

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810137583.7

[51] Int. Cl.

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 29 日

[11] 公开号 CN 101417133A

[22] 申请日 2008.11.21

[21] 申请号 200810137583.7

[71] 申请人 哈尔滨工程大学

地址 150001 黑龙江省哈尔滨市南岗区南通大街 145 号 1 号楼

[72] 发明人 王 君 刘 琦 仲崇娜 李占双
刘岩峰 杨飘萍 景晓燕 张密林

[74] 专利代理机构 哈尔滨市船大专利事务所
代理人 张贵丰

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石及制备方法

[57] 摘要

本发明提供的是一种具有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石及制备方法。由磁性基质，二价、三价金属盐混合配制成的盐液，NaOH 和 Na₂CO₃ 配制成的碱液制成 CO₃-LDH/Fe₃O₄；将干燥后的 CO₃-LDH/Fe₃O₄ 在 450℃ 温度下焙烧 2h，形成双金属氧化物；N₂ 保护下，将焙烧得到的双金属氧化物置于装有阿莫西林钠碱液的容器中，最后，放入恒温振荡器中于 180r/min 振荡 24h，过滤，洗涤、干燥得到化学结构通式为： $[M(II)_{1-x}M(III)_{(1-\beta)x}M'(III)_{\beta x}(OH)_2]^{x+}(AMX^-)_a(A^{n-})_b \cdot mH_2O/Fe_3O_4$ ，为具有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石。本发明优点就在于可消除与有机阴离子竞争插层的金属盐无机阴离子，而且适用于插入较大体积的药物分子。

1、一种有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石，其特征是：化学结构通式为： $[M(II)_{1-x}M(III)_{(1-\beta)x}M'(III)_{\beta x}(OH)_2]^{x+}(AMX^-)_a(A^n^-)_b \cdot mH_2O/Fe_3O_4$ ；其中 Fe_3O_4 为磁性基质， $M(II)$ 是二价金属离子，为 Mg^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 或 Mn^{2+} 中的一种； $M(III)$ 为三价金属离子 Al^{3+} 、 Cr^{3+} 或 Fe^{3+} 中的一种； $M'(III)$ 为具有荧光性能的 Eu^{3+} 、 Tb^{3+} 、 Ce^{3+} 、 La^{3+} 中的一种； AMX^- 为阿莫西林一价阴离子； A^n^- 为电荷数为 n 的无机阴离子； $x = (M^{3+} + M'^{3+}) / (M^{2+} + M^{3+} + M'^{3+})$ ， $\beta = M'^{3+} / (M^{3+} + M'^{3+})$ ， β 值为 0.03-0.15。

2、根据权利要求 1 所述的有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石，其特征在于提供靶向功能的材料为 Fe_3O_4 且为超顺磁性，矫顽力为 0 Oe；提供荧光性能的物质为水滑石层板上的 Eu^{3+} 、 Tb^{3+} 、 Ce^{3+} 、 La^{3+} 的氧化物。

3、一种权利要求 1 的有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石的制备方法，其特征是：

(1) 磁性基质 Fe_3O_4 的制备：按摩尔比 $n(Fe^{2+})/n(Fe^{3+})$ 比为 1:2 分别称取 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 和 $Fe_2(SO_4)_3 \cdot xH_2O$ ，加脱二氧化碳的去离子水溶解配制成 100 mL 溶液，将其加入容器中，在 45 °C 恒温水浴下，快速搅拌；滴入氨水调节 pH 值至 11~12；快速搅拌陈化 30 min 后将所得的黑色沉淀采用磁分离技术分离沉淀，反复洗涤沉淀至中性得到磁性基质；

(2) CO_3-LDH/Fe_3O_4 的制备：室温下，按摩尔比 $n(Fe^{2+})/n(M^{2+})$ 为 0.1 取磁性基质于容器中，将二价、三价金属盐按 $M(II)/[M(III) + M'(III)]$ 摩尔比为 2~3 混合配制成盐液；另取 $NaOH$ 和 Na_2CO_3 配制成碱液，其中摩尔比 $n(OH^-)/[n(M^{2+}) + n(M'^{3+})] = 2.2$ ， $n(CO_3^{2-})/[n(M^{2+}) + n(M'^{3+})] = 0.667$ ，在强烈的磁力搅拌下，将上述碱液、盐液同时逐滴等速加入到装有磁性基质的容器中，并滴至 pH 为 9~10 得到混合浆液，将混合浆液于 80 °C 下陈化 8 h，过滤，反复洗涤至中性后，在 70 °C 的真空干燥箱内干燥 24 h 得到 CO_3-LDH/Fe_3O_4 ；

(3) $AMX-LDH/Fe_3O_4$ 的制备：将干燥后的 CO_3-LDH/Fe_3O_4 在 350~550 °C 温度下焙烧 2 h，形成双金属氧化物； N_2 保护下，将焙烧得到的双金属氧化物置于装有阿莫西林钠碱液的容器中，最后，放入恒温振荡器中于 180 r/min 振荡

24 h, 过滤, 洗涤两三次后干燥。

4、根据权利要求3所述的有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石的制备方法, 其特征是: 所有反应液和洗涤用水均为脱二氧化碳的去离子水。

5、根据权利要求3或4所述的有荧光发光性能缓释型药物插层磁性水滑石的制备方法, 其特征是: 焙烧温度在 450 °C。

有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石及制备方法

（一）技术领域

本发明涉及的是一种具有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石，本发明还涉及具有发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石的制备方法。

（二）背景技术

水滑石又称为双金属氢氧化物 (Layered Double Hydroxides, 简称为 LDHs)。由于其具有独特的阴离子交换功能，结构上具有纳米尺度的夹层空隙，也是唯一可进行插层反应的带正电荷的层状主体材料。通过向层间引入新的客体阴离子，从而使材料的组成、结构和性质发生相应变化。LDHs 作为药物的传输载体，安全性、稳定性、生物相容性和生物可降解性良好，插层组装的药物-LDHs 材料可增强药物分子的扩散性能、热稳定性以及控制药物分子的释放速率，减轻不良反应、还可避免蛋白类药物降解等，成为当前极具吸引力的一类新材料。

LDHs 插层组装是将 LDHs 层板主体与客体分子进行组装，即使客体有机物分子或离子克服 LDHs 层与层之间的作用力而可逆地插入层间空隙，将层板撑开，并与层板形成较强的相互作用力，构筑 LDHs 插层组装体。这样，利用插层组装的方法，将一些药物活性分子以其阴离子形式插入到 LDHs 层间，通过控制层间阴离子的交换过程达到缓慢释放药物的目的，再根据药物释放区域的生物微环境，选择合适的生物高分子材料对药物插层的超分子结构进行包覆，得到可精确控制的药物缓/控释传输体系。Tyner 等 [K.M. Tyner, S.R. Schiffman, E.P. Giannelis, J. Controlled Release. 95 (2004) 501–514.] 通过阴离子表面活性剂修饰非离子性且难溶于水的喜树碱，再将其插入 LDH 片层间，缓释实验表明：在 pH=4.8 时，能在 40min 内完全释药；而在 pH=7.2 时，释药速率大大降低，完全释药需约 70d，具有明显的缓释性能。Sumio Aisawa 等 [S. Aisawa, H. Kudo, T. Hoshi, S. Takahashi, H. Hirahara, Y. Umetsu, E. Narita, J. Solid State Chem. 177 (2004) 3987–3994.] 采用焙烧-复原法成功地将氨基酸分子嵌入到 ZnAl-LDH 片层间。据报道，抗肿瘤药甲氨蝶呤 [J.-M. Oh, M. Park, S.-T. Kim, J.-Y. Jung, Y.-G. Kang, J.-H. Choy, J. Phys. Chem. Solids. 67 (2006) 1024–1027.]、抗凝血剂肝磷脂 [Z. Gu, A.C.

Thomas, Z.P. Xu, J.H. Campbell, G.Q. Lu, Chem. Mater. 20(11) (2008) 3715-3722.]
 等与 LDH 制成的复合物均可达到缓释效果。

近年来,对磁性药物载体的研究越来越多,具有靶向性是其最大的特点。它是将治疗药物和一定的药物载体系统相结合,借助于外加磁场的作用,将药物有选择性地运送到靶部位,提高了靶部位的药物浓度,减少药物对全身正常组织毒副作用。因此,磁性水滑石应运而生。Hui zhang 等[H. Zhang, K. Zou, H. Sun, X. Duan, J. Solid State Chem. 178 (2005) 3485-3493.]采用共沉淀法合成了核-壳结构的磁性复合药物水滑石,磁核为 MgFe-LDH 经 1173 K 焙烧 2 h 得到的尖晶石结构的 MgFe_2O_4 。磁性材料的引入,可使药物体系在外界磁场的作用下有效地到达病患部位,目前的磁性药物载体虽然为药物的运输提供了靶向性,但是还不能对药物进行跟踪监视。本发明目的是将具有荧光活性的物质引入到磁性水滑石中,从而制备一种具有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石,荧光性质则可以通过荧光显微镜等直接观察到药物所处位置及治疗效果。大大提高了缓释药物在疾病诊疗中的效果。目前未见具有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石的报道。

(三) 发明内容

本发明的目的在于提供一种具有荧光发光性能和靶向定位功能的缓释型药物插层磁性水滑石。本发明的目的还在于提供一种适用于插入较大体积的药物分子的缓释型药物插层磁性水滑石的制备方法。

本发明的目的是这样实现的:

本发明的具有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石的化学结构通式为: $[\text{M}(\text{II})_{1-x}\text{M}(\text{III})_{(1-\beta)x}\text{M}'(\text{III})_{\beta x}(\text{OH})_2]^{x+}(\text{AMX}^-)_a(\text{A}^{n-})_b \cdot m\text{H}_2\text{O}/\text{Fe}_3\text{O}_4$; 其中 $[\text{M}(\text{II})_{1-x}\text{M}(\text{III})_{(1-\beta)x}\text{M}'(\text{III})_{\beta x}(\text{OH})_2]^{x+}(\text{AMX}^-)_a(\text{A}^{n-})_b \cdot m\text{H}_2\text{O}$ 简称为 AMX-LDHs, Fe_3O_4 为磁性基质, $\text{M}(\text{II})$ 是二价金属离子,为 Mg^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 或 Mn^{2+} 中的一种; $\text{M}(\text{III})$ 为三价金属离子 Al^{3+} 、 Cr^{3+} 或 Fe^{3+} 中的一种; $\text{M}'(\text{III})$ 为具有荧光性能的 Eu^{3+} 、 Tb^{3+} 、 Ce^{3+} 、 La^{3+} 中的一种; AMX^- 为阿莫西林一价阴离子; A^{n-} 为电荷数为 n 的无机阴离子; $x = \text{M}^{3+} + \text{M}'^{3+} / (\text{M}^{2+} + \text{M}^{3+} + \text{M}'^{3+})$, $\beta = \text{M}'^{3+} / (\text{M}^{3+} + \text{M}'^{3+})$, β 值为 0.03-0.15。

本发明的具有荧光发光性能的缓释型药物插层磁性水滑石是采用这样的方

法来制备的：

(1) 磁性基质 Fe_3O_4 的制备：按摩尔比 $n(\text{Fe}^{2+})/n(\text{Fe}^{3+})$ 比为 1:2 分别称取 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ，加脱二氧化碳的去离子水溶解配制成 100 mL 溶液，将其加入容器中，在 45 °C 恒温水浴下，快速搅拌；滴入氨水调节 pH 值至 11~12；快速搅拌陈化 30 min 后将所得的黑色沉淀采用磁分离技术分离沉淀，反复洗涤沉淀至中性得到磁性基质；

(2) $\text{CO}_3\text{-LDH/Fe}_3\text{O}_4$ 的制备：室温下，按摩尔比 $n(\text{Fe}^{2+})/n(\text{M}^{2+})$ 为 0.1 取磁性基质于容器中，将二价、三价金属盐按 $\text{M(II)}/[\text{M(III)} + \text{M'(III)}]$ 摩尔比为 2~3 混合配制成盐液；另取 NaOH 和 Na_2CO_3 配制成碱液，其中摩尔比 $n(\text{OH}^-)/[n(\text{M}^{2+}) + n(\text{M}^{3+})] = 2.2$ ， $n(\text{CO}_3^{2-})/[n(\text{M}^{2+}) + n(\text{M}^{3+})] = 0.667$ ，在强烈的磁力搅拌下，将上述碱液、盐液同时逐滴等速加入到装有磁性基质的容器中，并滴至 pH 为 9~10 得到混合浆液，将混合浆液于 80 °C 下陈化 8 h，过滤，反复洗涤至中性后，在 70 °C 的真空干燥箱内干燥 24 h 得到 $\text{CO}_3\text{-LDH/Fe}_3\text{O}_4$ ；

(3) $\text{AMX-LDH/Fe}_3\text{O}_4$ 的制备：将干燥后的 $\text{CO}_3\text{-LDH/Fe}_3\text{O}_4$ 在 450 °C 温度下焙烧 2 h，形成双金属氧化物； N_2 保护下，将焙烧得到的双金属氧化物置于装有阿莫西林钠碱液的容器中，最后，放入恒温振荡器中于 180 r/min 振荡 24 h，过滤，洗涤两三次后干燥。

步骤(1)~(3)中所有反应液和洗涤用水均为脱二氧化碳的去离子水。

焙烧温度最佳在 450 °C。

本发明提出采用共沉淀法，以氨水制备得到的磁性纳米颗粒 Fe_3O_4 为磁性基质，并以其磁流体的形式参与前躯体的制备，利用水滑石的“记忆效应”，采用焙烧复原法制备得到具有荧光发光性能和靶向定位功能的药物插层水滑石。焙烧复原法其优点就在于可消除与有机阴离子竞争插层的金属盐无机阴离子，而且适用于插入较大体积的药物分子。磁性基质选用了纳米级的 Fe_3O_4 ，并以其磁流体形式参与药物插层磁性水滑石的组装。利用水滑石的“记忆效应”，采用焙烧复原法制备药物插层磁性水滑石。摩尔比 $n(\text{Fe}^{2+})/n(\text{M}^{2+}) \leq 0.05$ 。层间有机客体可为阴离子型的大分子药物。

(四) 具体实施方式

下面举例对本发明做更详细地描述：

实施例 1:

(1) 取 0.01 mol $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 和 0.01 mol $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 加脱二氧化碳的去离子水溶解配制成 100 mL 溶液, 将其加入 500 mL 三颈瓶中, 在 45 °C 恒温水浴下, 快速搅拌。滴入氨水调节 pH 值至 11~12。快速搅拌陈化 30 min 后将所得的黑色沉淀采用磁分离技术分离沉淀, 反复洗涤沉淀至中性, 以悬浮状态保存备用。

(2) 室温下, 按摩尔比 $n(\text{Fe}^{2+})/n(\text{Zn}^{2+})$ 为 0.05 称取磁性基质于 500 mL 三颈瓶中。称取 0.006 mol $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、0.00291 mol $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 、0.00009 $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ 配制成硝酸盐水溶液 100 mL。另取一定量 NaOH 和 Na_2CO_3 配制成 100 mL 碱液, 其中 $n(\text{OH}^-)/[n(\text{Zn}^{2+})+n(\text{Al}^{3+}+\text{Eu}^{3+})]=2.2$, $n(\text{CO}_3^{2-})/[n(\text{Zn}^{2+})+n(\text{Al}^{3+}+\text{Eu}^{3+})]=0.667$ 。在强烈的磁力搅拌下, 将上述碱液、盐液同时逐滴等速加入到装有磁性基质的三颈瓶中, 并滴至 pH 为 9~10, 将混合浆液于 80 °C 下陈化 8 h, 过滤, 反复洗涤至中性后, 在 70 °C 的真空干燥箱内干燥 24 h。

(3) 取一定量干燥后的样品在 350~550 °C 温度下焙烧 2 h, 形成双金属氧化物。在 N_2 保护下, 将 1 g LDH 放入装有阿莫西林钠碱液的锥形瓶中, 并在恒温振荡器中于 180 r/min 振荡 24 h, 过滤, 洗涤两三次后干燥。

步骤(1)~(3)中所有反应液和洗涤用水均为脱二氧化碳的去离子水。

测得 AMX-LDH/ Fe_3O_4 的比饱和磁性强度为 4.26 emu/g, 矫顽力为 0 Oe。

实施例 2:

(1) 取 0.01 mol $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 和 0.01 mol $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 加脱二氧化碳的去离子水溶解配制成 100 mL 溶液, 将其加入 500 mL 三颈瓶中, 在 45 °C 恒温水浴下, 快速搅拌。滴入氨水调节 pH 值至 11~12。快速搅拌陈化 30 min 后将所得的黑色沉淀采用磁分离技术分离沉淀, 反复洗涤沉淀至中性, 以悬浮状态保存备用。

(2) 室温下, 按摩尔比 $n(\text{Fe}^{2+})/n(\text{Zn}^{2+})$ 为 0.1 称取磁性基质于 500 mL 三颈瓶中。称取 0.006 mol $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、0.00291 mol $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 、0.00009 $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ 配制成硝酸盐水溶液 100 mL。另取一定量 NaOH 和 Na_2CO_3 配制成 100 mL 碱液, 其中 $n(\text{OH}^-)/[n(\text{Zn}^{2+})+n(\text{Al}^{3+}+\text{Eu}^{3+})]=2.2$, $n(\text{CO}_3^{2-})/[n(\text{Zn}^{2+})+n(\text{Al}^{3+}+\text{Eu}^{3+})]=0.667$ 。在强烈的磁力搅拌下, 将上述碱液、盐液同时逐滴等速加入到装有磁性基质的三颈瓶中, 并滴至 pH 为 9~10, 将混合浆液于 80 °C 下陈化 8 h, 过滤, 反复洗涤

至中性后，在 70 °C 的真空干燥箱内干燥 24 h。

(3) 取一定量干燥后的样品在 450 °C 温度下焙烧 2 h，形成双金属氧化物。在 N₂ 保护下，将 1 g LDH 放入装有阿莫西林钠碱液的锥形瓶中，并在恒温振荡器中于 180 r/min 振荡 24 h，过滤，洗涤两三次后干燥。

步骤(1)~(3)中所有反应液和洗涤用水均为脱二氧化碳的去离子水。

测得 AMX-LDH/Fe₃O₄ 的比饱和磁性强度为 8.44 emu/g，矫顽力为 0 Oe。

实施例 3：

改变 Zn(NO₃)₂·6H₂O、Al(NO₃)₃·9H₂O、Eu(NO₃)₃ 的摩尔比，其它实验条件同实施例 1，可制得不同 Zn/Al/Eu 摩尔比的药物插层磁性水滑石。