剂选自下列中的一种或几种：脂肪酸的单甘油酯、二甘油酯
- 10 或三甘油酯； $C_{2-10}$  二醇的脂肪酸单酯或二酯；链烷醇或环烷醇的脂肪酸酯；蜡；长链脂肪族醇；和氢化植物油。

16. 权利要求 1-15 中的任一项，其中所述药理学活性物质 25℃下在水中的溶解度低于 0.1mg/ml。

15 17. 权利要求 1-15 中的任一项，其中所述药理学活性物质 25℃下在水中的溶解度低于 0.05mg/ml。

含有水不溶性的稳定纳米颗粒和赋形剂如  
中链甘油三酯 (MCT) 的水性分散体

5 本发明涉及一种在水性介质中制备稳定的颗粒、尤其是亚微米颗粒的分散体的方法，以及一种液体介质中的稳定的颗粒分散体，更特别地，本发明涉及一种在水性介质中制备含有基本不溶于水的药理学活性化合物的颗粒分散体的方法，这些颗粒的粒径在水性介质中储存时基本上不增大，尤其是涉及水性颗粒分散体，该分散体基本上不存在由奥斯特瓦尔德熟化  
10 所引起的颗粒生长现象。

在许多不同的应用领域中，如涂料、油墨、农药分散体和其他农用化学品、生物杀伤剂分散体以及具有药理活性的化合物的分散体中，都需要将固体物质分散在液体介质中。在制药领域，许多具有药理活性的化合物的水溶解性非常低，当将这样的化合物施药给病人时，其生物利用率将会  
15 很低。这些化合物的生物利用率可以通过降低其粒径来得以提高，尤其是当降低至亚微米时，因为这样会提高溶解率，进而提高化合物的吸收。

作为水性悬浮液，尤其是具有亚微米粒径的悬浮液的具有药理活性的化合物制剂能够使这些化合物通过静脉注射进行施药，从而可以提供另一种相比于口服施药来说具有提高生物利用率的施药途径。

20 然而，通常情况下，如果介质中分散的颗粒的粒径范围较大，那么这些介质中的颗粒的溶解速率就会各不相同。不同的溶解速率导致粒径较小的颗粒相对于粒径较大的颗粒来说在热力学上显得不稳定，从而使粒径较小的颗粒发生反粗。这种效应的结果就是溶解在介质中的粒径较小的颗粒会沉积在粒径较大的颗粒上，从而引起粒径增大。有一种这样的颗粒生长的  
25 机理被称为奥斯特瓦尔德熟化 (OSTWALD, Z Phys.Chem.(34), 1900, 495-503)。

分散体中颗粒的生长可能导致在储存期间，由于颗粒从分散体中沉降出来而引起分散体的稳定性下降。特别重要的是，具有药理活性的化合物的分散体中的粒径必须保持恒定，因为粒径的变化可能影响生物利用率，  
30 从而影响药物化合物的效力。此外，如果分散体需要用于静脉注射施药，分散体中颗粒的生长可能使分散体不再适合于施药，可能会导致反作用或

危险的副作用。

理论上来说，如果分散体中所有颗粒的粒径均相同，则由奥斯特瓦尔德熟化所引起的颗粒生长就可以被消除。但是，在实际生产中，粒径不可能完全一致，而即使微小的粒径差异都可能引起颗粒生长。

5 可以通过机械粉碎，例如研磨来制备固体物质的水性悬浮液。美国专利 5, 145, 648 描述了在水性介质中湿研磨微溶化合物悬浮液的方法。但是，物质的机械粉碎，例如研磨，通常使粒径的分布范围很大。此外，对非晶态起始物质而言，机械粉碎在减小粒径方面效率很低。

10 美国专利 4, 826, 689 中描述了一种，在受控的温度条件和浸渍速率下，通过将一种水性沉降液体浸渍到一种固体在有机液体的溶液中来制备具有均匀粒径的固体颗粒的方法，从而控制粒径的大小。美国专利 4, 997, 454 中描述了一种类似的方法，其中的沉降液体为非水性的。但是，当颗粒在沉降介质中有很小但确定的溶解度时，当颗粒沉降之后，就可以观察到颗粒生长。利用这些方法来保持特定粒径就要求，一旦颗粒发生沉降之  
15 后，就将其分离出来，从而尽可能减小颗粒生长。所以，使用这些方法所制备的颗粒不能够在液体介质中作为分散体储存。此外，对于一些物质来说，奥斯特瓦尔德熟化速率非常大，以至于无法从悬浮液中分离出小颗粒（尤其是纳米级颗粒）。

20 W.J.Higuchi 和 J.Misra(J.Pharm.Sci.,51(1962)459)描述了一种通过将一种疏水性化合物（如十六烷）加入到乳液的油相中，来抑制水包油乳液中油滴生长的方法。美国专利 6, 074, 986 (WO95/07614) 描述了一种通过将一种分子量最高 10, 000 的聚合物加入到水包油乳液的分散油相中来抑制奥斯特瓦尔德熟化的方法。Welin-Berger 等人 (Int. Jour. Of Pharmaceutics 200(2000)pp249~260) 描述了一种通过将一种疏水性化合物  
25 加入到水包油乳液的油相中，来抑制乳液中油滴的奥斯特瓦尔德熟化的方法。在这后面的三篇文献中，加入到油相中的物质在油相中溶解，形成一种油相分散在水性连续介质中的单一均相分散体。

欧洲专利 589838 描述了一种加入聚合物稳定剂来稳定水包油乳液的方法，其中的分散相是一种溶解在疏水溶剂中的疏水杀虫剂。

30 美国专利 4, 348, 385 描述了一种在有机溶剂中的固体杀虫剂分散体，其中加入了一种离子分散剂来控制奥斯特瓦尔德熟化。

WO 99/04766 描述了一种通过形成水包油乳液来制备多孔纳米胶囊的方法，其中，分散油相含有一种设计用以形成纳米胶囊外壳的物质、一种有机溶剂和，任选地一种活性组分。当形成一种稳定的乳液之后，萃取出溶剂，形成一种纳米胶囊分散体。

5 美国专利 5, 100, 591 描述了一种通过将物质和磷脂共沉降在一种水性介质中，制备出一种包含水不溶性物质和磷脂的复合体的颗粒的方法。通常情况下，磷脂与物质的摩尔比为 1: 1，以确保形成复合体。

美国专利 4, 610, 868 描述了一种脂类基体载体，其中，物质颗粒被分散在脂类基体中。脂类基体载体的主相包含一种如磷脂的疏水脂类物质。

我们惊奇地发现，在无需水不混溶溶剂或形成乳液的情况下，利用沉降法可以在水性介质中制备出稳定的固体颗粒分散体。根据本发明所制备的分散体在由奥斯特瓦尔德熟化引起沉降之后，表现出很低的或不表现出颗粒生长。

15 根据本发明的第一个方面，本发明提供了一种在水性介质中制备固体颗粒的稳定分散体的方法，包括：

将 (a) 包含一种基本上水不溶性的物质、一种与水混溶的有机溶剂和一种抑制剂的第一溶液与 (b) 包含水和，任选的一种稳定剂的水相组合，从而沉降出包含抑制剂和基本上水不溶性物质的固体颗粒；任选地，

20 移除与水混溶的有机溶剂；

其中：

(i) 抑制剂为一种基本上不溶于水的非聚合物疏水性有机化合物；

(ii) 抑制剂在水中的溶解性比基本上水不溶性的物质低；和

(iii) 抑制剂不是磷脂。

25 根据本发明的方法能够在高浓度下制备出非常小的颗粒的稳定分散体，尤其是纳米级颗粒，而无需迅速地从液体介质中分离出颗粒（颗粒已经在液体介质中沉降）以防止颗粒生长。

根据本发明的分散体是稳定的，这意味着分散体中的固体颗粒表现出减低的或基本上没有由奥斯特瓦尔德熟化所引起的颗粒生长。术语“减低的颗粒生长”表示由奥斯特瓦尔德熟化所引起的颗粒生长速率相比与未用  
30 抑制剂制备的颗粒而言有所降低。术语“基本上没有颗粒生长”表示，在

本发明方法中，当沉降至水相中后，在 20℃下，经过 1 小时后，水性介质中颗粒的平均粒径增大不高于 10%（更优选地，不高于 5%）。优选地，颗粒基本上不表现出颗粒生长。

需要理解的是，在某些情况下，当固体颗粒沉降为一种非晶态时，通常情况下，所得的颗粒将会最终回复为一种作为水性分散体储存时，在热力学上更稳定的晶体形态。这种分散体的重结晶所需要的时间依据物质的不同而不同，可以为几小时到几天不等。通常，这种重结晶将会导致颗粒生长和大结晶颗粒的形成，这些颗粒更易于从分散体中沉降出来。需要理解的是，本发明不能防止悬浮液中的无定形颗粒转化为晶体状态。在根据本发明的颗粒中，抑制剂的存在会显著地降低或消除如上文中所描述的由奥斯特瓦尔德熟化所引起的颗粒生长。因此，颗粒对奥斯特瓦尔德熟化稳定，此处所使用的术语“稳定”应当作相应的理解。

优选地，分散体中固体颗粒的平均粒径低于 10 $\mu\text{m}$ ，更优选地低于 5 $\mu\text{m}$ ，甚至低于 1 $\mu\text{m}$ ，最优选地低于 500nm。特别优选地，分散体中颗粒的平均粒径为 10~500nm，更优选地为 50~300nm，最优选地为 100~200nm。分散体中颗粒的平均粒径可以使用传统的方法来测定，例如，利用动态光散射法来测定强度平均粒径。

通常情况下，根据本发明所制备的分散体中的固体颗粒的粒径分布为窄单峰分布。

固体颗粒可以是晶态、半晶态或非晶态。在一实施例中，固体颗粒包含一种基本上为非晶态的具有药理学活性的物质。这是有利的，因为许多药理学化合物在非晶态时表现出比晶态或半晶态高的生物利用率。所得到的颗粒的具体形态依赖于在沉降步骤中所使用的条件。通常，本方法能够使物质迅速沉降。形成基本上为非晶态的颗粒。

优选地，在第一溶液中，基本上水不溶性的物质为基本上水不溶性的有机物质。基本上水不溶性指物质在 25℃下，在水中的溶解度低于 0.5mg/ml，优选地，低于 0.1mg/ml，更优选地，低于 0.05mg/ml。

当物质在 25℃时在水中的溶解度高于 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$  时，可以观察到颗粒生长抑制的最大效果。在一优选的实施例中，物质的溶解度在 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~0.5mg/ml 之间，例如，在 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~0.05mg/ml 之间。

物质在水中的溶解度可以使用传统的方法来测定。例如，在 25℃下，



将过量的物质加入到水中，然后，将此溶液平衡 48 小时，制备出物质的饱和溶液。通过离心或过滤除去多余固体，然后，使用适当的分析方法，如 HPLC 来测定此物质在水中的浓度。

5 利用本发明的方法可以制备多种基本上水不溶性物质的稳定水性分散体。适用的物质包括，但并非仅限于此，颜料、杀虫剂、除草剂、杀菌剂、工业杀生物剂、化妆品、具有药理学活性的化合物和药理学惰性的化合物，如可用于制药的载体和稀释剂。

在一优选的实施例中，基本上水不溶性的物质为具有药理学活性的基本上水不溶性的物质。本发明适合于多种具有药理学活性的化合物，包括，  
10 但并非仅限于此，基本上水不溶性的抗癌剂（例如，比卡鲁胺）、类固醇，优选地为糖皮质类固醇（特别是抗炎糖皮质类固醇，例如布地缩松）、抗过敏剂（例如，费乐地平或扑压唑）、 $\beta$ 受体阻滞剂（例如，吲哚洛尔或普萘洛尔）、脂蛋白降低剂、抗凝血剂、抗凝血酶素、抗真菌剂（例如，灰黄霉素）、抗病毒剂、抗生素、抗菌剂（例如，环丙沙星）、抗精神病剂、  
15 抗抑郁剂、镇静剂、麻醉剂、抗炎剂（包括用于治疗肠胃炎症的化合物，例如在 WO99/55706 中所描述的化合物以及其他抗炎症化合物，例如酮洛芬）、抗组胺剂、激素（例如，睾丸素）、免疫调节剂或避孕剂。这些物质可以只包含一种基本上水不溶性的物质或两种或两种以上的这种基本上水不溶性的物质的组合。

#### 20 抑制剂

抑制剂为一种非聚合物疏水性有机化合物，其在水中的溶解度低于在第一溶液中存在的基本上不溶于水的物质，其中，此处的抑制剂不是磷脂。在 25℃ 时，适当的抑制剂在水中的溶解度低于 0.1mg/ml，更优选地，低于 0.01mg/ml。在本发明的一实施例中，在 25℃ 时，抑制剂在水中的溶解度  
25 度低于 0.05 $\mu$ g/ml，例如，在 0.1mg/ml~0.05 $\mu$ g/ml 之间。

在本发明的一实施例中，抑制剂的分子量低于 2000，如低于 500，例如，低于 400。在本发明的另一实施例中，抑制剂的分子量低于 1000，例如，低于 600。例如，抑制剂的分子量可以为 200~2000，优选地，其分子量为 400~1000，更优选地，其分子量为 400~600。

30 合适的抑制剂包括选自 (i) ~ (vi) 中的抑制剂，或两种或两种以上这些抑制剂的组合：

(i) 脂肪酸的单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯(更优选地)。适合的脂肪酸包括含有 8~12 个, 更优选地, 含有 8~10 个碳原子的中链脂肪酸或含有多于 12 个碳原子, 例如, 14~20 个, 更优选地, 14~18 个碳原子的长链脂肪酸。此脂肪酸可以是饱和、不饱和或饱和与不饱和酸的混合物。任  
5 选地, 脂肪酸含有一个或多个羟基, 例如蓖麻油酸。可以用为人们所熟知的方法来制备甘油酯, 例如, 用一种或多种长链或中链脂肪酸来酯化甘油。在一优选的实施例中, 抑制剂是一种通过用长链或优选地, 中链脂肪酸的混合物酯化甘油而制备得到的三甘油酯的混合物。脂肪酸混合物可以通过  
10 从天然产物, 如棕榈油的天然油中提取得到。从棕榈油中提取得到的脂肪酸含有大约 50wt%~80wt%的癸酸和 20wt%~50wt%的辛酸。使用脂肪酸的混合物酯化甘油产生一种含有不同酰基链长的混合物的甘油酯混合物。中链和长链三甘油酯可以在市场上买到。例如, 通过用从棕榈油中提  
15 取得到的脂肪酸酯化甘油, 制得一种含有含 8~12 个碳原子, 更优选地含 8~10 个碳原子的酰基的优选中链三甘油酯(MCT), 形成一种含有含 8~12 个碳原子, 更优选地含 8~10 个碳原子的酰基的三甘油酯混合物。此 MCT 的市售牌号有 Miglyol 812N(Huls, 德国)。其他市售的 MCT 包括 Miglyol 810 和 Miglyol 818(Huls, 德国)。另一种适合的中链三甘油酯为 Trilaurine (甘油三月桂酸酯)。市售的长链三甘油酯包括大豆油、芝麻油、向日葵  
20 油、蓖麻油或油菜籽油。

可以通过用适当的脂肪酸或脂肪酸混合物部分酯化甘油来制备单甘油酯或二甘油酯。如果需要, 可以用传统方法, 例如, 在酯化完成之后, 通过萃取反应混合物来分离和纯化单甘油酯和二甘油酯。当使用单甘油酯时, 优选地, 为一长链单甘油酯, 例如, 通过用含有 18 个碳原子的脂肪酸酯化甘油制备得到的单甘油酯;

25 (ii)  $C_{2-10}$  二醇的脂肪酸单酯或(优选地)二酯。优选地, 二醇为饱和或不饱和的脂肪族二醇, 例如, 为含有  $C_{2-10}$  烷基的直链或支链二醇。更优选地, 为含有  $C_{2-6}$  烷基的直链或支链二醇, 例如乙二醇或丙二醇。适合的脂肪酸包括如上文涉及甘油酯所描述的中链或长链脂肪酸。优选的酯为丙二醇与一个或多个含有 8~10 个碳原子的脂肪酸生成的二酯, 例如,  
30 Miglyol 840(Huls, 德国);

(iii) 链烷醇或环烷醇的脂肪酸酯。适合的链烷醇包括  $C_{1-10}$  链烷醇,

更优选地，为直链或支链的  $C_{2-6}$  链烷醇，例如乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇或叔丁醇。适合的环烷醇包括  $C_{3-6}$  的环烷醇，例如环己醇。适合的脂肪酸包括如上文涉及甘油酯所描述的中链或长链脂肪酸。优选的酯为  $C_{2-6}$  链烷醇和一个或多个含有 8~10 个碳原子，或更优选地与含有 12~29 个碳原子的饱和或不饱和脂肪酸生成的酯。适合的酯包括，例如肉豆蔻酸异丙基酯或油酸乙酯；

(iv) 蜡。适合的蜡包括长链脂肪酸与含有至少 12 个碳原子的醇所生成的酯。醇可以为脂肪族醇、芳香醇、含有脂基和芳香基的醇或两种或多种这样的醇的混合物。如果醇为脂肪族醇，则其可以是饱和醇也可以是不饱和醇。脂肪族醇可以是直链醇、支链醇或环醇。适合的脂肪醇包括含有 12 个以上，优选地，含有 14 个以上碳原子，更优选地含有 18 个以上碳原子，例如 12~40 个碳原子，更优选地 14~36 个碳原子，最优选地 18~34 个碳原子的脂肪醇。适合的长链脂肪酸包括如上文涉及甘油酯所描述的脂肪酸，优选地，为那些含有 14 个以上碳原子，更优选地含有 18 个以上碳原子，例如 14~40 个碳原子，更优选地为 14~36 个碳原子，最优选地含有 18~34 个碳原子的脂肪酸。蜡可以是天然蜡，例如蜂蜡、由植物原料衍生的蜡或通过酯化脂肪酸和长链醇而制备的合成蜡。其他适合的蜡包括石油蜡，如石蜡；

(v) 长链脂肪醇。适合的醇包括那些含有 6 个或 6 个以上，更优选地，含有 8 个或 8 个以上，如 12 个或 12 个以上，例如 12~30 个或 14~20 个碳原子的醇。特别优选地是，长链脂肪醇含有 6~20 个，更优选地，含有 6~14 个，例如 8~12 个碳原子。此醇可以是直链、支链、饱和或不饱和醇。适合的长链脂肪醇包括 1-己醇、1-癸醇、1-十六烷醇、1-十八烷醇或 1-十七烷醇（优选地为 1-癸醇）；或

(vi) 氢化植物油，例如氢化蓖麻油。

在本发明的一实施例中，抑制剂选自中链三甘油酯和含有 6~12 个，优选地，10~20 个碳原子的长链脂肪族醇。优选的中链三甘油酯和长链脂肪族醇如上文所定义。在本发明的一优选实施例中，抑制剂选自含有含 8~12 个碳原子的酰基的中链三甘油酯或这种三甘油酯的混合物（优选地为 Miglyol 812N）和含有 10~14 个碳原子（优选地为 1-癸醇）的脂肪族醇，或它们的混合物（例如，一种含有 Miglyol 812N 和 1-癸醇的混合物）。

适合地，抑制剂在分散体的制备温度下为液体。优选地，抑制剂在室温下（25℃）为液体。

优选地，当基本上水不溶性的物质为具有药理学活性的化合物时，抑制剂为药理学上呈惰性的物质。

5 抑制剂在颗粒中的含量应足以阻止悬浮液中颗粒的奥斯特瓦尔德熟化。优选地，由本发明的方法所制备的含有抑制剂和基本上不溶于水的物质的固体颗粒中，抑制剂为少量组分。因此，优选地，抑制剂的含量应刚好足以阻止分散体中颗粒的奥斯特瓦尔德熟化，从而尽可能地降低颗粒中抑制剂的含量。

10 在本发明的一实施例中，抑制剂的重量与抑制剂和基本上不溶于水的物质的总重量（也就是，抑制剂的重量/（抑制剂的重量+基本上不溶于水的物质的重量））的比为 0.01~0.99，优选地为 0.01~0.5，更优选地为 0.05~0.3，最优选地为 0.06~0.25。在本发明的一优选实施例中，抑制剂的重量与抑制剂和基本上不溶于水的物质的总重量比小于 0.5，更优选地不  
15 大于 0.3，例如，为 0.05~0.3，如 0.06~0.25，例如大约 0.2。当基本上不溶于水的物质为具有药理学活性的物质时，这是非常优选的，因为，当体内施药后，高含量的抑制剂（例如，重量分数高于 0.5）可能引起有害的副作用和/或影响具有药理学活性的物质的溶解速率和/或生物利用率。

此外，我们发现，在一般情况下，较低的抑制剂的重量与抑制剂和基本上不溶于水的物质的总重量比（即，低于 0.5）已经足以阻止由奥斯特瓦尔德熟化所引起的颗粒生长，从而可以制备出稳定的小颗粒（优选地，  
20 低于 1 $\mu\text{m}$ ，更优选地，低于 500nm）。通常，希望得到小而且粒径恒定的颗粒，尤其是当基本上不溶于水的物质为具有药理学活性的物质，用于如静脉注射施药的时候。

25 根据本发明的方法所制备的分散体的应用之一是用于研究具有药理学活性的化合物的毒理学。根据本发明的方法所制备的分散体相比与用其它方法所制备的分散体而言具有改进的生物利用率，尤其是，当物质的粒径低于 0.5 $\mu\text{m}$  时。在此应用方面，最好尽可能降低抑制剂相对于活性化合物的含量，以便尽可能降低由抑制剂的存在而产生的对毒理学的影响。

30 当基本上不溶于水的物质在抑制剂中具有相当可观的溶解度时，抑制剂与基本上不溶于水的物质的重量比的选择应该确保基本上不溶于水的物

质的量多于形成基本上不溶于水的物质在抑制剂中的饱和溶液所需的量。这样就可以确保基本上不溶于水的物质的固体颗粒能够在分散体中形成。当在制备分散体的温度下（例如，室温下）抑制剂呈液态时，这对确保不至于形成含有基本上不溶于水的物质在抑制剂中的溶液的液滴，或含有固体物质和大范围的液体抑制剂的两相体系而言非常重要。

不希望拘泥于理论，我们相信颗粒中的物质与抑制剂之间存在相分离的体系相较于固体颗粒形成单一相的体系而言更容易发生奥斯特瓦尔德熟化。因此，在一优选的实施例中，抑制剂在基本上不溶于水的物质中具有足够的混溶性，以便在分散体中形成固体颗粒，分散体含有物质与抑制剂的基本上为单相的混合物。可以利用传统的方法来分析根据本发明的方法所形成的颗粒组合物，例如分析基本上不溶于水的物质在抑制剂中的溶解度（热力学），利用常规的差示扫描量热法（DSC）来分析熔融焓和熔点，从而检测固体颗粒中的相分离。此外，利用核磁共振（NMR）（例如，颗粒中任一组分的谱线增宽）研究纳米悬浮液可以用来检测颗粒中的相分离。

一般情况下，抑制剂应该与物质具有足够的混溶性，以便形成一种基本上为单相的颗粒，这就意味着抑制剂在分子水平上分散在了固体颗粒中，或者分散在整个固体颗粒中占有很小的区域。对许多物质来说，物质/抑制剂所形成的混合物为非理想混合物，这就意味着两组分混合过程的焓变不为零。

在固体颗粒中，通过相互作用参数  $x$  来表示物质-抑制剂混合物中物质/抑制剂的混溶性。参数  $x$  可以源于众所周知的 Bragg-Williams、Flory-Huggins 或无规溶解理论（例如，参见 Jonsson, B.Lindman, K.Holmberg, B.Kronberg, “溶液中的表面活性剂和聚合物”，John Wiley&Sons, 1998 和 Neau 等人，医药研究，14, 601, 1997）。在理想混合物中，参数  $x$  为零，根据 Bragg-Williams 理论，只要参数  $x < 2$ ，双组分混合物就不会发生相分离。我们相信，在根据本发明的方法所制备的许多颗粒中，物质与抑制剂为非理想混合物，所以参数  $x$  不等于零。

我们惊奇地发现，当  $x < 2.5$  时，根据本发明所制备的固体颗粒表现出很小的或不表现出奥斯特瓦尔德熟化。那些  $x > 2.5$  的体系被认为容易发生相分离和对奥斯特瓦尔德熟化不稳定。适当地，物质-抑制剂混合物的  $x$  值

应该不大于 2，例如，为 0~2，优选地为 0.1~2，如 0.2~1.8。

市售有多种结晶态的小分子有机物（分子量<1000），或者使用传统方法（例如，从一适当的有机溶剂体系中重结晶）可以制备出其结晶态。此时，利用下列方程 I，就可以容易地得到物质和抑制剂混合物的参数  $\chi$  值：

$$\chi = \frac{-\Delta S_m \ln[T_m/T]/R - \ln x_1^s}{(1-x_1^s)^2}$$

5

### 方程 I

其中：

$\Delta S_m$  为结晶态的基本上不溶于水的物质的熔融焓（可以使用传统的方法，如差示扫描量热法进行测定）；

10  $T_m$  为结晶态的基本上不溶于水的物质的熔点（K）（可以使用传统的方法，如差示扫描量热法进行测定）；

$T$  为分散温度（K）；

$R$  为气体常数；和

15  $X_1^s$  为结晶态基本上不溶于水的物质在抑制剂中的摩尔分数溶解度（可以使用传统的方法来测定溶解度，例如，如上文所述）。在上述方程中， $T_m$  和  $\Delta S_m$  指结晶态物质的熔点。当物质以不同的多晶形态存在时， $T_m$  和  $\Delta S_m$  以在分散温度下呈最稳定的多晶形态的物质来确定。需要理解的是，根据本发明，结晶态的基本上不溶于水的物质的  $\Delta S_m$  值和  $X_1^s$  值的测定应该在分散体形成之前进行，这样，就可以通过对整体结晶物做简单的测试而选择出适用于基本上不溶于水的物质的优选抑制剂。

20 简单地说，结晶态基本上不溶于水的物质在抑制剂中的摩尔分数溶解度（ $X_1^s$ ）就是，在含有物质的饱和抑制剂溶液中，每摩尔抑制剂中物质的摩尔数。上面的方程式是来自一个含有物质与抑制剂的双组分体系。当体系抑制剂中含有的化合物不止一种时（例如，在含有如 Miglyol 812N 的三甘油酯混合物的中链三甘油酯中，或使用混合抑制剂时），完全可以依据抑制剂混合物的“表观体积摩尔浓度”来计算  $X_1^s$ 。当含有  $n$  种混合抑制剂组分时，这样的混合物的表观体积摩尔浓度可以用如下的公式来计算：

表观体积摩尔浓度 =  $\frac{(1 \text{ 升抑制剂混合物的质量})}{[(a * M_{wa}) + (b * M_{wb}) + \dots + (n * M_{wn})]}$

$$[(a * M_{wa}) + (b * M_{wb}) + \dots + (n * M_{wn})]$$

其中：a、b、...n 为在抑制剂混合物中，每一种组分的重量分数（例如，对于组分 a，其为组分 a %w/w）；和

$M_{wa} \dots M_{wn}$  为混合物中每一种组分 a...n 的分子量。

那么， $X_1^s$  就可以如下式计算：

$X_1^s =$  抑制剂混合物中结晶态物质的摩尔溶解度 (mol/l) / 抑制剂混合物的表观体积摩尔浓度 (mol/l)

10 当在制备分散体的温度下抑制剂呈固态时，则就可以通过在一系列高于抑制剂熔点的温度下测定摩尔分数溶解度，然后外推至期望的温度来估算出摩尔分数溶解度  $X_1^s$ 。但是，正如上文所述，当在制备分散体的温度下抑制剂最好呈液态。因为在这种情况下，就可以直接测定其  $X_1^s$  值。

15 在某些情况下，又可能无法获得基本上不溶于水的物质的结晶态，特别是当其为大分子有机物时，它们经常为无定形态。这时，优选的抑制剂应该为那些能够与基本上不溶于水的物质具有足够好的混溶性的物质，从而当以规定的物质：抑制剂比混合时，可以形成基本上为单相的混合物。可以用一些常规实验来测定抑制剂在基本上不溶于水的物质中的混溶性。例如，可以首先将抑制剂和基本上不溶于水的物质溶解在合适的有机溶剂

20 中，然后移除溶剂，得到抑制剂和物质的混合物。这时，就可以利用一些常规的方法，如差示扫描量热法来对所得到的混合物进行表征，从而来确定此混合物是否为单相体系。此经验方法能够使特定的物质选择到其优选的抑制剂，从而使根据本发明方法制备出的分散体中的固体颗粒基本上呈单相。

25 在本发明的另一个实施例中，可以通过在根据本发明方法的第一溶液中加入一种适当的共-抑制剂来提高物质与抑制剂的混溶性。共-抑制剂的存在增加了物质与抑制剂混合物的混溶性，从而降低了  $x$  值，进而减低或阻止了奥斯特瓦尔德熟化。合适的共-抑制剂包括如上文中所定义的抑制剂，优选地，为选自上文中所列的 (i) 类~(vi) 类抑制剂。在一优选的实

30 施例中，当抑制剂为含有含 8~12 碳原子的酰基的中链三甘油酯时（或这

些三甘油酯的混合物，如 Miglyol 812N)，优选的共抑制剂为含有不低于 6 个碳原子（优选地为 6~14 个）的长链脂肪族醇，例如 1-己醇或更优选地 1-癸醇。抑制剂与共抑制剂重量比的选择应该使物质/抑制剂/共抑制剂混合物的 x 值适当，也可以在有限的范围内波动，例如，10:1~1:10，如约为 5 1:1。优选的 x 值如上文所述。

在本发明中，抑制剂不是磷脂。这种脂类含有一个亲水的含磷“头”基和一个或多个亲脂的“尾”基。这样的磷脂能够形成脂双层，并表现出表面活性效应。排除在本发明之外的磷脂的例子包括，例如美国专利 5, 100, 591 中所描述的磷脂。

#### 10 水混溶有机溶剂

优选地，在第一相中的水混溶有机溶剂可以与水以任何比例混溶。水混溶有机溶剂也应该是基本上不溶于水的物质和抑制剂的溶剂。水混溶有机溶剂的选择应该使抑制剂和基本上不溶于水的物质在水混溶有机溶剂中都具有足够的溶解度，以便当第一溶液与水相组合时，能够形成基本上不溶于水的物质的沉降。适当地，抑制剂和基本上不溶于水的物质在水混溶有机溶剂中的溶解度都应该不小于 10mg/ml。 15

优选地，在一般情况下，基本上不溶于水的物质在水混溶有机溶剂中的浓度越高越好，以帮助有效沉降。基本上不溶于水的物质在水混溶有机溶剂中的最高浓度可以通过物质在溶剂中的溶解度来测定。但是，我们发现，在本发明方法中，浓度的范围可以较宽。典型地，基本上不溶于水的物质在水混溶有机溶剂中的浓度不低于 1wt%就足够了。 20

在第一溶液中，抑制剂和/或基本上不溶于水的物质在水混溶有机溶剂中应该完全溶解。在第一溶液中，抑制剂和/或基本上不溶于水的物质的颗粒的存在可能导致分散体中粒径分布的控制不良。

25 如果需要，则可以通过加热抑制剂、基本上不溶于水的物质和水混溶有机溶剂的混合物来增加抑制剂和/或基本上不溶于水的物质在水混溶有机溶剂中的溶解度。然后将此溶液保持在高温下，直至其与水相组合。

需要理解的是，水混溶有机溶剂的选择取决于基本上不溶于水的物质的性质。当基本上不溶于水的物质为有机化合物时，水混溶有机溶剂的介电常数应该足够地低，以便能够溶解基本上不溶于水的物质和抑制剂。用于溶解基本上不溶于水的物质的适当的水混溶有机溶剂包括水混溶醇，例 30



如, 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙二醇或丙二醇; 二甲亚砜; N,N-二甲基甲酰胺; 水混溶醚, 例如四氢呋喃; 水混溶腈, 例如, 乙腈; 水混溶酮, 例如, 丙酮或甲基乙基酮; 酰胺, 例如, 二甲基乙酰胺或两种或两种以上上述水混溶有机溶剂的混合物。优选的水混溶有机溶剂为二甲

5 基乙酰胺 (DMA)。

### 沉降

在本发明方法中, 第一溶液和水相的组合可以通过将第一溶液加入

10 到水相中来实现。此外, 也可以将水相加入到第一溶液中。在完成第一溶液和水相的组合时, 控制条件, 以得到所需要粒径的沉降固体颗粒。第一溶液和水相的组合而产生的粒径大小由多种因素决定, 包括第一溶液和水相组合时的搅拌速率、组合时的温度以及组合进行的速率。有一点是明确无误的, 那就是组合时需要使用足够多的水相, 以便从第一溶液中萃取出足够多的水混溶有机溶剂, 从而使固体颗粒从第一溶液中沉降出来。

美国专利 4, 826, 689 描述了将水相加入到第一溶液中以形成亚微米

15 颗粒的合适条件, 在此引入作为参考, 其中, 将水相注射到含有溶解在有机溶剂中的物质的搅拌相中。典型地, 适当的加入速率为每 50ml 的第一溶液中 100ml/min~1000ml/min。适当的加入温度为 0~100℃, 更优选地为 5~50℃。

可以用许多技术将水相加入到第一溶液中, 例如, 将水相直接注射到

20 第一溶液中 (例如, 用注射器), 或将水相逐滴加入到第一溶液中。当大规模生产时, 可以用流动混合器将水相加入到第一溶液中。优选地, 当将水相加入时, 用例如搅拌器搅拌第一溶液, 优选地, 搅拌速率应该足以大到在第一溶液中产生高度的湍流, 从而可以将颗粒迅速地沉降并分布在分散体的液体介质中。另外, 也可以在超声波浴中通过声波振荡来搅拌第一

25 溶液。

优选地, 当第一溶液加入到水相中后, 水相继续如上文所述进行搅拌, 以便加快水混溶溶剂从第一溶液中萃取出来, 从而在液体介质中获得较小的颗粒和良好的颗粒分散。合适的加入方法和速率、温度以及搅拌程度类似于上文所述的将水相加入到第一溶液中时的条件。

30 有些颗粒在水相中无需稳定剂就可以获得沉降和形成均匀的分散体。但是, 我们发现, 除非在水相中加入稳定剂, 否则, 许多颗粒存在聚集的

倾向。

适合于在分散体中阻止颗粒聚集的稳定剂为那些熟悉本领域的技术人员所熟知。合适稳定剂包括分散剂和表面活性剂（可以是阴离子、阳离子或非离子）或它们的组合。合适的分散剂包括聚合物分散剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇或纤维素衍生物，例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素或羧甲基纤维素。合适的阴离子表面活性剂包括烷基和芳基磺酸盐、硫酸盐或羧酸盐，如碱金属烷基和芳基磺酸盐或硫酸盐，例如，十二烷基硫酸钠。合适的阳离子表面活性剂包括季铵盐化合物和脂肪胺。合适的非离子表面活性剂包括，可能含有或不含有聚氧乙烯残基的脱水山梨醇单酯、由脂肪醇和聚氧乙烯甘油形成的醚、聚氧乙烯-氧丙醇甘油、乙氧基化蓖麻油（例如，Cremophor EL）、乙氧基化氢化蓖麻油和乙氧基化十二羟基硬脂酸（例如，Solutol HS15）。水相中可以含有一种稳定剂或两种和两种以上的混合稳定剂。在一优选的实施例中，水相中含有一种聚合物分散剂和一种表面活性剂（优选地，为阴离子表面活性剂），例如聚乙烯吡咯烷酮和十二烷基硫酸钠。优选地，当基本上不溶于水的物质为具有药理学活性的化合物时，稳定剂为制药领域可接受的物质。

一般情况下，稳定剂在水相中的含量为 0.01~1.0wt%，优选地，为 0.05~0.5wt%，更优选地，为 0.1~0.2wt%。我们发现，相比于未使用抑制剂的沉降方法而言，根据本发明方法所制备的分散体所需要的稳定剂（如表面活性剂）的量较低。

任选地，在颗粒沉降至水相中以后，也可以在分散体中加入其他稳定剂，以便进一步抑制分散体中颗粒的聚集。

在本发明方法中第一溶液与水相的组合会使抑制剂和基本上不溶于水的物质的颗粒发生非常迅速地，基本上为瞬时的沉降，以得到粒径分布范围窄的期望粒径颗粒。此种沉降避免了在萃取水混溶性有机溶剂之前需要形成乳液，从而相较乳液型方法而言，大大地简化了固体颗粒分散体的制备过程。

任选地，在沉降完成之后，可以将水混溶性有机溶剂从分散体中移除。可用以移除水混溶性有机溶剂的合适方法包括蒸发，例如在真空下加热分散体，反渗透、渗析、超滤或交叉流动过滤。当颗粒沉降之后，可以通过

从分散体中移除多余的水分来对分散体进行浓缩，例如通过蒸发、喷雾干燥或冷冻干燥。

任选地，也可以在分散体中加入其他的一些组分，例如粘度调节剂、缓冲剂、气味掩盖剂、抗氧化剂、防腐剂或着色剂。可以在颗粒沉降之前，更优选地在之后加入这些组分。

根据本发明的另一个实施例，本发明提供了一种在水性介质中制备一种基本上水不溶性的具有药理学活性的物质的固体颗粒的稳定分散体的方法，包括：

将 (a) 包含基本上水不溶性的具有药理学活性的物质、一种与水混溶的有机溶剂和一种抑制剂的第一溶液与 (b) 包含水和，任选的一种稳定剂的水相组合，从而沉降出包含抑制剂和基本上水不溶性的具有药理学活性的物质的固体颗粒；任选地，移除与水混溶的有机溶剂；

其中，抑制剂在水中的溶解性比具有药理学活性的物质低，此抑制剂选自下列中的一种或几种：

- (i) 脂肪酸的单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯；
- (ii)  $C_{2-10}$  二醇的脂肪酸单酯或二酯；
- (iii) 链烷醇或环烷醇的脂肪酸酯；
- (iv) 蜡；
- (v) 长链脂肪族醇；和
- (vi) 氢化植物油。

本发明实施例提供了基本上水不溶性的具有药理学活性物质的固体颗粒在水性介质中的稳定分散体。根据本实施例所制备的分散体在储存期间表现出很低或不表现出由奥斯特瓦尔德熟化所引起的颗粒生长。

优选地，在本实施例中，抑制剂与基本上不溶于水的物质具有足够的混溶性，以便在分散体中形成基本上为单相的固体颗粒，更优选地，抑制剂/物质混合物的  $x$  值  $< 2.5$ ，更优选地， $< 2$ ，例如为  $0 \sim 2$ ，优选地，为  $0.1 \sim 2$ ，其中的  $x$  值如上文所定义。

优选地，在本实施例中，抑制剂为含有含  $8 \sim 12$  个（更优选地为  $8 \sim 10$  个）碳原子的酰基的中链三甘油酯或这种三甘油酯的混合物，例如，Miglyol 812N。可以使用如上文所描述的共抑制剂来增加抑制剂与物质的混溶性。例如，在本实施例中，合适的抑制剂/共-抑制剂包含如上文中所

定义的中链三甘油酯和含有 6~12 个（更优选地 8~12 个，例如 10 个）碳原子的长链脂肪族醇，或含有两种或两种以上这些抑制剂（例如 1-乙醇，或（更优选地）1-癸醇）的混合物。在本实施例中，优选的抑制剂/共抑制剂为 Miglyol 812N 和 1-癸醇的混合物。

5 如果需要，在沉降之后，可以根据本发明所制备的分散体中的颗粒从水性介质中分离出来（或移除水混溶性有机溶剂）。可以用传统方法来分离颗粒，例如，用离心、反渗透、膜滤、冷冻干燥或喷雾干燥。当颗粒包含基本上水不溶性的具有药理学活性的化合物时，颗粒分离就很有意义，因为这样就使得颗粒在无菌水性介质中得到洗涤和再悬浮，这样，此  
10 悬浮液就适合用于温血哺乳动物（尤其是人）的施药，例如，通过口服或注射（例如，静脉注射）施药。

在此实施例中，在分离颗粒之前可以在悬浮液中加入一种添加剂，以防止在分离（例如，喷雾干燥或冷冻干燥）期间固体颗粒发生聚集。适合的添加剂包括如糖，如甘露糖醇。当颗粒需要以粉末的形式保存时，从悬  
15 浮液中将颗粒分离出来也是有用的。在使用之前，可以将粉末重新悬浮在水性介质中。特别地，当基本上不溶于水的物质为具有药理学活性的物质时，就显得非常有用。这样，就可以将分离的物质颗粒以粉末的形式保存在，例如，小玻璃管中，当需要时，在将其用上文中所述的方法重新悬浮在合适的液体介质中，以便于给病人施药。

20 此外，分离所得的颗粒也可以用于制备固体制剂，例如，通过将此颗粒与适当的赋形剂/载体混合，然后将此混合物进行成粒或压片，就得到适于口服施药的片剂或粒剂。此外，也可以将此颗粒悬浮、分散或封囊在合适的基质体系中，例如，生物相容的聚合物基质，如羟丙基甲基纤维素（HPMC）或聚乙交酯/丙交酯聚合物，形成受控的或持久的缓释制剂。

25 在本发明的另一个实施例中，生产过程在无菌的条件下进行，这样所得到的无菌分散体，如上文所述，无需进一步纯化或杀菌处理就可以直接用于给温血哺乳动物施药。此外，在沉降之后，也可以对分散体进行杀菌过滤处理，任选地，也可以除去水混溶性有机溶剂，制得无菌悬浮液。

30 另一方面，本发明提供了一种含有连续水相的稳定水性分散体，水相中分散的固体颗粒含有一种抑制剂和一种基本上水不溶性的物质，所述的分散体根据本发明的方法所制备，其中：

- (i) 抑制剂为一种基本上不溶于水的非聚合物疏水性有机化合物;
- (ii) 抑制剂在水中的溶解性比基本上水不溶性的物质低; 和
- (iii) 抑制剂不是磷脂。

5 在这一方面, 根据本发明的分散体在储存期间, 表现出很小的或基本上没有由奥斯特瓦尔德熟化所引起的颗粒生长(也即如本发明的第一个方面所述, 此分散体是稳定的)。

优选地, 分散体中颗粒的平均粒径低于  $1\mu\text{m}$ , 更优选低于  $500\text{nm}$ 。特别优选地, 分散体中颗粒的平均粒径为  $10\sim 500\text{nm}$ , 更优选地为  $50\sim 300\text{nm}$ ,  
10 最优选地为  $100\sim 200\text{nm}$ 。

优选地, 颗粒中抑制剂的重量分数低于 0.5, 更优选地, 不大于 0.3, 例如, 为  $0.05\sim 0.3$ , 优选地, 为  $0.06\sim 0.25$ 。

优选地, 基本上水不溶性的物质为一种如上文所描述的基本上水不溶性的具有药理学活性的物质。

15 优选地, 在本实施例中, 基本上水不溶性的物质与抑制剂具有足够的混溶性, 从而形成基本上为单相的固体颗粒, 更优选地, 抑制剂-物质混合物的  $x$  值应该不大于 2.5, 更优选不大于 2, 例如为  $0\sim 2$ , 优选地为  $0.1\sim 2$ , 其中  $x$  值如上文所定义。

20 颗粒中可以含有一种基本上水不溶性的物质或两种或两种以上这样的物质。颗粒中也可以含有一种抑制剂, 或如上文所述的抑制剂和一种或更多共抑制剂的组合。

当物质为一种基本上水不溶性的具有药理学活性的物质时, 则根据本发明的方法所制备的分散体就可以用于给温血哺乳动物(尤其是人)施药, 例如, 通过口服或注射(例如, 静脉注射)施药。在另一实施例中, 可以  
25 将此分散体作为成粒液体在湿法成粒过程中使用, 来制备包含基本上水不溶性的具有药理学活性的物质和一种或多种赋形剂的粒剂(任选地, 在移除多余水性介质以浓缩分散体之后)。可以直接使用由此制备的单位粒剂, 例如, 将其封入至胶囊内, 制成含粒剂的制剂。此外, 任选地, 也可以将此粒剂与赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂等进行混合, 然后压片成适合  
30 于口服的片剂。如需要, 可以将片剂的表面进行涂覆, 以控制片剂的释放特性, 或防止其如暴露在光线和/或湿气下时发生降解。适合于制作片剂

的湿法成粒工艺和赋形剂为本领域中的技术人员所熟知。

另一个方面，本发明提供了一种根据本发明方法所制备的含有抑制剂和基本上水不溶性的物质的固体颗粒，其中物质和抑制剂为如在上文本发明的第一个方面中所定义的物质和抑制剂。

5 优选的颗粒为那些在本文中根据本发明的分散体中描述的颗粒，尤其是那些如本文所述的基本上水不溶性的物质为药理学上具有活性的物质。

另一个方面，本发明提供了一种根据本发明方法所制备的含有抑制剂和在药理学上具有活性的基本上水不溶性的物质的固体颗粒，来作为药剂使用，其中物质和抑制剂为如在上文本发明的第一个方面中所定义的物质和抑制剂。

另一个方面，本发明提供了一种药物组合物，此药物组合物包含一种医药上可以接受的载体或稀释剂和一种根据本发明方法所制备的含有抑制剂和在药理学上具有活性的基本上水不溶性的物质的固体颗粒。

合适的医药上可以接受的载体或稀释剂为那些在制药领域中所广泛使用的赋形剂，例如，填料、粘合剂、润滑剂、崩解剂和/或释放控制/改性赋形剂。

另一个方面，本发明提供了一种抑制基本上水不溶性的固体颗粒在水性介质中的分散体的奥斯特瓦尔德熟化的方法，包括：

将 (a) 包含一种基本上水不溶性的物质、一种与水混溶的有机溶剂和一种抑制剂的第一溶液与 (b) 包含水和，任选的一种稳定剂的水相组合，从而沉降出包含抑制剂和基本上水不溶性物质的固体颗粒，形成一种基本上水不溶性的固体颗粒在水性介质中的分散体；任选地，从分散体中移除与水混溶的有机溶剂；

其中：

- 25 (i) 抑制剂为一种基本上不溶于水的非聚合物疏水性有机化合物；  
(ii) 抑制剂在水中的溶解性比基本上水不溶性的物质低；和  
(iii) 抑制剂不是磷脂。

在本实施例中所使用的优选抑制剂和基本上水不溶性的物质为如在上文本发明第一个方面中所定义的物质和抑制剂。

30 另一个方面，本发明提供了一种抑制剂用于防止或抑制基本上水不溶性的固体颗粒在水性介质中的分散体的奥斯特瓦尔德熟化的用途，其中：

- (i) 抑制剂为一种基本上不溶于水的非聚合物疏水性有机化合物;
- (ii) 抑制剂在水中的溶解性比基本上水不溶性的物质低; 和
- (iii) 抑制剂不是磷脂。

5 在本实施例中所使用的优选抑制剂和基本上水不溶性的物质为如在上文本发明第一个方面中所定义的物质和抑制剂。

下面的实施例将对本发明做进一步的说明, 除非特别申明, 所有的份数均为重量份。

本文中所述的粒径为通过动态光散射法, 用 Coulter N4MD 测定的强度平均粒径。

#### 10 附图简述:

附图 1 为使用和未使用抑制剂 (Miglyol 812N) 制备的费乐地平颗粒的平均粒径的三次方 ( $\text{nm}^3$ ) 与时间 (min) 的曲线图。附图 1 中的开环代表使用抑制剂 (Miglyol 812N) 制备的费乐地平颗粒, 实环则代表未使用抑制剂制备的费乐地平颗粒。附图 1 清楚地说明, 抑制剂的存在消除了  
15 费乐地平颗粒中的奥斯特瓦尔德熟化, 并且粒径保持恒定。而未使用抑制剂制备的费乐地平颗粒则随着时间的延长迅速增大。

#### 实施例 1:

##### 费乐地平/Miglyol 812N (4:1 w/w) 分散体

20 将 91mM 的费乐地平和 8.7mg/ml 的 Miglyol 812N 溶解在二甲基乙酰胺 (DMA) 中制备溶液。将 0.01ml 的此溶液快速加入到含有 0.2wt% 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和 0.25mM 十二烷基硫酸钠 (SDS) 的 0.9ml 水溶液中。在加入有机溶液时, 用超声浴对水溶液进行超声处理。这样便可以得到沉降颗粒平均粒径为 100nm, 用 Coulter N4MD 动态光散射仪测定粒径。在 20℃ 下经过 2 小时以后, 没有观察到粒径增大现象。利用上文所描  
25 述的方程 I 计算费乐地平/抑制剂的  $x$  值为 0.4。

利用 Mettler-Toledo 820 差示扫描量热器, 用差示扫描量热法分析晶态费乐地平样品, 来测定  $T_m$  和  $\Delta S_m$  值, 用开口小管结构, 10K/min 的扫描速度, 测得熔化焓  $\Delta S_m$  为 72J/mol,K, 熔点  $T_m$  为 417K。

30 通过在室温下, 以 350rpm 的速度 (避光, 并用氮气保护) 磁力搅拌在 Miglyol 812N (5~25ml) 中的过量晶态费乐地平 (达到饱和溶液所需量的 2~5 倍) 2 天, 来测定费乐地平/Miglyol 812N 的摩尔分数溶解度 (方程

I 中的  $X_1^s$ )。将所得混合物进行过滤, 除去固体 (0.2 $\mu$ m 的过滤器), 然后再用 HPLC 分析测定溶解在 Miglyol 812N 中的费乐地平的量。费乐地平在 Miglyol 812N 中的溶解度为 69mM, 其摩尔分数溶解度为  $0.069/1.9=0.036$ , 其中 Miglyol 812N 的表观摩尔体积浓度为 1.9。Miglyol 812N 为大约 60% 的  $C_8$ -三甘油酯 (分子量为 471) 和 40% 的  $C_{10}$ -三甘油酯 (分子量为 555) 的混合物, 其密度大约为  $0.945\text{g/cm}^3$ 。所以, Miglyol 812N 的表观摩尔体积浓度为  $945/(0.6*471+0.4*555)=1.9$ 。

#### 对比实施例 1

重复实施例 1, 但不使用 Miglyol 812N。此方法所制备的颗粒的平均粒径为大约 170nm。在 20 $^{\circ}$ C 下, 经过 1 小时以后, 粒径迅速地由 170nm 增大到 250nm, 经过 2 小时后, 增大到 370nm。

附图 1 显示根据实施例 1 制备的颗粒 (使用抑制剂) 与根据对比实施例制备的颗粒 (未使用抑制剂) 的平均粒径的三次方与时间的曲线图。附图 1 清楚地说明, 根据本发明所制备的分散体的颗粒没有出现由奥斯特瓦尔德熟化所引起的颗粒增大, 而未使用抑制剂所制备的分散体的颗粒则随着时间的延长迅速增大。

#### 实施例 2:

##### 费乐地平/Miglyol 812N (10:1 w/w) 分散体

如实施例 1 所述, 将 100mM 的费乐地平和 3.85mg/ml 的 Miglyol 812N 溶解在二甲基乙酰胺 (DMA) 中制备溶液。将 0.01ml 的此溶液快速加入到含有 0.2wt% 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和 0.25mM 十二烷基硫酸钠 (SDS) 的 0.99ml 水溶液中。这样便可以得到沉降颗粒平均粒径为 120nm。在 20 $^{\circ}$ C 下, 经过 1 小时以后, 没有观察到粒径增大现象。利用实施例 1 中所描述的方法, 计算得费乐地平/抑制剂的 x 值为 0.4。

#### 对比实施例 2

重复实施例 2, 但不使用抑制剂 (Miglyol 812N)。在 20 $^{\circ}$ C 下, 经过 1 小时以后, 粒径迅速地由 170nm 增大到 250nm, 经过 2 小时后, 增大到 370nm。

#### 实施例 3:

##### 费乐地平/Trilaurin (8:1 w/w) 分散体

如实施例 1 所述, 将 100mM 的费乐地平和 4.8mg/ml 的甘油三月桂酸



酯溶解在二甲基乙酰胺 (DMA) 中制备溶液。将 0.01ml 的此溶液快速地加入到含有 0.2wt% 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和 0.25mM 十二烷基硫酸钠 (SDS) 的 0.99ml 水溶液中。这样便可以得到沉降颗粒平均粒径为 160nm。在 20℃ 下经过 1 小时以后, 没有观察到粒径增大现象。

5 对比实施例 3

重复实施例 3, 但不使用抑制剂 (甘油三月桂酸酯)。在 20℃ 下, 经过 1 小时以后, 粒径迅速地由 170nm 增大到 250nm, 经过 2 小时后, 增大到 370nm。

实施例 4:

10 比卡鲁胺/Miglyol 812N (4:1 w/w) 分散体

如实施例 1 所述, 将 100mM 的比卡鲁胺和 10.8mg/ml 的 Miglyol 812N 溶解在二甲基乙酰胺 (DMA) 中制备溶液。将 0.01ml 的此溶液快速地加入到含有 0.2wt% 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 的 0.99ml 水溶液中。这样便可以得到沉降颗粒平均粒径为 270nm。在 20℃ 下, 经过 1 小时以后, 没有观察到奥斯特瓦尔德熟化现象。利用实施例 1 中所描述的方法, 计算比卡鲁胺/抑制剂的  $x$  值为 1.4。

对比实施例 4

重复实施例 4, 但不使用抑制剂 Miglyol 812N。在 20℃ 下, 经过 20min 以后, 粒径迅速地由 210nm 增大到 700nm。

20 实施例 5:

硝苯地平/Miglyol 812N (4:1 w/w) 分散体

如实施例 1 所述, 将 100mM 的硝苯地平和 8.6mg/ml 的 Miglyol 812N 溶解在二甲基乙酰胺 (DMA) 中制备溶液。将 0.055ml 的此溶液快速地加入到含有 0.2wt% 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和 0.25mM 十二烷基硫酸钠 (SDS) 的 0.945ml 水溶液中。这样便可以得到沉降颗粒平均粒径为 120nm, 在 20℃ 下, 经过 1 小时以后, 没有观察到粒径增大现象。利用实施例 1 中所描述的方法, 计算得硝苯地平/抑制剂的  $x$  值为 1.2。

对比实施例 5

30 重复实施例 5, 但不使用抑制剂 (Miglyol 812N)。在 20℃ 下, 经过 60min 以后, 粒径迅速地由 220nm 增大到 1100nm。

实施例 6:

8-[(2-乙基-6-甲基苄基)氨基]-2,3-二甲基咪唑[1,2- $\alpha$ ]吡啶-6-酰胺/Miglyol 812N/1-癸醇 (8:1:1 w/w) 分散体

如实施例 1 所述, 将 100mM 的 8-[(2-乙基-6-甲基苄基)氨基]-2,3-二甲基咪唑[1,2- $\alpha$ ]吡啶-6-酰胺 (WO99/55706 中有描述), 4.2mg/ml 的 Miglyol 812N (抑制剂) 和 4.2mg/ml 的 1-癸醇 (共抑制剂) 溶解在二甲基乙酰胺 (DMA) 中制备溶液。将 0.01ml 的此溶液快速地加入到含有 0.2wt% 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和 0.25mM 十二烷基硫酸钠 (SDS) 的 0.99ml 水溶液中。这样便可以得到沉降颗粒平均粒径为 220nm, 在 20℃ 下经过 1 小时以后, 没有观察到粒径增大现象。利用实施例 1 中所描述的方法, 通过测定化合物在 1:1 (w/w) 的 Miglyol 812N 和 1-癸醇混合物中的溶解度, 计算得药剂/抑制剂的  $x$  值为 0.6。在此体系中, 熔化熵  $\Delta S_m$  为 66J/mol,K, 熔点  $T_m$  为 491K, 物质在 Miglyol 812N/1-癸醇混合物中的溶解度为 37mM, 其摩尔分数溶解度为  $0.037/3.6=0.0103$ , 其中 1:1 的 Miglyol 812N 和 1-癸醇的混合物的表观摩尔体积浓度为 3.6。

在另一实验中, 如果用 Miglyol 812N 替代 1-癸醇, 则在 20℃ 下, 经过 100min 后, 粒径缓慢地由 210nm 增大到 280nm。利用实施例 1 中所描述的方法, 测得这种体系的药剂/抑制剂的  $x$  值为 2.8 (熔化熵  $\Delta S_m$  为 66J/mol,K, 熔点  $T_m$  为 491K, 物质在 Miglyol 812N 中的溶解度为 2.2mM, 其摩尔分数溶解度为  $0.0022/1.9=0.00116$ , 其中 Miglyol 812N 的表观摩尔体积浓度为 1.9)。

本实施例说明, 对于优选的抑制剂 ( $x$  值 < 2.5), 可以消除奥斯特瓦尔德熟化, 而对于那些  $x$  值较高的体系, 奥斯特瓦尔德熟化有所降低, 但却不能完全消除。

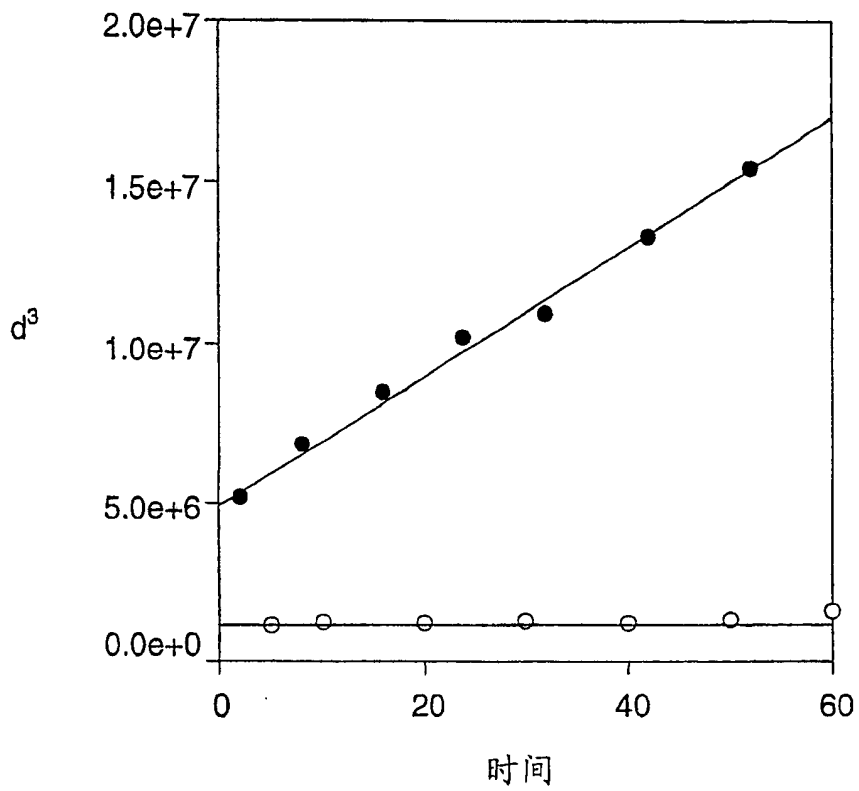


图 1