

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480013787.X

[51] Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

[43] 公开日 2006年6月21日

[11] 公开号 CN 1791386A

[22] 申请日 2004.5.19

[21] 申请号 200480013787.X

[30] 优先权

[32] 2003.5.19 [33] US [31] 60/471,581

[86] 国际申请 PCT/US2004/015621 2004.5.19

[87] 国际公布 WO2004/103348 英 2004.12.2

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.21

[71] 申请人 巴克斯特国际公司

地址 美国伊利诺斯州

[72] 发明人 拉比诺·E·巴雷特 简·韦林

杰米·特雷莎·康克尔

马克·J·多蒂

克里斯蒂娜·L·里贝克

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任  
公司

代理人 杨青 樊卫民

权利要求书6页 说明书30页 附图2页

[54] 发明名称

抗癫痫和抗痴呆药物以及免疫抑制剂的小-  
颗粒药物制剂

[57] 摘要

本发明涉及抗惊厥剂尤其是酰胺咪嗪用于药物用途的小-颗粒悬浮液的制剂。本发同样也涉及免疫抑制剂尤其是环孢菌素用于药物用途的小-颗粒悬浮液的制剂。颗粒被包衣一或多种表面改性剂。

1. 一种含有包衣一或多种表面改性剂的药物的固体颗粒的抗惊厥剂的药物组合物，其中颗粒具有从约 10 nm 到约 100 微米的平均有效粒度。

5

2. 权利要求 1 的组合物，其中的表面改性剂选自离子表面活性剂，阳离子表面活性剂，两性离子表面活性剂，非离子型表面活性剂，表面活性生物改性剂，及其组合。

10

3. 权利要求 2 的组合物，其中阴离子表面活性剂选自：烷基磺酸酯，烷基磷酸酯，烷基膦酸酯，月桂酸钾，三乙醇胺硬脂酸酯，月桂基硫酸钠，十二烷基硫酸钠，烷基聚氧化乙烯硫酸酯，海藻酸钠，二辛基磺基琥珀酸钠，羧甲基纤维素钠，胆酸以及它们的盐，胆酸，脱氧胆酸，甘氨酸胆酸，牛磺胆酸，甘氨酸脱氧胆酸，以及羧甲基纤维素钙。

15

4. 权利要求 2 的组合物，其中阳离子表面活性剂选自季铵化合物，苯扎氯铵，十六烷基三甲基溴化铵，月桂基二甲基苯甲基氯化铵，酯酰肉碱盐酸盐，二甲基二十八烷基溴化铵，二油酰基三甲基丙基铵，二肉豆蔻酰基三甲基丙基铵，二甲基氨基乙烷基氨甲酰基胆甾醇，1,2-二烷基甘油-3-烷基磷酸胆碱，烷基吡啶卤化物，正辛胺以及油胺。

20

5. 权利要求 2 的组合物，其中阴离子表面活性剂为天然的，合成的，含盐的或脱盐的磷脂。

25

6. 权利要求 5 的组合物，其中磷脂选自：磷脂酰甘油，磷脂酰肌醇，磷脂酰丝氨酸，二磷脂酰甘油，磷脂酸以及它们的盐。

30

7. 权利要求 2 的组合物，其中阳离子表面活性剂为天然的，合

成的，含盐的或脱盐的磷脂。

8. 权利要求 7 的组合物，其中磷脂选自包含 O-烷基化的卵磷脂。

5           9. 权利要求 2 的组合物，其中两性离子表面活性剂为磷脂，且其中磷脂为天然的，合成的，含盐的或脱盐的。

10           10. 权利要求 9 的组合物，其中两性离子磷脂选自：二棕榈酰磷脂酰胆碱，磷脂酰胆碱，磷脂酰乙醇胺，溶血磷脂，卵磷脂，大豆磷脂，二酰基-甘油基-磷酸乙醇胺，二肉豆蔻酰基-甘油基-磷酸乙醇胺，二棕榈酰基-甘油基-磷酸乙醇胺，二硬脂酰基-甘油基-磷酸乙醇胺，以及二油酰基-甘油基-磷酸乙醇胺。

11. 权利要求 1 的组合物，其中的表面改性剂为 PEG 化的磷脂。

15

12. 权利要求 2 的组合物，其中非离子型表面活性剂选自：甘油酯，聚氧化乙烯脂肪醇醚，聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯，聚氧化乙烯脂肪酸酯，山梨聚糖酯，单硬脂酸甘油酯，聚乙二醇，聚丙二醇，十八醇，十六醇十八醇混合物，十八醇，芳基烷基聚醚醇，聚氧化乙烯-聚环氧丙烷共聚物，polaxamines，甲基纤维素，氧化纤维素，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，非结晶的纤维素，多糖，淀粉，淀粉衍生物，羟乙基淀粉，聚乙烯醇，和聚乙烯吡咯烷酮。

20

13. 权利要求 2 的组合物，其中的表面活性生物改性剂选自蛋白，多糖，及其组合。

25

14. 权利要求 13 的组合物，其中的多糖选自淀粉，肝素和壳聚糖。

15. 权利要求 13 的组合物，其中的蛋白选自白蛋白和酪蛋白。

30

16. 权利要求 1 的组合物，其中的表面改性剂含有胆酸或其盐。
17. 权利要求 16 的组合物，其中的胆酸或盐选自脱氧胆酸，甘  
5 氨胆酸，牛磺胆酸以及这些酸的盐。
18. 权利要求 1 的组合物，其中的表面改性剂含有环氧乙烷和环  
氧丙烷的共聚物。
19. 权利要求 18 的组合物，其中的环氧乙烷和环氧丙烷的共聚  
10 物为嵌段共聚物。
20. 权利要求 1 的组合物，进一步地包括 pH 调节剂。
21. 权利要求 20 的组合物，其中 pH 调节剂选自：盐酸，硫酸，  
15 磷酸，乙酸，乳酸，琥珀酸，柠檬酸，三（羟甲基）氨基甲烷，N-  
甲基葡糖胺，氢氧化钠，甘氨酸，精氨酸，赖氨酸，丙氨酸，组氨酸  
和亮氨酸。
22. 权利要求 20 的组合物，其中 pH 调节剂被添加给组合物来使  
20 得组合物的 pH 在从约 3 到约 11 的范围内。
23. 权利要求 1 的组合物，其中的抗惊厥剂为三环的抗惊厥剂。
24. 权利要求 23 的组合物，其中该三环的抗惊厥剂为酰胺咪嗪。  
25
25. 一种含有包衣一或多种表面改性剂的药物固体颗粒的免疫抑  
制剂的组合物，其中颗粒具有从约 10 nm 到约 100 微米的平均有效粒  
度。

26. 权利要求 25 的组合物，其中的表面改性剂选自离子表面活性剂，阳离子表面活性剂，两性离子表面活性剂，非离子型表面活性剂，表面活性生物改性剂，及其组合。

5           27. 权利要求 26 的组合物，其中阴离子表面活性剂选自：烷基磺酸酯，烷基磷酸酯，烷基麟酸酯，月桂酸钾，三乙醇胺硬脂酸酯，月桂基硫酸钠，十二烷基硫酸钠，烷基聚氧化乙烯硫酸酯，海藻酸钠，二辛基磺基琥珀酸钠，羧甲基纤维素钠，胆汁酸以及它们的盐，胆酸，脱氧胆酸，甘氨酸胆酸，牛磺胆酸，甘氨酸脱氧胆酸，以及羧甲基纤维素钙。

10

28. 权利要求 26 的组合物，其中阳离子表面活性剂选自季铵化合物，苯扎氯铵，十六烷基三甲基溴化铵，月桂基二甲基苯甲基氯化铵，酯酰肉碱盐酸盐，二甲基二十八烷基溴化铵盐，二油酰基三甲基丙基铵，二肉豆蔻酰基三甲基丙基铵，二甲基氨基乙烷基氨甲酰基胆甾醇，1, 2-二烷基甘油-3 - 烷基磷酸胆碱，烷基吡啶卤化物，正辛胺以及油胺。

15

29. 权利要求 26 的组合物，其中阴离子表面活性剂为天然的，合成的，含盐的或脱盐的磷脂。

20

30. 权利要求 29 的组合物，其中磷脂选自：磷脂酰甘油，磷脂酰肌醇，磷脂酰丝氨酸，二磷脂酰甘油，磷脂酸以及它们的盐。

25           31. 权利要求 26 的组合物，其中阳离子表面活性剂为磷脂，且其中磷脂为天然的，合成的，含盐的或脱盐的。

32. 权利要求 31 的组合物，其中磷脂选自包含 O-烷基化卵磷脂。

30           33. 权利要求 26 的组合物，其中两性离子表面活性剂为天然的，

合成的，含盐的或脱盐的磷脂。

34. 权利要求 33 的组合物，其中两性离子磷脂选自：二棕榈酰  
磷脂酰胆碱，卵磷脂，磷脂酰乙醇胺，溶血磷脂，卵磷脂，大豆磷脂，  
5 二酰基-甘油基-磷酸乙醇胺，二肉豆蔻酰基-甘油基-磷酸乙醇胺，二棕  
榈酰基-甘油基-磷酸乙醇胺，二硬脂酰基-甘油基-磷酸乙醇胺，以及二  
油酰基-甘油基-磷酸乙醇胺。

35. 权利要求 25 的组合物，其中的表面改性剂为 PEG 化的磷脂。

10

36. 权利要求 26 的组合物，其中非离子型表面活性剂选自：甘  
油酯，聚氧化乙烯醚，聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯，聚氧乙烯脂  
肪酸酯，山梨聚糖酯，单硬脂酸甘油酯，聚乙二醇，聚丙二醇，十八  
醇，十六醇十八醇混合物，十八醇，芳基烷基聚醚醇，聚氧化乙烯-聚  
15 环氧丙烷共聚物，polaxamines，甲基纤维素，氧化纤维素，羟丙基纤  
维素，羟丙基甲基纤维素，非结晶的纤维素，多糖，淀粉，淀粉衍生  
物，羟乙基淀粉，聚乙烯醇，和聚乙烯吡咯烷酮。

37. 权利要求 26 的组合物，其中的表面活性生物改性剂选自蛋  
20 白，多糖，及其组合。

38. 权利要求 37 的组合物，其中的多糖选自淀粉，肝素和壳聚  
糖。

39. 权利要求 37 的组合物，其中的蛋白选自白蛋白和酪蛋白。

25

40. 权利要求 25 的组合物，其中的表面改性剂含有胆汁酸或其  
盐。

41. 权利要求 40 的组合物，其中的胆酸或盐选自脱氧胆酸，甘

30

氨胆酸，牛磺胆酸以及这些酸的盐。

42. 权利要求 25 的组合物，其中的表面改性剂含有环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物。

5

43. 权利要求 42 的组合物，其中的环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物为嵌段共聚物。

44. 权利要求 25 的组合物，进一步地包括 pH 调节剂。

10

45. 权利要求 44 的组合物，其中 pH 调节剂选自：盐酸，硫酸，磷酸，乙酸，乳酸，琥珀酸，柠檬酸，三（羟甲基）氨基甲烷，N-甲基葡糖胺，氢氧化钠，甘氨酸，精氨酸，赖氨酸，丙氨酸，组氨酸和亮氨酸。

15

46. 权利要求 45 的组合物，其中 pH 调节剂被添加给组合物来使得组合物的 pH 在从约 3 到约 11 的范围内。

20

47. 权利要求 25 的组合物，其中的免疫抑制剂选自环孢菌素，环孢菌素 A，环孢菌素衍生物，环孢菌素代谢物及其组合。

## 抗癫痫和抗痴呆药物以及免疫抑制剂的小-颗粒药物制剂

## 5 相关申请的交叉引用

无。

联邦政府赞助研究或发展：

无。

## 10 发明背景

## 技术领域

本发明涉及抗惊厥剂尤其是药用酰胺咪嗪的小-颗粒悬浮液的制剂。这些有优点的制剂包括潜在地具有使副作用最小化的可能性的较高载药量，其中的副作用为诸如倦睡、疲劳、眩晕、眼球震颤或恶心。

15 本发名同样也涉及免疫抑制剂尤其是药用环孢菌素的小-颗粒悬浮液的制剂。

## 背景技术

20 目前大量不断增加的配制用于治疗或诊断作用的有机化合物在水溶液中具有较差可溶性或不能溶解。此类药物对于通过上述给药途径对其进行递送提供了挑战。

25 不溶于水的化合物当配制为亚微米颗粒的稳定悬浮液时可具有显著的益处。粒子大小的精确控制对于这些制剂的安全和有效使用是必不可少的。颗粒直径必须小于七微米以安全地通过毛细管而不引起栓塞(Allen 等, 1987; Davis and Taube, 1978; Schroeder 等, 1978; Yokel 等, 1981)。解决此问题的一个方法是制备小颗粒的不溶药物候选物以及产生微颗粒或毫微颗粒悬浮液。这样, 可制备先前不能配制在基于水性系统中的药物使其适于静脉内施用。静脉内施用的适用性包括微  
30 粒大小( $< 7 \mu M$ ), 低毒(由于来自毒性制剂组分或残余溶剂), 以及施



用后药物颗粒的生物利用率。

5 小颗粒的水不溶性药物制剂也可适于口服，肺部，局部，眼，鼻，口腔，直肠，阴道，透皮施用，或其它的给药途径。颗粒的小尺寸提高了药物的溶解速度，由此提高了其生物利用率以及减小了其毒性分布。当通过这些途径施用时，其理想地具有 5 到 100  $\mu\text{m}$  的粒径。，依赖于给药途径，制剂，溶解度以及的生物利用率。例如，用于口服时，其理想地具有小于约 7  $\mu\text{m}$  的粒径。用于肺部施用时，优选地颗粒大小小于约 10  $\mu\text{m}$ 。

10

本发明涉及抗惊厥剂尤其是药用酰胺咪嗪的小-颗粒悬浮液的制剂。这些制剂的优点包括潜在地具有使副作用最小化的可能性的较高载药量，副作用诸如倦睡、疲劳、眩晕、眼球震颤或恶心。尤其是，本发明要求具有附图 3 所示基本结构的三环抗惊厥剂的制剂。

15

本发明也涉及药用环孢菌素的小-颗粒悬浮液的制剂。

#### 发明概述

20 本发明提供抗惊厥剂或免疫抑制剂的组合物。组合物包括包衣一或多种表面改性剂的药物的固体颗粒。表面改性剂可选自阴离子表面活性剂，阳离子表面活性剂，两性离子表面活性剂，非离子型表面活性剂以及表面活性生物改性剂。颗粒具有从约 10 nm 到约 100 微米的平均有效粒径。在一个优选的实施方案中，抗惊厥剂是三环抗惊厥剂。在一个更优选的实施方案中，三环抗惊厥剂是酰胺咪嗪。在另一个优选的实施方案中，免疫抑制剂是环孢菌素。

25

本发明的这些及其它方面以及特征将参考下列附图以及随后的说明书进行讨论。

30

附图说明

图 1 显示了本发明的一个方法的示意图；

图 2 显示了本发明的另一个方法的示意图；以及

图 3 显示了三环抗惊厥剂的通式结构。

## 5 发明详述

本发明具有许多不同形式的实施方案。本发明的优选实施方案应理解为是对本发明原理的例证并且并非用于将本发明的广泛范围限制为用于例证的实施方案。本发明提供了用于形成有机化合物的小颗粒的组合物和方法。用于本发明方法的有机化合物是任意有机化学实体，其溶解度随由一种溶剂到另外一种溶剂而降低。这些有机化合物可以是药用活性物质，其可选自治疗剂，诊断剂，美容剂，营养增补剂以及杀虫剂。尤其是，本发明提供了用于形成小颗粒抗惊厥剂和抗痴呆药物以及免疫抑制剂的组合物和方法。

15 在这里，“抗惊厥剂”是指预防，减轻或终止惊厥或癫痫发作的药物。癫痫发作是脑的异常放电作用。其可影响脑的小焦点区，或整个脑(普遍地)。受癫痫发作影响的区域丧失了功能的常例能力并且可能影响运动神经或感觉位点从而导致脑控制部分丧失能力。例如，如果控制手臂的脑区域具有癫痫发作，手臂可能反复地摇晃。如果癫痫发作影响整个脑，所有末端可能都不受控制的摇晃。某些癫痫发作可能使人木然以及反应迟钝。理论上，脑-运动神经，嗅觉，视觉或情绪的任意功能可能分别地受癫痫发作的影响。

25 在这里，“抗痴呆剂”是指预防，减少或终止痴呆发展过程的药物。痴呆多认知以领域中功能损失为特征的临床状态。诊断最通常使用的标准为 DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, American Psychiatric Association)。诊断特征包括记忆损伤以及下列中的至少一种：失语，失用症，失知症，以及执行功能失调。认知损伤必须是严重的足以导致社交的以及职业功能的缺陷。重要地，下降必须表示由先前较高水位功能下降。有大约 70 到 80 种不同

类型的痴呆。一些主要的导致痴呆的失调为退行性疾病(例如, 阿尔茨海默, 皮克氏病), 血管性痴呆(例如, 多-梗塞痴呆), 缺氧性痴呆(例如, 心跳骤停), 外伤性痴呆(例如, 拳击员痴呆[拳师的痴呆]), 传染性痴呆(例如, 克罗伊茨费尔特-雅各布氏病 (Creutzfeldt-Jakob Disease), 中毒性痴呆(例如, 酒精中毒性痴呆)。

在这里, “免疫抑制剂”是指抑制身体引发对抗原/过敏原存在的免疫应答的能力的药物。例如, 对抗疾病或排斥移植器官的能力。这些药物的其它术语为抗-排斥药物。它们不仅用于治疗移植后器官排斥, 而且用于治疗许多其它的免疫疾病诸如克罗恩氏病, 风湿性关节炎, 狼疮, 多发性脑硬化以及牛皮癣。

本发明的组合物含有上述的药物以及, 任选地, 一或多种其它的治疗剂。

治疗剂可选自各种已知的药物诸如, 但不限于: 镇痛药, 消炎药, 驱蠕虫药, 抗-心律不齐药物, 抗生素, 抗凝血剂, 抗抑郁剂, 抗糖尿病药, 抗癫痫药, 抗真菌剂, 抗组胺剂, 抗高血压药, 抗毒蕈碱药物, 抗分支杆菌药物, 抗肿瘤剂, 抗原虫药, 免疫抑制剂, 免疫刺激剂, 抗甲状腺剂, 抗病毒药, 抗焦虑镇静剂, 收敛药,  $\beta$ -肾上腺素封闭剂, 造影剂, 皮质类固醇, 咳嗽镇定剂, 诊断剂, 诊断显象剂, 利尿剂, 多巴胺能剂, 止血剂, 致免疫剂, 脂类调节剂, 肌肉松弛药, 拟副交感神经药, 甲状旁腺降血钙素, 前列腺素, 放射药剂, 性激素, 抗-过敏剂, 兴奋药, 拟交感神经药, 甲状腺药物, 血管扩张剂, 疫苗以及黄嘌呤。抗肿瘤药, 或抗癌药物, 包括但不限于紫杉醇以及衍生物化合物, 且其它的抗肿瘤药选自生物碱, 抗代谢物, 烷化剂以及抗生素。

诊断剂包括 X 射线显影剂以及造影剂。X 射线显影剂的实例包括 WIN-8883 (乙基 3,5-二乙酰氨基-2,4,6-三碘苯甲酸酯)也称为 diatrazoic 酸的乙酯(EEDA), WIN 67722, 即, (6-乙氧基-6-氧代己基-3, 5-二(乙

酰胺基)-2,4,6-三碘苯甲酸酯；乙基-2-(3,5-二(乙酰胺基)-2,4,6-三碘苯甲酸)丁酸酯(WIN 16318)；乙基 diatrizoxyacetate (WIN 12901)；乙基-2(3,5-二(乙酰胺基)-2,4,6-三碘苯甲酸)丙酸酯(WIN 16923)；N-乙基-2(3,5-二(乙酰胺基)-2,4,6-三碘苯甲酸)乙酰胺(WIN 65312)；异丙基 2-(3,5-二(乙酰胺基)-2,4,6-三碘苯甲酸)乙酰胺(WIN 12855)；二乙基 2-(3,5-二(乙酰胺基)-2,4,6-三碘苯甲酸)丙二酸酯(WIN 67721)；乙基 2-(3,5-二(乙酰胺基)-2,4,6-三碘苯甲酸)乙酸苯酯(WIN67585)；丙二酸，[[3,5-二(乙酰胺基)-2,4,5-triodobenzoyl]羟基]二(1-甲基)酯(WIN 68165)；以及苯甲酸，3,5-二(乙酰胺基)-2,4,6-三碘-4-(乙基-3-乙氧基-2-丁烯酸酯)酯(WIN 68209)。优选的造影剂包括被期望在生理条件下相对快速地分解因此使得任意颗粒相关的炎性应答最小化的那些造影剂。可由酶水解，生理学 pH 处的羧酸的溶解或其它机制引起分解。因此，优选溶解性较差的碘化羧酸诸如胆影酸，泛影酸，以及甲芬那酸，水解不稳定的碘化种类诸如 WIN 67721，WIN 12901，WIN 68165 以及 WIN 68209 等等。

这些类别的治疗剂以及诊断剂的描述以及每一类别内的种类列表参见 Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第 29 版, Pharmaceutical 出版社, 伦敦, 1989 年, 其在此引入作为参考。治疗剂和诊断剂是市售的和/或可通过本领域的已知技术进行制备的。

美容剂是能够具有美容活性的任意活性成分。这些活性成分的实例可以是，尤其是，润肤剂，润湿剂，自由基-抑制剂，抗-炎性的，维生素，脱色剂，抗-粉刺剂，抗刺激泌脂的，溶角蛋白剂，苗条剂，皮肤着色剂以及遮光剂，且尤其是，亚油酸，视黄醇，视黄酸，抗坏血酸烷基酯，多不饱和脂肪酸，烟碱酯，生育酚烟酸盐，水稻、大豆或牛油树的不皂化物，神经酰胺，醇酸诸如羟基乙酸，硒衍生物，抗氧化剂，β-胡萝卜素，γ-阿魏酸脂和硬脂酰甘油酸酯。美容剂是市售的和/或可通过本领域的已知技术进行制备。

30

用于本发明的营养增补剂的实例包括，但不限于，蛋白，碳水化合物，水溶性维生素(例如，维生素 C，复合维生素 B，等等)，脂溶性维生素(例如，维生素 A，D，E，K 等等)，以及药草浸液。营养增补剂是市售的和/或可通过本领域的已知技术进行制备。

5

术语“杀虫剂”理解为包括除草剂，杀昆虫剂，杀螨剂，杀线虫剂，杀外寄生虫药以及杀真菌剂。本发明中此杀虫剂的化合物类别的实例可包括尿素，三嗪，三唑，氨基甲酸酯，磷酸酯，二硝基苯胺，吗啉，acylalanines，拟除虫菊酯，二苯乙醇酸酯，二苯醚以及多环卤代烃。各类别杀虫剂的特异性实例列于 Pesticide Manual, 第9版, British Crop Protection Council 中。杀虫剂是市售的和/或可通过本领域的已知技术进行制备。

10

优选地，有机化合物或药学活性物质是水溶性较差的。“水溶性较差”是指化合物在水中的溶解度小于 10 mg/mL，且优选地小于 1 mg/mL。这些较差水溶性药剂大多数适用于水悬浮液制剂，因为在水介质中配制这些药剂有限制的替换方案。

15

本发明还可以使用水溶性药学活性物质进行实验，通过这些化合物截留在固体载体基质中(例如，聚乳酸酯-聚羟乙酸酯共聚物，白蛋白，淀粉)，或通过将这些化合物包被在不渗透药物化合物的密封小囊中。密封小囊可以是聚合物诸如聚丙烯酸酯包衣的。进一步地，由此水溶性药物制备的小颗粒可以被修饰来提高化学稳定性以及通过控制药剂从颗粒中释放来控制药剂的药物动力学特性。水溶性药剂的实例包括，但不限于，简单的有机化合物，蛋白，肽，核苷酸，寡核苷酸以及碳水化合物。

20

25

本发明的颗粒通常具有通过动态光散射法例如光校正波谱学、激光衍射、小俯冲角激光散射(LALLS)、中等角激光散射(MALLS)、光模糊方法(例如 Coulter 方法)、流变学或显微镜学(光或电子))测定的小

30

于约  $100\ \mu\text{M}$  的平均有效粒径。然而，颗粒可以被制备成较宽范围的大小，诸如从约  $20\ \mu\text{M}$  到约  $10\text{nm}$ ，由约  $10\ \mu\text{M}$  到约  $10\text{nm}$ ，由约  $2\ \mu\text{M}$  到约  $10\text{nm}$ ，由约  $1\ \mu\text{M}$  到约  $10\text{nm}$ ，由约  $400\text{nm}$  到约  $50\text{nm}$ ，由约  $200\text{nm}$  到约  $50\text{nm}$  或任意范围或范围的组合。优选的平均有效粒径取决于诸如施用的预定途径，制剂，溶解度，毒性和化合物的生物利用率的因素。

为适于肠胃外施用，颗粒优选地具有小于约  $7\ \mu\text{m}$ ，更优选地小于约  $2\ \mu\text{m}$ ，且最优选地从约  $1\ \mu\text{m}$  到约  $50\text{nm}$  或其任意范围或范围组合的平均有效粒径。肠胃外施用包括静脉内的，动脉内的，鞘内的，腹膜内的，眼内的，关节内的，硬膜内的，肌内的，皮内的或皮下注射。

口服形式的颗粒大小可以超过  $2\ \mu\text{m}$  且通常小于约  $7\ \mu\text{m}$ 。颗粒可以超过  $7\ \mu\text{m}$ ，直至约  $100\ \mu\text{m}$ ，只要该颗粒具有充分的生物利用率及口服形式的其它特性。口服形式包括片剂，胶囊，锭，软的和硬的凝胶胶囊，或其它用于通过口服递送药物的递送载体。

本发明进一步地适于提供适于肺部施用形式的有机化合物的颗粒。用于肺部剂型的颗粒大小可以超过  $2\ \mu\text{M}$  且通常小于约  $10\ \mu\text{M}$ 。在悬浮液中的颗粒可以被雾化以及通过喷雾器用于肺部施用。或者，颗粒可以作为干粉在由悬浮液中除去液相后通过干粉吸入器进行施用，干粉可以重新悬浮在无水推进剂中用于通过计量剂量吸入器进行施用。合适推进剂的实例是氟代烷烃(HFC)诸如 HFC-134a (1, 1, 1, 2-四氟乙烷)以及 HFC-227ea (1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)。不同于氯氟烃(CFC's)，HFC's 几乎不显示出潜在的臭氧耗竭可能。

用于其它递送途径的剂型，诸如鼻，局部，眼，鼻，口腔，直肠，阴道，透皮递送等等也可以从由本发明制备的颗粒进行配制。

30

优选的用于制备颗粒的微量沉淀方法可以分成三个常规类别。每一类别的方法共有步骤：(1)将有机化合物溶解在水混溶的第一有机溶剂产生第一溶液，(2)将第一溶液与水的第二溶剂混合来沉淀有机化合物产生预悬浮液，以及(3)以高切剪混合或加热的形式向预悬浮液施加能量来提供具有上述限定的需要粒径范围稳定型的有机化合物。

三种类别的方法基于通过 X 射线衍射研究，差示扫描量热法(DSC)研究或在施加能量步骤之前以及施加能量步骤以后进行的其它合适研究测定有机化合物的物理特性进行区分。在第一方法类别中，能量施加步骤之前，预悬浮液中的有机化合物为非晶态，半晶状或过冷液体形式并且具有平均的有效粒径。能量施加步骤后有机化合物为具有和预悬浮液基本相同的平均有效粒径的晶体晶形。

在第二方法类别中，能量施加步骤之前，有机化合物为结晶形态，并且具有平均有效粒径。能量添加步骤之后的有机化合物为与能量添加步骤之前具有基本相同平均有效粒径的结晶形态，但是能量-添加步骤后的晶体不太可能聚集。

通过激光动态光散射以及光学显微术观察到有机化合物较低趋向的聚集。

在第三方法类别中，能量施加步骤之前，有机化合物为易碎的晶形，并且具有平均有效粒径。术语“易碎的”是指粒子易碎并且更容易地分解为较小的粒子。能量施加步骤后有机化合物为平均有效粒径小于预悬浮液的晶体的晶形。当与较不易碎的结晶形态的有机化合物相比时，通过采取放置易碎的晶形的有机化合物所需的步骤，随后的能量施加步骤可以更迅速地并且有效地进行。

能量施加步骤可以任意方式进行，其中预悬浮液暴露于空化，剪切或冲击力下。在本发明的一个优选方式中，能量施加步骤是退火步

5 骤。在本发明中退火被定义为通过单次或反复施加能量(直接加热或机械应力)继之以热松弛将热力学不稳定的物质转化为更稳定形态的方法。能量的降低可以通过将固态从较不有序晶格结构转化到较有序晶格结构实现。或者,这种稳定化可以通过表面活性剂分子在固-液界面的重排发生。

10 这三个方法类别将单独论述如下。然而应该理解,可以选择诸如选择表面活性剂或表面活性剂组合,使用表面活性剂的量,反应温度,溶液的混合速率,沉淀速度等等的工艺操作条件使得任意药物在以下论述的任一类别的条件下进行加工。

第一方法类别以及第二和第三方法类别可以进一步地分成分别图解在图 1 以及图 2 中的两个亚类,方法 A 以及 B。

15 根据本发明的第一溶剂是溶剂或溶剂的混合物,其中目的有机化合物相对可溶和其可与第二溶剂混溶。这种溶剂的实例包括,但不限于:聚乙烯吡咯烷酮, N-甲基-2-吡咯烷酮(也称为 N-甲基-2-吡咯烷酮), 2-吡咯烷酮, 二甲基亚砷, 二甲基乙酰胺, 乳酸, 甲醇, 乙醇, 异丙醇, 3-戊醇, 正丙醇, 丙三醇, 丁烯乙二醇(丁二醇), 乙二醇, 20 丙二醇, 单-以及二酯酰甘油一酯(诸如甘油基辛酸酯), 二甲基异山梨糖醇, 丙酮, 二甲基甲酰胺, 1,4-二恶烷, 聚乙二醇(例如, PEG-4, PEG-8, PEG-9, PEG-12, PEG-14, PEG-16, PEG-120, PEG-75, PEG-150, 聚乙二醇酯(实例诸如 PEG-4 二月桂酸酯, PEG-20 二月桂酸酯, PEG-6 异硬脂酸酯, PEG-8 硬脂酸棕榈酸酯, PEG-150 硬脂酸棕榈酸酯, 25 聚乙二醇山梨聚糖(诸如 PEG-20 山梨聚糖异硬脂酸酯), 聚乙二醇单烷基醚(实例诸如 PEG-3 二甲醚, PEG-4 二甲醚), 聚丙二醇(PPG), 聚丙烯藻酸盐, PPG-10 丁二醇, PPG-10 甲基葡萄糖醚, PPG-20 甲基葡萄糖醚, PPG-15 硬脂酰醚, 丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯, 丙二醇月桂酸酯。优选的第一溶剂是 N-甲基-2-吡咯烷酮。另一优选的第一溶剂是 30 乳酸。



## 方法 A

在方法 A 中(参见图 1), 有机化合物(“药物”)首先溶于第一溶剂产生第一溶液。取决于有机化合物在第一溶剂中的溶解度, 可以添加从约 0.01% (w/v)到约 50% (w/v)的有机化合物。加热浓缩物由约 30 °C到约 100°C可能是确保化合物在第一溶剂中总溶解所必需的。

通过添加一或多种任意的表面改性剂诸如阴离子表面活性剂, 阳离子表面活性剂, 两性离子表面活性剂, 非离子型表面活性剂或生物学表面活性分子来提供第二水溶剂。合适的阴离子表面活性剂包括但不限于磺酸烷基酯, 磷酸烷基酯, 膦酸烷基酯, 月桂酸钾, 月桂基硫酸钠, 十二烷基硫酸钠, 烷基聚氧化乙烯硫酸酯, 海藻酸钠, 二辛基磺基琥珀酸钠, 磷脂酰甘油, 磷脂酰肌醇, 双磷脂酰甘油, 磷脂酰基肌苷, 磷脂酰丝氨酸, 磷脂酸以及它们的盐, 羧甲基纤维素钠, 胆汁酸及其它的胆酸(例如, 胆酸, 脱氧胆酸, 甘氨酸胆酸, 牛磺胆酸, 甘氨酸脱氧胆酸)及其盐(例如脱氧胆酸钠等等)。

两性离子表面活性剂是电中性但是在相同的分子内具有局部的正负电荷。合适的两性离子表面活性剂包括但不限于两性离子磷脂。合适的磷脂包括卵磷脂, 磷脂酰乙醇胺, 二酰基-甘油基-磷酸乙醇胺(诸如二肉豆蔻酰基-甘油基-磷酸乙醇胺(DMPE), 二棕榈酰基-甘油基-磷酸乙醇胺(DPPE), 二硬脂酰基-甘油基-磷酸乙醇胺(DSPE)以及二油酰基-甘油基-磷酸乙醇胺(DOPE))。包括阴离子以及两性离子磷脂的磷脂混合物可用于本发明中。这种混合物包括但不限于溶血磷脂, 卵或大豆磷脂或其任意组合。磷脂, 阴离子, 两性离子或磷脂的混合物可以是盐或脱盐的, 氢化或部分氢化的或天然的半合成的或合成的。在本发明中磷脂也可以与水溶性的或亲水聚合物结合特异性靶向递送到巨噬细胞中。然而, 在其它应用中结合的磷脂可被用来靶向其它细胞或组织。优选的聚合物是聚乙二醇(PEG), 又名单甲氧基聚乙二醇(mPEG)。PEG 的分子重量可以例如从 200 到 50, 000。一些通常使用

的市售 PEG 包括 PEG 350, PEG 550, PEG 750, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000 以及 PEG 5000。与一或多种 PEGs 结合的磷脂在这里成为“PEG 化的磷脂”。磷脂或 PEG-磷脂结合物可以同时合并官能团, 其共价连接到包括但不限于蛋白, 肽, 碳水化合物, 糖蛋白, 抗体或药

5 学活性剂的配体。这些官能团可以与配体通过例如酰胺键形成, 二硫或硫醚形成, 或生物素/链霉亲和素结合。配体结合官能团的实例包括但不限于己酰胺, 十二烷酰胺, 1,12-十二烷双羧酸酯, 硫乙醇, 4-(p-马来酰亚氨基苯基)丁酰胺(MPB), 4-(p-马来酰亚氨基甲基)环己烷-羧酰胺(MCC), 3-(2-吡啶基二硫)丙酸酯(PDP), 琥珀酸酯, 戊二酸, 十二酸

10 盐以及生物素。

合适的阳离子表面活性剂包括但不限于季铵化合物, 诸如苯甲烃氯化铵, 十六烷基三甲基溴化铵, 月桂基二甲基苯甲基氯化铵, 酯酰肉碱盐酸盐, 二甲基二十八烷基溴化胺(DDAB), 二油酰基甲基丙基铵 (DOTAP), 二十四烷酰三甲基丙基铵 (DMTAP), 二甲基氨基乙烷基氨甲酰基胆甾醇 (DC-Chol), 1, 2 - 二酰基甘油-3-(O-烷基)胆碱磷酸, O - 烷基磷脂酰胆碱, 烷基吡啶卤化物, 或长链烷基胺诸如, 例如, 正辛胺和油胺。

15

合适的非离子型表面活性剂包括: 甘油酯, 聚氧化乙烯脂肪醇醚 (Macrogol 和 Brij), 聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(Polysorbates), 聚氧乙烯脂肪酸酯(Myrij), 山梨聚糖酯(Span), 单硬脂酸甘油酯, 聚乙二醇, 聚丙二醇, 鲸蜡醇, 鲸蜡硬脂醇, 硬脂醇, 芳烷基聚醚醇, 聚氧化乙烯-聚环氧丙烷共聚物(poloxomers), 旋胺, 甲基纤维素, 羟甲基纤维素, 羟基丙基纤维素, 羟基丙甲基纤维素, 非结晶纤维素, 包括淀粉和淀粉衍生物诸如羟乙基淀粉(HES)等的多糖, 聚乙烯醇, 和聚乙

20 烯吡咯烷酮。在本发明优选的形式中, 非离子型表面活性剂是聚氧化乙烯和聚环氧丙烷共聚物, 优选地为丙二醇和乙二醇的嵌段共聚物。这些多聚物以商品名称 POLOXAMER 出售, 此外有时称为

25 PLURONIC®, 由包括 Spectrum Chemical 和 Ruger 公司等在内的一些

30

供应商出售。聚氧乙烯脂肪酸酯包括具有短烷基链的那些。这些表面活性剂的一个实施例是 BASF Aktiengesellschaft 公司生产的 SOLUTOL® HS 15, 聚乙烯-660-羟基硬脂酸酯。

5            表面活性生物分子包括诸如白蛋白, 酪蛋白, 肝素, 水蛭素等分子或者其它合适的蛋白质。也包括多糖生物制品, 并且包含但不限于淀粉, 肝素以及壳聚糖。其它合适的表面活性剂包括任意氨基酸诸如亮氨酸, 丙氨酸, 缬氨酸, 异亮氨酸, 赖氨酸, 天冬氨酸, 谷氨酸, 甲硫氨酸, 苯丙氨酸, 或这些氨基酸的任意衍生物诸如, 例如, 酰胺  
10            或酯衍生物以及由这些形成的多肽。

             其同时可添加 pH 调节剂到第二溶剂中。合适的 pH 调节剂包括但不限于, 盐酸, 硫酸, 磷酸, 单羧酸(诸如, 例如乙酸以及乳酸),  
15            二羧酸(诸如, 例如, 琥珀酸), 三羧酸(诸如, 例如柠檬酸), THAM (三(羟甲基)氨基甲烷), 葡甲胺(N-甲基葡糖胺), 氢氧化钠以及氨基酸诸如甘氨酸, 精氨酸, 赖氨酸, 丙氨酸, 组氨酸以及亮氨酸。第二溶剂应该具有从约 3 到约 11 范围内的 pH 值。水介质可以另外包括渗透压调节剂, 诸如但不限于甘油, 单糖诸如葡萄糖, 二糖诸如蔗糖, 三糖诸如棉子糖以及糖醇诸如甘露糖醇, 木糖醇以及山梨糖醇。

20            口服剂型可利用下述的一或多种赋形剂: 凝胶, 酪蛋白, 卵磷脂(磷脂), 阿拉伯树胶, 胆甾醇, 黄耆胶, 硬脂酸, 苯扎氯铵, 硬脂酸钙, 单硬脂酸甘油酯, 十八十六醇, 聚乙二醇乳化蜡, 山梨聚糖酯, 聚氧乙烯烷基醚, 例如, 聚乙二醇醚诸如聚乙二醇 1000, 聚氧化乙烯  
25            蓖麻油衍生物, 聚环氧乙烷山梨聚糖醇脂肪酸酯, 例如, 市售的 Tweens™, 聚乙二醇, 聚氧化乙烯硬脂酸酯, 胶体二氧化硅, 磷酸酯, 十二烷基磺酸钠, 羧甲基纤维素钙, 羧甲基纤维素钠, 甲基纤维素, 羟乙基纤维素, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素酞酸酯, 非结晶的纤维素, 镁铝硅酸盐, 三乙醇胺, 聚乙烯醇(PVA), 以及聚乙烯吡咯  
30            烷酮(PVP)。这些赋形剂大部分详述在美国药物联合会和英国药理学

会共同出版的药物赋形剂手册(*Handbook of Pharmaceutical Excipients*)上, *Pharmaceutical* 出版社, 1986。表面改性剂是市售的和/或可通过本领域的已知技术进行制备。可组合使用两种或多种表面改性剂。

5            在本发明优选的形式中, 制备有机化合物的小颗粒的方法包括将第一溶剂添加到第二溶剂的步骤。加入速率取决于有机化合物的批量大小以及沉淀动力学。典型地, 对于小规模实验室方法(制备 1 升), 加入速率为从约 0.05 cc 每分钟到约 10 cc 每分钟。在施加期间, 溶液应该在恒定搅拌的情况下。已经观察到利用光学显微术形成无定形粒子, 半晶状的固形物或过冷液体从而产生预悬浮液。该方法进一步地  
10            包括将预悬浮液进行退火步骤使得无定形粒子, 过冷液体或半结晶固体转化为更稳定的固态的结晶。产生的粒子具有通过动态光散射法(例如, 上述范围内的光校正波谱学, 激光衍射, 小俯冲角激光散射(LALLS), 中等角激光散射(MALLS), 光模糊方法(例如 Coulter 方法),  
15            流变学或显微镜学(光或电子))测定的平均有效粒径。

              能量-添加步骤包括通过超声处理, 匀化作用, 逆流匀化作用, 微流化, 或提供冲力、切力或空化压力的其它方法添加能量。样品可以在这个阶段冷却或加热。在本发明的优选形式中, 退火步骤受活塞  
20            开口匀浆器诸如 Avestin 公司出售的产物指示 EmulsiFlex-C160 匀浆器的作用。在本发明的优选形式中, 退火可以通过利用超声波处理器诸如 Sonics 和 Materials 公司生产的 Vibra-细胞超声波处理器(600W)的超声作用来完成。在本发明另一优选的实施方案中, 退火可以通过利用美国专利 5,720,551 描述的乳化器完成, 其在此处引入作为参考并且  
25            且作为本发明的一部分。

              取决于退火的速率, 理想地需调节处理样品的温度在从约-30°C 到 30°C 的范围内。或者, 为了影响处理固体中的目的相转化在退火步骤过程中将预悬浮液加热至约 30°C 到 100°C 的范围是必需的。

30

## 方法 B

方法 B 与方法 A 的不同之处在如下的方面。第一差异是被添加给第一溶液的表面活性剂或表面活性剂组合。表面改性剂可选自上述的阴离子表面活性剂，非离子型表面活性剂，阳离子表面活性剂，以及表面活性生物改性剂。

## 方法 A 和方法 B 与 USPN5,780,062 的比较实施例

美国专利 5, 780, 062 公开了一种通过首先将化合物溶解在合适的水混溶的第一溶剂中制备有机化合物的小颗粒的方法。将聚合物与两性分子溶解在水性溶剂中来制备第二溶液。第一溶液然后添加至第二中来形成包括有机化合物与聚合物-两性分子混合物的沉淀。'062 专利没有公开在方法 A 和 B 中的本发明能量-添加步骤的利用。通常通过快速聚集与颗粒生长来证明稳定性的缺少。在某些情况下，无定形粒子再结晶为大的晶体。以上述公开的方式添加能量至预悬浮液中通常提供了显示出降低的颗粒聚集与生长速率以及在产物储存时不产生再结晶的颗粒。

通过缺少在沉淀之前形成聚合物-两性分子复合物的步骤，方法 A 和 B 与'062 专利的方法进一步地不同。在方法 A 中，此种复合物不能形成因为没有聚合物被添加到该稀释(含水)相中。在方法 B 中，表面活性剂，其可作为两性分子，或聚合物，与有机化合物一起溶解于第一溶剂中。此排除了在沉淀之前形成任何的两性分子-聚合物复合物。在'062 专利中，小颗粒的成功沉淀依赖于在沉淀之前形成两性分子-聚合物复合物。'062 专利公开了两性分子-聚合物复合物在水性第二溶液中形成了聚集。'062 专利解释了疏水性有机化合物与两性分子-聚合物复合物相互作用，由此减少了这些聚集物的溶解度并导致沉淀。在本发明中，证明了第一溶剂中的表面活性剂或聚合物的内含物(方法 B)，当随后添加至第二溶剂时，导致形成了比通过'062 专利所述方法提供的更均一、更精细的微粒。

30

5 为此，制备并分析两种制剂。每一制剂具有两种溶液，一种浓缩物和一种含水稀释液，其混合在一起然后超声处理。每一制剂中的浓缩物具有一种有机化合物(伊曲康唑)，水溶性的溶剂(N-甲基 2-吡咯烷酮或 NMP)以及可能为一种聚合物(泊洛沙姆 188)。含水稀释液具有水，Tris 缓冲液以及可能的聚合物(泊洛沙姆 188)和/或一种表面活性剂(脱氧胆酸钠)。在超声处理之前和超声处理之后测定有机颗粒的平均粒子直径。

10 第一制剂 A 具有浓缩物伊曲康唑和 NMP。含水稀释液包括水，泊洛沙姆 188，Tris 缓冲液和脱氧胆酸钠。因此含水稀释液包括聚合物(泊洛沙姆 188)，和两性分子(脱氧胆酸钠)，其可形成聚合物/两性分子复合物，且，因此，与'062 专利的公开相一致。然而，'062 专利同样没有公开能量增加步骤)。

15 第二制剂 B 具有浓缩物伊曲康唑，NMP 和泊洛沙姆 188。含水稀释液包括水，Tris 缓冲液和脱氧胆酸钠。根据本发明制备这些制剂。因为含水稀释液不含有聚合物(泊洛沙姆)和两性分子(脱氧胆酸钠)的组合，聚合物/两性分子复合物不能在混合步骤之前形成。

20 表 1 显示了通过对悬浮液制剂的三个重复激光衍射测定的平均粒子直径。测定最初的大小，样品超声处理 1 分钟后。然后重复测定大小。当通过方法 A 超声处理时大尺寸减少是颗粒聚集的指示。

表 1：

方法	浓缩物	含水稀释液	平均粒子直径(微米)	超声处理后(1分钟)
A	伊曲康唑(18%), N-甲基-2-吡咯烷酮(6mL)	泊洛沙姆	18.7	2.36
		188(2.3%), 脱氧胆酸钠(0.3%)Tris 缓冲液(5mM,pH8)水(适量至 94mL)	10.7	2.46
			12.1	1.93
B	伊曲康唑(18%), 泊洛沙姆 188(37%)N-甲基-2-吡咯烷酮(6mL)	脱氧胆酸钠(0.3%), Tris 缓冲液(5mM, pH8)水(适量至 94mL)	0.194 0.178 0.181	0.198 0.179 0.177

由施加本发明所述的处理产生的药物悬浮液可以作为可注射的溶液直接施用，在制剂中使用注射用水并且应用溶液灭菌的适当装置。

- 5 可以通过在混合形成预悬浮液之前，将药物浓缩物(药物，溶剂以及任选的表面活性剂)以及稀释培养基(水以及任选的缓冲液以及表面活性剂)的分开灭菌以及后面的步骤在无菌条件下进行。灭菌可采用本领域公知的方法诸如蒸汽或热灭菌， $\gamma$ 照射等方法来完成。其它的灭菌方法为高压灭菌法。其它的灭菌方法，尤其用于其中大于 99%小于 200 nm
- 10 的颗粒，将包括首先通过 3.0 微米过滤器继之以通过 0.45-微米颗粒过滤器过滤进行预过滤，继之以蒸汽或热力灭菌法或通过另两个 0.2-微米薄膜过滤器进行无菌过滤。

- 15 任选地，无溶剂的悬浮液可以通过沉淀后除去溶剂产生。这可以通过离心，透渗析，渗滤，力场分馏法，高压过滤或其它本领域公知的分离技术实现。

- 20 通常通过一次到三次连续的离心运行进行 N-甲基-2-吡咯烷酮的完全脱除；每一次离心(18,000 rpm 30 分钟)后倒出上清液并且丢弃。添加新鲜无有机溶剂的一定体积的悬浮液介质到剩余的固形物中并且通过匀化作用分散混合物。其它的本领域技术人员应该认识到其它高切剪混合技术可以应用在该重构步骤中。或者，无溶剂的颗粒可以依

照各种用于诸如口服、肺部、鼻的、局部的、肌内的等等给药途径的要求形成各种的剂型。

5 此外，任意不希望的赋形剂诸如表面活性剂可以通过利用上述的分离方法由更合乎需要的赋形剂替代。离心或过滤后溶剂以及第一赋形剂可以随上清液一起丢弃。然后可以添加无溶剂并且无第一赋形剂的一定体积的新鲜悬浮液介质。或者，可以添加新的表面活性剂。例如，离心并且除去上清液后包含药物，N-甲基-2-吡咯烷酮(溶剂)，泊洛沙姆 188 (第一赋形剂，脱氧胆酸钠，丙三醇并且水的悬浮液可以由  
10 磷脂(新的表面活性剂)，丙三醇以及水取代。

### I.第一处理类别

第一处理类别的方法通常包括将有机化合物溶解在水溶性的第一溶剂的步骤继之以将这种溶液与水溶液混合形成的预悬浮液，其中通过  
15 通过 X-射线衍射研究、DSC、光学显微术或其它分析技术测定的有机化合物为非晶态，半结晶形式或过冷液体形式并且具有上述有效粒径范围之一内的平均有效粒径。混合步骤继之以能量添加步骤且，在本发明优选的方案中为退火步骤。

### 20 II.第二处理类别

第二处理类别的方法包括与第一处理类别基本上相同的步骤，区别在下列方面。预悬浮液的 X 射线衍射，DSC 或其它合适的分析技术显示有机化合物为结晶形状并且具有平均有效粒径。能量施加步骤后有机化合物具有与能量施加步骤之前基本上相同的平均有效粒径但当  
25 与预悬浮液的粒径相比时较少倾向于聚集成大的颗粒。不限于理论，相信粒径稳定性的差异可能取决于固-液界面表面活性剂分子的重排。

### III.第三处理类别

第三类别的方法对第一以及第二处理类别的最初两个步骤进行了  
30 修饰以确保预悬浮液中的有机化合物为具有平均有效粒径的易碎的形



式(例如, 诸如纤细针以及薄板)。易碎颗粒可通过选择合适的溶剂, 表面活性剂或表面活性剂的组合, 单独的溶液的温度, 混合速率以及沉淀速度等来形成。易碎性可以同时通过在将第一溶液与水溶液混合步骤期间导入晶格缺陷(例如, 劈裂面)得以增强。这将通过诸如在沉淀步骤提供的快速结晶产生。在能量施加步骤中, 这些易碎晶体转变为动力学稳定并具有小于预悬浮液平均有效粒径的平均有效粒径的晶体。动力学稳定的是指颗粒与未动力学稳定化的颗粒相比具有减少的聚集倾向性。在这种情况下, 能量施加步骤导致易碎颗粒的破碎。通过确保预悬浮液的颗粒处于易碎的状态, 与其中步骤没有使其处于易碎的形式有机化合物的处理相比可以更容易地且更迅速地制备成目的粒度范围内的颗粒。

除如上所述微量沉淀方法之外, 本领域任意其它已知的制备亚微米大小颗粒或纳米颗粒的沉淀法可以用于本发明。下列描述了其它沉淀法的实例。实例用于例证的目的且不应被理解为对本发明范围的限制。

#### 乳化沉淀法

共同悬而未决和共同转让的美国专利申请 09/964,273 中公开了一种合适的乳状沉淀技术, 其引入此处作为参考并且作为本文的一部分。在这个方法中, 该方法包括步骤:(1)提供具有有机相以及水相的多相系统, 其中有机相具有药学上有效的化合物; 以及(2)对系统进行声处理蒸发一部分有机相以使化合物沉淀水相中并且具有小于大约  $2\ \mu\text{m}$  的平均有效粒度。提供多相系统的步骤包括:(1)将水不溶性溶剂与药学上有效的化合物混合以产生有机溶液, (2)制备含有一种或多种表面活性化合物的含水溶液, 以及(3)将有机溶液与水溶液混合以形成多相系统。将有机相与水相混合的步骤可以包括活塞开口匀浆器, 胶体磨碎机, 高速搅拌设备, 挤出设备, 手工搅动或者振荡设备, 微量液流仪, 或者其它设备或者技术以提供高剪切状况。粗乳化液在水中具有大小大约小于  $1\ \mu\text{m}$  直径的油珠。声处理粗乳化液以产生微乳化

液并且最后产生亚微米细粒大小的粒子悬浮液。

5 另一种制备亚微米大小的粒子的方法公开于共同悬而未决和共同  
转让的美国专利申请 10/183,035,此处引入作为参考并作为本文的一部分。  
该方法包括步骤：(1)提供具有有机相和水相的多相系统粗悬浮液，  
其中有机相具有药用化合物；(2)对粗悬浮液提供能量以形成微分散  
10 体；(3)冷冻微分散体；以及(4)冻干微分散体以获得药用化合物的亚微  
米细粒大小粒子。提供多相系统的步骤包括：(1)将水不溶性溶剂与药  
学上有效的化合物混合以产生有机溶液；(2)制备含有一种或多种表面  
15 活性化合物的含水溶液；以及(3)将有机溶液与水溶液混合以形成多相  
系统。混合有机相和水相的步骤包括使用活塞开口匀浆器，胶体磨碎  
机，高速搅拌设备，挤出设备，手工搅动或者振荡设备，微量液流仪，  
或者其它设备或提供高剪切状况的技术。

#### 15 溶剂抗溶剂沉淀法

合适的溶剂抗溶剂沉淀技术公开于美国专利 5,118,528 和  
5,100,591, 此处引入作为参考并作为本文的一部分。该方法包括步骤：  
(1)在溶剂或者溶剂混合物里制备生物活性物质的液相，其中可加入一  
20 或多种表面活性剂；(2)制备非溶剂或非溶剂混合物的第二液相，该非  
溶剂可与该物质的溶剂或者溶剂混合物混合；(3)通过搅拌将(1)和(2)  
的溶液加到一起；和(4)去除不需要的溶剂以产生纳米粒子胶体悬浮  
液。该'528 专利公开了无需供应能量产生小于 500nm 物质粒子的方法。

#### 反相沉淀

25 美国专利 6,235,224; 6,143,211 和美国专利申请 2001/0042932 中  
公开了一种合适的反相沉淀法，此处引入作为参考并作为本文的一部分。  
反相是用来描述物理现象的术语，为将溶于连续相溶剂系统的多  
聚物转化成其中多聚物为连续相的固体大分子网格。诱导反相的一种  
方法是向连续相添加非溶剂。多聚物经受从单一相到不稳定的双相混  
30 合物的转变：富含多聚物和缺少多聚物的组分。富聚合物相中的非溶

剂胶束小滴用作成核点并且涂有聚合物。该'224 专利公开了在一定条件下聚合物溶液的反相可以自发形成不连续的微粒，包括纳米粒子。该'224 专利公开了在溶剂中溶解或者分散多聚物。同时药剂溶解或者分散在溶剂中。为了使这个方法中晶种引入步骤是有效的，理想的是将药剂溶于溶剂中。多聚物，药剂和溶剂一起形成具有连续相的混合物，其中溶剂是连续相。然后向混合物加入到至少十倍过量的可混合的非溶剂以产生自发形成具有平均粒径在 10nm 和 10 $\mu$ m 之间的微密封的药剂微粒。粒度受溶剂与非溶剂体积比，聚合物浓度，多聚物-溶剂溶液的粘度，多聚物的分子量，和溶剂-非溶剂对特性的影响。该方法去除了产生溶剂微滴，诸如形成乳化液的步骤。该方法也避免了搅动和/或剪切力。

#### pH 改变沉淀法

pH 改变沉淀技术的步骤通常包括在溶液中药物可溶的 pH 条件下溶解药物，继之以改变 pH 至其中药物不再可溶。pH 可以是酸性的或者碱性的，取决于特定的药用化合物。然后中和溶液以形成药学活性化合物亚微米细粒大小粒子的预悬浮液。一种合适的 pH 改变沉淀过程公开于美国专利 5,665,331，引入此处作为参考并作为本文的一部分。该方法的步骤包括在碱性溶液中连同晶体生长改性剂(CGM)溶解药用药剂，然后在合适的表面修饰表面活性剂或者药剂存在的情况下用酸中和溶液以形成该药剂的细小粒子悬浮液。沉淀步骤后可进行悬浮液的渗滤净化步骤，然后将悬浮液浓度调节到目的水平。据报道通过光子相干谱学测量本方法产生 Z-平均直径小于 400 nm 的微晶粒子。

其它 pH 改变沉淀法的实施例公开于美国专利 5,716,642；5,662,883；5,560, 932；和 4,608,278 中，此处引入作为参考并作为本文的一部分。

#### 注入沉淀法

合适的注入沉淀技术公开于美国专利 4,997, 454 和 4,826,689，此

处引入作为参考并作为本文的一部分。首先，将合适的固体化合物溶于合适的有机溶剂以形成溶剂混合物。然后，在大约-10℃和大约 100℃之间向溶剂混合物注入与有机溶剂混溶的沉淀非溶剂，注入速度从每 50 ml 体积大约每分钟 0.01 ml 到大约每分钟 1000 ml，以产生大体均一的平均直径基本上小于 10 μm 的沉淀非聚合体固体粒子悬浮液。5 优选对注入沉淀非溶剂的溶液进行搅动(例如，通过搅拌)。非溶剂可以含有表面活性剂以抵抗聚合稳定粒子。然后将该粒子与有机溶剂分离。本发明的温度参数、非溶剂与溶剂的比值、注入速度、搅拌速度和体积等参数可根据固体化合物和目的粒度进行变化。粒度与非溶剂和溶剂体积的比值和注入温度成正比而与注入速度和搅拌速度成反比。10 根据该化合物和目的悬浮介质的相对溶解度，沉淀非溶剂可以是含水的或者无水的。

#### 温度改变沉淀法

15 温度改变沉淀法，也称为热-溶解技术，公开于 Domb 的美国专利 5,188,454 中，此处引入作为参考并作为本文的一部分。在本发明的一个实施方案中，制备脂球体的步骤为：(1)在溶解介质中溶解或者溶解要递送的诸如药物等物质以形成要递送物质的液体；(2)在高于该物质或者介质溶解温度的温度，将磷脂与水介质一起添加到溶解物质或者载体中；(3)在超过介质溶解温度的温度混合该悬浮液直到获得匀质的细制备物；然后(4)快速地冷却制备物到室温或者室温以下。20

#### 溶剂蒸发沉淀法

25 溶剂蒸发沉淀技术公开于美国专利 4,973,465 中，此处引入作为参考并作为本文的一部分。该'465 专利公开了制备微晶的方法，包括步骤：(1)提供溶于常见的有机溶剂或者溶剂组合的药用组合物和磷脂溶液，(2)蒸发溶剂或者(多种)溶剂和(3)强烈搅拌，悬浮通过在水溶液中该溶剂或者(多种)溶剂的蒸发获得的膜。通过向溶液中施加能量进行足够量溶剂的蒸发来除去溶剂以沉淀该化合物。还可以通过诸如对溶液应用真空或者对该溶液吹氮气等其它已知的技术除去溶剂。30

### 反应沉淀法

反应沉淀法的步骤包括将药用化合物溶解到合适的溶剂中以形成溶液。加入化合物的量应该等于或低于该化合物在溶剂中的饱和点。

- 5 通过与化学试剂反应或者通过诸如加热或者紫外线等加入能量进行修饰对该化合物进行修饰，使得修饰的化合物在溶剂中具有较低的溶解度并从溶液中沉淀出来。

### 压缩流体沉淀法

- 10 通过压缩流体进行沉淀的合适技术公开于 Johnston 的 WO 97/14407 中，此处引入作为参考并作为本文的一部分。该方法的步骤包括在溶剂中溶解水不溶性药物形成溶液。然后将溶液喷雾到可以是气体，液体或者临界流体的压缩流体中。将压缩流体添加到溶于溶剂中的溶解物溶液中，使得溶解物到达或者逼近过饱和状态，并且沉淀析出微粒。在这种情况下，压缩流体作为抗溶剂降低其中药物溶解的溶剂的内聚能密度。
- 15

- 或者，药物可以溶于压缩流体，然后喷雾到水相。压缩流体的迅速扩张减小了该液体的溶解能力，接着导致溶解物在水相中沉淀析出微粒。在这种情况下压缩流体作为溶剂。
- 20

### 制备粒子的其它方法

- 本发明的粒子还可以通过活性剂的机械研磨进行制备。机械研磨包括诸如喷射研磨，珍珠研磨，球磨研磨，锤碎，液力研磨或湿磨技术诸如公开在美国专利 5,145,684 中的技术，其在此处引入作为参考并且为本发明的一部分。
- 25

- 另一制备本发明粒子的方法是悬浮活性剂。在该方法中，活性剂的粒子通过将粒子直接添加到水介质获得预悬浮液分散在水介质中。粒子通常涂有表面改性剂抑制粒子的聚集。一或多种其它赋形剂可以
- 30

添加到活性剂或者水介质中。

### 多晶形控制

5 本发明进一步地提供用于控制药学活性物质的晶体结构的步骤来最终产生具有目的粒度范围和目的晶体结构的化合物的悬浮液。术语“晶体结构”是原子能在晶体晶胞内的排列。

10 可结晶成不同晶体结构的药学-活性物质据说是多晶形的。多晶形的鉴定是药物配制中的重要步骤，因为相同药物的不同多晶形可在溶解度、治疗活性、生物利用率以及悬浮稳定性方面显示出差异。因此，控制化合物的多晶形来确保产品纯度和批次-到-批次重复性是重要的。

15 控制化合物多晶形的步骤包括晶种第一溶液，第二溶剂或预悬浮液来确保目的多晶形物的形成。晶种包括利用晶种化合物或添加能量。在本发明优选的形式中，晶种化合物是目的多晶形的药学-活性物质。或者，晶种化合物还可以是惰性的杂质或具有类似于目的多晶形物诸如胆盐的结构有机化合物。

20 晶种化合物可以由第一溶液中沉淀。这些方法包括添加充分量的药学活性物质使其超过药学活性物质在第一溶剂中的溶解度来产生过饱和溶液。处理过饱和溶液来沉淀目的多晶形的药学-活性物质。处理过饱和溶液包括陈化溶液一段时间直至观察到晶体形成来产生晶种混合物。添加能量到过饱和溶液中来引起药学活性物质以目的多晶形由溶液中沉淀出来是可能的。能量可以以各种方式添加包括如上所述的能量增加步骤。进一步地，能量可通过加热或将预悬浮液暴露于电磁能、粒子束或电子束源来添加。电磁能包括利用激光束、动态的电磁能，或其它的辐射源。进一步考虑利用超声波、静电场和静磁场作为能量添加源。

30

在本发明的一个优选的形式中，用于由陈化的过饱和溶液产生晶种晶体的方法包括步骤：(i)添加大量的药学活性物质至第一有机溶剂中来产生过饱和溶液，(ii)陈化过饱和溶液形成可检测的晶体来产生晶种混合物；和(iii)混合晶种混合物与第二溶剂沉淀药学-活性物质来产生预-悬浮液。预-悬浮液因此可进一步地如上所述进行处理来提供具有目的多晶形和目的粒度范围的药学-活性物质的水悬浮液。

晶种还可以通过添加能量至第一溶液，第二溶剂或预-悬浮液中来完成，只要暴露的液体含有药学活性物质或晶种物质。能量可以以如上述用于过饱和溶液的相同方式进行添加。

因此，本发明提供了基本上不含未指定的多晶形物具有目的多晶形的药学活性物质的组合物。本发明方法的设想可应用于选择性产生众多药学活性物质的目的多晶形物。

用于抗惊厥剂(抗癫痫)和抗痴呆和免疫抑制剂疗法的小-颗粒药物制剂

癫痫发作由神经元激活和抑制的化学不平衡所引起，导致过量的放电作用。结果是干扰正常功能的电学级联。癫痫发作控制的标准疗法是施用调节神经化学过程的药物。主要的抗惊厥剂类别，为三环类(酰胺咪嗪，奥卡西平，等等)， $\gamma$ -氨基丁酸类似物(例如，氨己烯酸和加巴喷丁)，苯二氮(例如，安定，氯硝西泮)，乙内酰脲(例如，二苯乙内酰脲)巴比妥酸盐(例如，苯巴比妥)，苯基三嗪(例如，拉莫三嗪)和新的药物诸如托吡酯和左乙拉西坦。约70-80%的癫痫症患者可以用单个药物完全地控制癫痫发作。其它的可能需要两种或多种药物的组合。不幸地是，约20%的病人仍然具有癫痫发作也即其对现有的药物具有抗性。人们认为通过在某些情况下使用高等的药物负载，许多的这些抗性癫痫发作可被控制。特异性抗惊厥剂药物包括：酰胺咪嗪(Tegretol (R))，奥卡西平(Trileptal (R))，托吡酯，氨己烯酸，噻加宾，progabide，巴氯芬，10, 11-二氢-10 - 羟基酰胺咪嗪 (MHD),拉莫三嗪

(Lamictal (R)), 苯妥英(Dilantin (R)), 苯巴比妥, 麦苏林, 安定, 氯硝西泮, lorezapam, clorazepate 和非尔氨酯。如同许多 CNS (中枢神经系统) 药物一样, 许多抗癫痫药物的活性与它们穿透血脑屏障(BBB)的能力有关, 因此需要某些疏水性的程度。这一点解释了大量这些药物的低水溶性。实例包括苯二氮, 三环的, 乙内酰脲和巴比妥酸盐。

酰胺咪嗪吸引人们对其能力的大量关注, 其不仅治疗癫痫症而且潜在地治疗其它的 CNS 失调诸如痴呆。

抗惊厥剂可以配制为所用药物的小-颗粒悬浮液。这些制剂的优点包括潜在地具有使副作用最小化的可能性的较高载药量, 副作用诸如倦睡、疲劳、眩晕、眼球震颤或恶心。本发明的一个优选实施方案要求具有附图 3 所示基本结构的三环抗惊厥剂的制剂。

抗痴呆药物包括镇静剂抗抑郁剂和忧虑-缓和药物。特异性的镇静剂包括: 氯丙嗪 (Largactil), 氯噻醇 (Clopixol), 氟奋乃静 (Modecate), 氟哌啶醇 (Haldol, Serance), 奥氮平 (Zyprexa), 丙嗪 (Sparine), 喹硫平 (Seroquel), 利培酮 (Risperdal), 舒必利 (Dolmatil, Sulparex, Sulpatil), 疏利达嗪 (Melleril) 和三氟吩噻嗪 (Stelazine). 特异性抗抑郁剂包括: 阿米替林 (Lentizol, Tryptizol), 阿莫沙平 (Asendis), 西酞普兰 (Cipramil), 度硫平 (Prothiaden), 多塞平 (Sinequan), 氟西汀 (Prozac), 氟伏沙明 (Faverin), 丙米嗪 (Tofranil), 洛非帕明 (Gamanil), Mirtazipine (Zispin), 奈法唑酮 (Dutonin), Nortyrtiline (Allegron), 帕罗西汀 (Seroxat), 瑞波西汀 (Edronax), 舍曲林 (Lustral) 和 文拉法辛 (Effexor)。特异性忧虑-缓和药物, 阿普唑仑 (Xanax), 利眠宁 (Librium), 地西泮 (Valium), 劳拉西泮 (Ativan) 和 Oxazepam (Oxazepam)。特异性安眠药包括: 氯美噻唑 (Heminevrin), 氟西洋 (Dalmane), 硝基安定 (Mogadon), 替马西洋 (Normison), 吡嗪哌酯 (Zimovane) 和 唑吡坦 (Stilnoct)。特异性免疫抑制剂包括环孢菌素及其代谢物, 包括但不限于, 环孢菌素 A, 霉酚酸



吗啉乙酯 (CellCept (R)), 他克莫司(Prograf (R)), 西罗莫司 (Rapamune (R)), 皮质类固醇(例如, 氢化泼尼松, 甲基强的松龙, 可的松, 氟替卡松, 倍氯米松, 皮质甾醇), 咪唑硫嘌呤(Imuran (R)), 15 -脱氧精肌啉和来氟米特。

5

### 实施例

实施例 1: 具有磷脂表面涂层的 1%酰胺咪嗪悬浮液的制备(来自美国专利申请 US2003/031719A1):

10 将 2.08 g 的酰胺咪嗪溶解到 10mL 的 N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中。随后将 1.0 mL 的此浓缩物 0.1mL/分钟滴加到 20 mL 的 1.2%卵磷脂和 2.2%甘油的搅拌溶液中。在此专利申请中使用的“百分比”或“%”是指重量/体积百分比。卵磷脂系统的温度在整个添加过程中保持在 2-5°C。然后以 15,000 psi 冷(5-15°C)匀化预分散液 35 分钟。压力增加到 23,000 psi 并且继续匀化作用另外 20 分钟。通过处理产生的颗粒具有 15 0.881 微米的平均直径, 且 99%的颗粒小于 2.4 微米。

实施例 2: 制备具有 Solutol®(聚乙二醇-660, 12-羟基硬脂酸酯)的 1%酰胺咪嗪悬浮液 (来自美国专利申请 US2003/031719A1):

20 制备 20%酰胺咪嗪和 5%甘氨酸脱氧胆酸的 N-甲基-2-吡咯烷酮溶液的药物浓缩物。微沉淀步骤包括以 0.1 mL/分钟的速度添加药物浓缩物至接收溶液(蒸馏水)中。以 500 rpm 搅拌接收溶液并在沉淀过程中维持在大约 4°C。沉淀后, 最终的组分浓度为 1%酰胺咪嗪和 0.25% 甘氨酸脱氧胆酸盐。在光学显微镜下利用正相对比法(以 400X 放大率)测验 25 药物晶体。沉淀包括约 2.5 微米直径以及 50-150 微米长度的细针状结晶。沉淀与沉淀前原料的比较揭示了在表面改性剂(甘氨酸脱氧胆酸)存在下的沉淀步骤产生了比起始原料细的非常纤细的晶体。以约 20, 000 psi 对沉淀进行匀化作用(Avestin C-5 活塞开口匀浆器)约 15 分钟产生了小于 1 微米且基本上不凝集的小颗粒。

30 按比例放大上述处理来制备 2L 悬浮液。沉淀步骤后, 以约 25,000

psi 搅匀沉淀(Avestin C-160 活塞开口匀浆器)约 20 遍。离心等分试样的此纳米悬浮液并且用包含 0.125%Solutol® (聚乙二醇 660, 12-羟基硬脂酸酯)的溶液取代上清液。离心和上清液置换之后, 悬浮液组分浓度为 1%酰胺咪嗪和 0.125%Solutol®。样品通过活塞开口匀浆器再搅匀并 5°C 保藏。保藏 3 月后, 悬浮液具有 0.80 微米的平均粒度且 99%的粒径小于 1.98 微米。所报道的数量是不进行超声处理的两个 Horiba (激光)测定的平均值。

上述制剂的代表性批次在保藏(5 和 25°C)6 个月结束时被通过激光衍射进行颗粒大小试验以及揭示粒径大小仍然在 200nm 至 5 微米的目的大小范围内。平均(5°C) = 0.926 微米; 平均(25°C) = 0.938 微米。累积 99%的直径(5°C) = 2.72 微米; 累积 99%的直径(25°C) = 2.71 微米。

实施例 3: 制备具有胆盐和聚醚表面活性剂的 1%酰胺咪嗪悬浮液。

制备含有 20%酰胺咪嗪和 5%甘氨脱氧胆酸的 N-甲基-2-吡咯烷酮溶液的药物浓缩物。微沉淀步骤包括以 10 mL/分钟的速度添加药物浓缩物至接收溶液(蒸馏水)中。搅拌接收溶液并在沉淀过程中维持在大约 5°C。沉淀后, 最终的组分浓度为 1%酰胺咪嗪和 0.25% 甘氨脱氧胆酸。沉淀然后以约 25,000 psi 搅匀沉淀(Avestin C-160 活塞开口匀浆器)约 20 遍。离心此纳米悬浮液的等分试样并且用包含 0.06%甘氨脱氧胆酸和 0.06%泊洛沙姆 188 的溶液取代上清液。离心和上清液置换之后, 悬浮液组分浓度为 1%酰胺咪嗪和 0.06%甘氨脱氧胆酸和 0.06%泊洛沙姆 188。悬浮液利用活塞开口匀浆器再搅匀并 5°C 保藏。保藏 3 月后, 悬浮液具有 0.52 微米的平均粒度且 99%的粒径小于 1.15 微米。所报道的数量是不进行超声处理的两个 Horiba (激光)测定的平均值。

实施例 4: 制备具有磷脂表面活性剂组合的 1%酰胺咪嗪悬浮液。  
组分:

1%酰胺咪嗪

1.5%脂 E80

0.4% mPEG-DSPE(MW=2000)

0.14% 磷酸氢二钠

2.25% 甘油

- 5 蒸馏水(80 mL), 2.26 g 的甘油, 1.50 g 的脂 E80,0.40 g 的 mPEG-DSPE 和 0.14 g 的磷酸氢二钠被混在大口杯中并且用高剪切混合器进行混合直至所有固形物均溶解。将 1 g 的酰胺咪嗪粉末添加于表面活性剂溶液中并利用高剪切混合器混合直至所有药物粉末是润湿和分散的。调节悬浮液的 pH 至 8.7 并用蒸馏水稀释至 100 mL 体积。以 25,000
- 10 psi 的压力搅匀悬浮液 94 分钟, 或 30 个匀化作用循环。整个匀化作用过程中悬浮液维持在大约 10°C。悬浮液的最终 pH 为 8.3 pH 单位。悬浮液注入到 2 mL 小玻璃管中, 用氮气冲洗, 并用橡皮塞密封。样品保藏在 5°C 和 25°C。

- 15 颗粒大小稳定性：通过激光散射测定每一间隔和温度的三个样品的粒径分布。下列结果是三个样品的平均值。

表 2：在 5°C 和 25°C 保藏的实施例 4 制剂的粒径的比较

样品	5°C		25°C	
	平均值	99%	平均值	99%
起始	0.997 $\mu$ m	2.492 $\mu$ m	0.997 $\mu$ m	2.492 $\mu$ m
1 个月	1.027	2.718	1.015	2.828
2 个月	1.026	2.776	1.185	2.998
3 个月	1.001	2.684	1.035	2.807

- 20 化学稳定性：通过高效液相色谱法分析两个样品每一间隔和温度的酰胺咪嗪的浓度。药物浓度随着时间没有观察到显著的变化。

溶解：匀化的悬浮液的样品被显示在 37°C 不到 30 秒时间内完全地溶于 Sorensen 's 缓冲液中, 来产生约 111 ppm 的浓度的药物浓度。

25

实施例 5：具有白蛋白的 1% 酰胺咪嗪悬浮液的制备

组分：

1% 酰胺咪嗪

5%白蛋白(人)

5 将 1 g 的酰胺咪嗪粉末添加到 80 mL 的 5%白蛋白溶液中并且利用高剪切混合器混合直至所有药物粉末是润湿和分散的。用 5%白蛋白溶液稀释混合物至 100 mL。以 25, 000 psi 的压力搅匀悬浮液 94 分钟，或 30 个匀化作用循环。整个匀化作用过程中悬浮液维持在大约 10 °C。悬浮液注入到 2 mL 小玻璃管中，用氮气冲洗，并用橡皮塞密封。样品冷冻保藏在-20°C。

10

颗粒大小稳定性：通过激光散射测定每一间隔和温度的三个样品的粒径分布。测定之前样品在周围条件下允许解冻完全。下列结果是三个样品的平均值。

15

表 3：-20°C 保藏的制剂 5 的粒径对比

样品	平均值	99%
起始	0.957 $\mu$ m	2.534 $\mu$ m
1 个月	1.142	3.271
2 个月	1.104	2.804
3 个月	0.935	2.973

化学稳定性：通过高效液相色谱法分析两个样品每一间隔和温度的酰胺咪嗪的浓度。药物浓度随着时间没有观察到显著的变化。

20

溶解：匀化的悬浮液的样品被显示在 37°C  $\leq$  30 秒时间内完全地溶于 Sorensen ' s 缓冲液中，来产生约 111 ppm 的浓度的药物浓度。

## 实施例 6：环孢菌素的小-颗粒制剂

25

称取 0.4003 g 的脂 E80 和 1.0154 g 甘油到 100 mL 乙醇中并溶解来形成溶液 1。0.4032 g 的泊洛沙姆 188 被用水稀释至 100 mL 来形成溶液 2。0.49906 g 的环孢菌素添加于 25 mL 的溶液 1 中来形成溶液 3。

将各 10 ml 的溶液 3 和溶液 2 混合来形成混合物。将 80 mL 的水快速添加至混合物中来自发地沉淀小颗粒的环孢菌素。悬浮液利用 Avestin C-5 匀浆器以约 20,000 psi 匀化约 7 分钟。匀化纳米悬浮液的平均粒度约为 300nm 并且约 5°C 7 天后仍保持在约 300 nm。

5

尽管已经举例说明和描述了特定的实施方案，但可以进行大量的不背离本发明精神的变化并且保护范围仅仅通过所附权利要求的范围来限定。

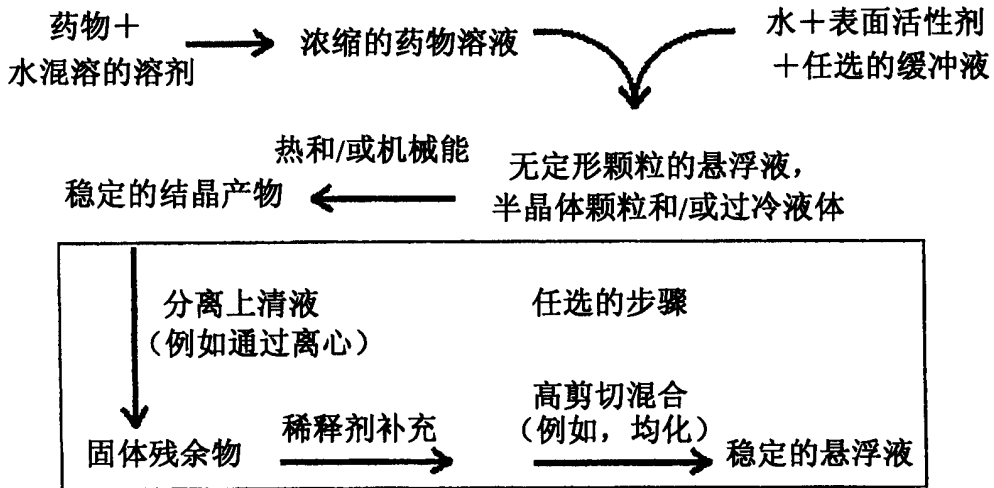


图1:方法A

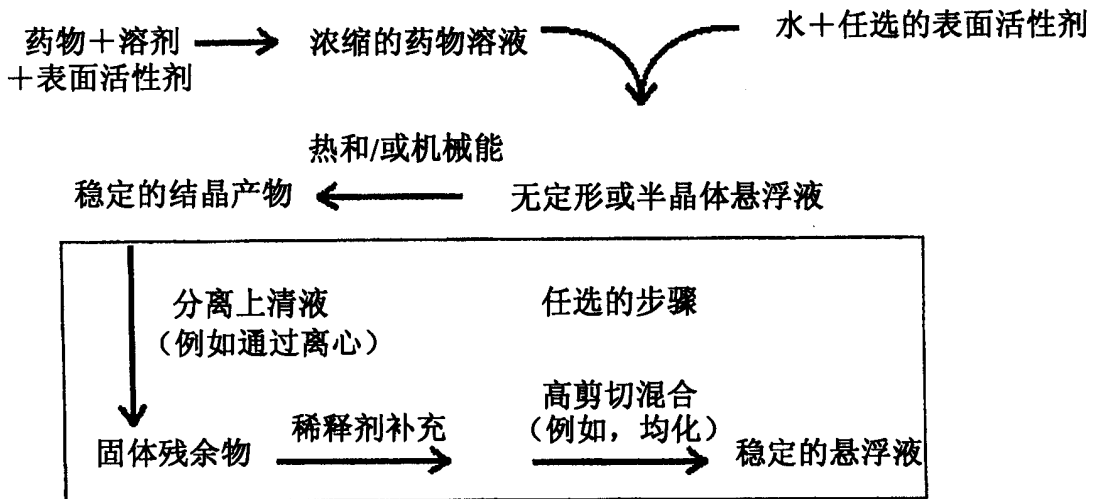
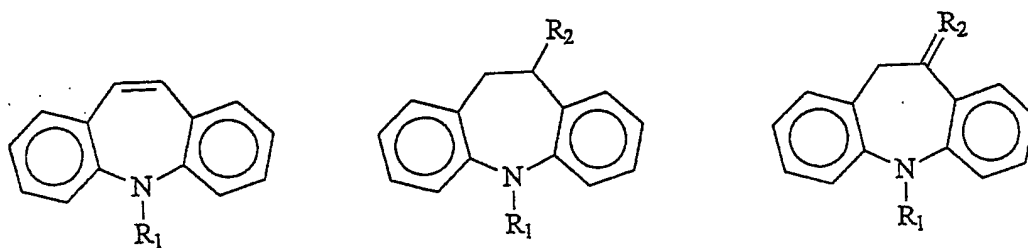


图2:方法B

图 3

三环抗惊厥剂的通式结构

 $R_1 = -CO-NH_2$      $R_2 = O$  或  $S$