



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108403634 B

(45)授权公告日 2019.11.22

(21)申请号 201810301413.1

(22)申请日 2018.04.04

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108403634 A

(43)申请公布日 2018.08.17

(73)专利权人 苏州大学

地址 215104 江苏省苏州市吴中区吴中大道1188号

(72)发明人 屠迎锋 胡义

(74)专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有

限公司 32103

代理人 孙周强 陶海锋

(51)Int.Cl.

A61K 9/107(2006.01)

A61K 31/19(2006.01)

A61K 41/00(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61K 47/24(2006.01)

A61K 47/55(2017.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 39/06(2006.01)

(56)对比文件

CN 107418593 A,2017.12.01,

CN 104725645 A,2015.06.24,

CN 106420611 A,2017.02.22,

JP 2011063562 A,2011.03.31,

JP 2001247577 A,2001.09.11,

CN 104109327 B,2018.07.13,

Chunhui Wu等.New strategy of efficient inhibition of cancer cells by carborane carboxylic acid-CdTe nanocomposites.《Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine》.2012,第8卷(第8期),

审查员 程婷

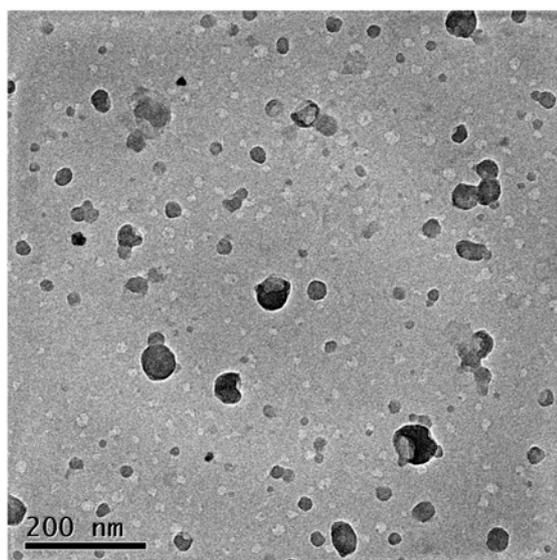
权利要求书1页 说明书5页 附图5页

(54)发明名称

基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束及其制备方法,采用两种均不溶于水的分子纳米粒子组成Janus分子纳米粒子,这类粒子可在水中形成稳定的胶束,其中,胶束表面的一层分子纳米粒子起到了稳定乳液的作用,并由于共价键的连接,其不会进入溶液,所以形成了稳定的胶束。其特殊性在于形成胶束的分子中没有常规胶束需要的亲水性基团,因此具有极低的临界胶束浓度和很好的水溶液稳定性,有效解决了现有技术胶束临界浓度较高,导致其进入生物体后由于浓度降低发生解聚集的问题。



1. 一种基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束的制备方法,其特征在于:以碳硼烷衍生物、富勒烯酸为原料,在柔性连接臂存在下,制备Janus分子纳米粒子;然后将Janus分子纳米粒子溶于有机溶剂后滴加入水中,形成基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束;制备Janus分子纳米粒子时,以二醇为柔性连接臂;所述富勒烯酸为富勒烯乙酸;所述碳硼烷衍生物为碳硼烷单羧酸。

2. 一种Janus分子纳米粒子的制备方法,包括以下步骤,以碳硼烷衍生物,富勒烯酸为原料,在柔性连接臂存在下,制备Janus分子纳米粒子;制备Janus分子纳米粒子时,以二醇为柔性连接臂;所述富勒烯酸为富勒烯乙酸;所述碳硼烷衍生物为碳硼烷单羧酸。

3. 根据权利要求1或者2所述的制备方法,其特征在于,所述二醇的化学式为HO-R-OH,其中R为 C_nH_{2n} ,n为2~12。

4. 根据权利要求1所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂包括四氢呋喃。

5. 根据权利要求1所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束的制备方法,其特征在于,所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束具有囊泡结构;所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束的大小为10~200纳米。

6. 根据权利要求1所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束的制备方法,其特征在于,所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束的临界胶束浓度小于 1×10^{-8} 摩尔/升;所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束中的富勒烯单元、碳硼烷单元以及柔性连接臂单元均不溶于水。

基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种胶束的制备领域,具体涉及一种基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束及其制备方法。

背景技术

[0002] 乳液具有较大的油-水界面面积,因而乳状液为热力学不稳定体系,需要加入乳化剂来稳定乳液。传统的乳化剂主要为具有两亲性的物质,如表面活性剂、两亲性聚合物或蛋白质等。此外,固体粒子也可稳定乳液,因Pickering对其进行了系统研究,因此这类乳液也被称之为Pickering乳液。这类乳液的稳定机理通常认为是乳液液滴油水界面上覆盖了一层致密的固体颗粒层,当乳液液滴相互靠近时,颗粒层能够阻碍液滴的聚并,使其稳定存在于连续相中,从而稳定乳液。但当粒子比较小的时候,固体粒子会进入溶液,导致乳液不稳定。

[0003] 分子纳米粒子是具有确定化学组成和分子对称性的三维刚性笼状结构分子,其大小在纳米级别,比如富勒烯(fullerene, C_{60})、多面体寡聚倍半硅氧烷(polyhedral oligomeric silsesquioxane, 简称POSS)、碳硼烷等笼状化合物。“Janus”粒子是由法国物理学家de Gennes教授提出,借用古罗马神话中的两面神“Janus”来指代两个半球表面具有不同化学组成的胶体粒子。目前通常用来描述具有两种不同化学结构或性质的不对称粒子。对于“Janus”分子纳米粒子,研究者们更多关注于本体中的自组装行为,在溶液中组装研究很少。

[0004] 水溶性胶束在药物控制释放中有诸多应用,但是也有自身的限制,主要是其临界胶束浓度较高,进入人体后由于浓度降低,易发生解聚集,很快释放出携带的药物。这与最初设想由胶束粒子携带药物,到达肿瘤部位再释放药物的理想状态相去甚远。因此,普通的水溶性胶束在载药领域应用受到限制。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种通过Janus分子纳米粒子在水溶液中制备非常规胶束的方法,组装形成的胶束在水中可以稳定存在,并具有极低的临界胶束浓度。

[0006] 为达到上述发明目的,本发明采用如下技术方案:

[0007] 一种基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束及其制备方法,以碳硼烷衍生物、富勒烯酸为原料,在柔性连接臂存在下,制备Janus分子纳米粒子;然后将Janus分子纳米粒子溶于有机溶剂中,再将其溶液滴加入水中,形成基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束。

[0008] 本发明还公开了一种Janus分子纳米粒子及其制备方法,包括以下步骤,以碳硼烷衍生物,富勒烯酸为原料,在柔性连接臂存在下,制备Janus分子纳米粒子。

[0009] 上述技术方案中,制备Janus分子纳米粒子时,以二醇为柔性连接臂;所述富勒烯酸为富勒烯乙酸;所述碳硼烷衍生物为碳硼烷单羧酸,优选的,所述二醇的化学式为 $HO-R-OH$,其中R为 C_nH_{2n} ,n为2~12。

[0010] 上述技术方案中,所述有机溶剂包括四氢呋喃。

[0011] 本发明中,所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束具有囊泡结构;所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束的大小在10纳米到200纳米。

[0012] 上述技术方案中,所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束在水中稳定存在;所述基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束中的富勒烯单元、碳硼烷单元以及柔性连接臂单元均不溶于水。

[0013] 本发明形成的胶束具有很好的稳定性,具有极低的临界胶束浓度(小于 1×10^{-8} 摩尔/升(mol/L)),其胶束大小在 10^{-4} – 10^{-8} mol/L 浓度范围内基本不随溶液浓度变化而变化。

[0014] 本发明将不溶于水的两种分子纳米粒子富勒烯分子和碳硼烷分子,通过共价键相连形成Janus分子纳米粒子,将其在有机溶剂中溶解后,滴加入水中,形成稳定的胶束,该胶束在透析除掉有机溶剂之后仍能在水中稳定存在,形成的胶束为非常规胶束,形成胶束的分子不需具备常规水溶液胶束需要的亲水部分,Janus分子纳米粒子中的富勒烯部分,碳硼烷部分,以及柔性连接链部分均不溶于水。

[0015] 本发明以二醇为柔性连接臂的前体,使二醇的两个羟基分别与碳硼烷单羧酸的羧基、富勒烯乙酸的羧基反应生成酯键,从而得到所设计的富勒烯-碳硼烷Janus分子纳米粒子;将设计的Janus分子纳米粒子在有机溶剂四氢呋喃(THF)中溶解,缓慢滴加入水中,即可形成胶束,主要为囊泡;对胶束溶液进行透析除去THF,得到在水中稳定的胶束(囊泡)体系。

[0016] 所合成的富勒烯-碳硼烷Janus分子纳米粒子以 $C_{60}-C_n-OCB$ 表示;其中, C_{60} 指的是富勒烯乙酸基元; C_n 指链接富勒烯与碳硼烷的碳链的长度; OCB 指的是碳硼烷单羧酸基元。

[0017] 上述技术方案中,含有端羟基的碳硼烷二醇单酯衍生物的制备方法为,将碳硼烷单羧酸与等摩尔量的烷基二醇进行单酯化反应,得到保留一端羟基的碳硼烷二醇单酯;优选单酯化反应的温度为 $35 \sim 45^\circ\text{C}$,时间为 $16 \sim 25$ 小时。

[0018] 上述技术方案中,在4-二甲氨基吡啶(DMAP)、对甲苯磺酸(PTSA)、N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIPC)存在下,在柔性连接臂存在下,以等摩尔量的碳硼烷二醇单酯、富勒烯酸为原料,制备富勒烯-碳硼烷Janus分子纳米粒子。

[0019] 上述技术方案中,制备Janus分子纳米粒子时的温度为室温,时间为 $20 \sim 28$ 小时。

[0020] 本发明基于Janus分子纳米粒子的水溶性胶束的制备方法具体包括以下步骤:

[0021] (1) 将富勒烯-碳硼烷Janus分子纳米粒子溶解在THF中,缓慢滴加到去离子水中,可以形成稳定存在的胶束,其具有囊泡结构;

[0022] (2) 透析掉溶液中的THF,胶束仍能够稳定存在,得到非常规胶束水溶液。

[0023] 本发明采用的设计路线主要是通过柔性链二醇先后与碳硼烷单羧酸和富勒烯乙酸发生酯化反应,将两种具有不同笼状结构的分子通过共价键连接起来。富勒烯 C_{60} 是自由基捕捉剂,碳硼烷可作为治疗癌症的硼中子捕获疗法的药物,使得分子具有药物应用价值;同时形成的胶束在水中可以稳定存在,具有囊泡结构,可用于包载药物,使其在载药等领域具有良好应用。

[0024] 由于上述技术方案运用,本发明与现有技术相比具有下列优点:

[0025] 1. 与现有技术报道的Janus纳米粒子相比较,本发明采用了较为新颖的具有笼状拓扑结构的碳硼烷与富勒烯一同构筑Janus分子纳米粒子,其中富勒烯是自由基捕捉剂,碳硼烷具备的在抗肿瘤药物方面的应用,设计的Janus分子纳米粒子在药物方面有潜在的应

用价值。

[0026] 2. 本发明的富勒烯-碳硼烷Janus分子纳米粒子本身不具备亲水性结构,但却能够在水中形成稳定的囊泡结构。因此,本发明所设计的是一类非常规的特殊的胶束体系。由于分子本身不亲水,所以其在水中的临界胶束浓度非常低,胶束稳定性很好,其大小不会随着浓度的变化而变化,也难以发生解聚集。此外,由于体系本身不带电荷,所以溶液中的离子强度对于胶束的稳定性基本没有影响。通过动态光散射测试得到这类Janus分子纳米粒子在水中的临界胶束浓度很低(小于 1×10^{-8} mol/L),其胶束尺寸在 10^{-4} - 10^{-8} mol/L浓度范围内基本不随溶液浓度变化而变化。上述性能使得这类胶束在药物领域的具有很好的应用前景。

附图说明

[0027] 图1为1-富勒烯乙酸-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇酯(C₆₀-C₈-OCB)的合成反应方程式示意图;

[0028] 图2为1-富勒烯乙酸-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇酯(C₆₀-C₈-OCB)的大分子质谱(MALDI-TOF Mass)图;

[0029] 图3为1-富勒烯乙酸-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇酯(C₆₀-C₈-OCB)的热失重曲线(TGA)图;

[0030] 图4为1-富勒烯乙酸-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇酯(C₆₀-C₈-OCB)形成的胶束水溶液的照片图,浓度分别为0.0125毫克/毫升(mg/mL)、0.025 mg/mL、0.0375 mg/mL、0.05 mg/mL;

[0031] 图5为1-富勒烯乙酸-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇酯(C₆₀-C₈-OCB)形成的胶束水溶液中胶束的粒径分布图(C₆₀-C₈-OCB-0.0125,胶束浓度为0.0125 mg/mL);

[0032] 图6为1-富勒烯乙酸-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇酯(C₆₀-C₈-OCB)形成的胶束水溶液中胶束的透射电镜(TEM)照片图(C₆₀-C₈-OCB-0.0125,胶束浓度为0.0125 mg/mL);

[0033] 图7为1-富勒烯乙酸-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇酯(C₆₀-C₈-OCB)形成的胶束水溶液中胶束的原子力显微镜(AFM)高度图(C₆₀-C₈-OCB-0.0125,胶束浓度为0.0125 mg/mL)。

具体实施方式

[0034] 由于所设计的该系列化合物的合成路线及处理方式类似,因此下面结合附图及实施例对本发明作进一步描述:

[0035] 实施例一 以1-富勒烯乙酸-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇酯(C₆₀-C₈-OCB)为例:

[0036] (1) 1-羟基-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇单酯(OCB-C₈-OH)的合成

[0037] 100 mL圆底烧瓶中,加入反应物1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸0.5 g,加入溶剂四氢呋喃(THF)50 mL,加入三乙胺0.2 g、1,8-辛二醇0.4g,搅拌状态下在40 °C回流反应

20 h, 停止反应。反应液用水/三氯甲烷萃取三次, 收集有机层。然后用稀盐酸洗三次, 再用稀的碳酸钾溶液洗三次, 最后水洗至中性。除去溶剂干燥得到产物。上述反应过程如图1所示。

[0038] (2) 1-富勒烯乙酸-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇酯(C₆₀-C₈-OCB)的合成及表征

[0039] 100 mL圆底烧瓶中, 加入反应物1-羟基-8-(1,2-二碳代-邻-十二硼烷-1-羧酸)辛二醇单酯(OCB-C₈-OH) 0.2 g, 加入溶剂邻二氯苯20 mL使之溶解, 加入富勒烯乙酸0.23 g、4-二甲氨基吡啶(DMAP) 0.03 g、对甲苯磺酸(PTSA) 0.05 g、N, N'-二异丙基碳二亚胺(DIPC) 0.04 g, 在室温下搅拌反应24 h。之后用水/三氯甲烷萃取三次, 收集有机层, 用去离子水洗3次, 洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 静置一夜, 过滤, 将有机溶剂旋干, 进行柱分离(洗脱液: 二硫化碳), 得到棕色固体, 在真空烘箱中烘干, 备用。上述反应过程如图1所示。

[0040] C₆₀-C₈-OCB仪器分析数据: 一维核磁氢谱¹H NMR (400 MHz): δ 1.2-3.5 (m, 21H), 4.01 (s, 1H), 3.64 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.79 (s, 1H)。

[0041] 对C₆₀-C₈-OCB化合物首先进行了基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱MALDI-TOF Mass (图2) 检测, 从图中可以看出, 对应的实验分子的分子量为1073.940, 与理论计算的分子量1074.292十分吻合, 进一步确定得到了目标化合物。接下来又对C₆₀-C₈-OCB该化合物进行了热重分析TGA (图3) 测试, 氮气氛围下从室温加热到800 °C, 速率为10 °C/min。发现损耗5%时的温度为348 °C, 表明其热稳定性很好。

[0042] 以上数据证明得到了目的产物。

[0043] 实施例二 溶液中组装胶束的制备方法

[0044] 将实施例一步骤(2)的C₆₀-C₈-OCB Janus分子纳米粒子溶解在THF溶液中(溶液浓度为0.25 mg/mL), 以恒定的滴加速率(0.1 mL/min)滴加1mL C₆₀-C₈-OCB溶液到19 mL去离子水中, 静置24 h即可得到稳定的胶束组装体。在大量水中透析7天(透析袋 MD77)去除溶液中的少量的THF, 得到在水中稳定存在的胶束, 其具有囊泡的结构(胶束溶液浓度为0.0125 mg/mL)。

[0045] 图4是C₆₀-C₈-OCB在水/THF混合体系中形成胶束透析除去THF后拍摄的胶束溶液的照片, 形成了清澈透明浅黄色溶液, 说明其可在水中稳定存在, 图中胶束浓度分别为0.0125毫克/毫升(mg/mL)、0.025 mg/mL、0.0375 mg/mL、0.05 mg/mL。

[0046] 对于C₆₀-C₈-OCB组装得到的胶束进行进一步表征, 图5是C₆₀-C₈-OCB-0.0125样品进行动态光散射DLS得到的胶束粒径分布曲线, 从DLS中可以看到样品组装形成的胶束半径在40 纳米(nm)左右。放置30天后, 从胶束粒径分布曲线上可以看出样品尺寸不发生改变, 表明样品在水中形成了稳定的组装结构, 并且很长时间内胶束尺寸不发生改变。同时将样品稀释至极低浓度(1×10^{-8} 摩尔/升(mol/L)), 胶束的尺寸没有发生明显变化, 说明形成的胶束溶液具有极低的临界胶束浓度(不大于 1×10^{-8} mol/L)。图6是C₆₀-C₈-OCB-0.0125样品拍摄的透射电镜照片, 从TEM中可以看出胶束为囊泡结构。图7是C₆₀-C₈-OCB-0.0125样品AFM图, 说明得到的胶束具有类球形结构, 其高度约为10 nm左右, 远小于直径。以上数据表明本发明合成的富勒烯-碳硼烷Janus分子纳米粒子可以在水中形成稳定的囊泡状胶束结构。

[0047] 本发明将不溶于水的两种分子纳米粒子富勒烯分子和碳硼烷分子, 通过共价键相连形成Janus分子纳米粒子, 将其在有机溶剂中溶解后, 滴加入水中, 形成稳定的胶束。该胶

束在透析除掉有机溶剂之后仍能在水中稳定存在;该类Janus分子纳米粒子中的两种不溶于水的分子纳米粒子通过柔性链共价连接,形成胶束的分子不需具备常规水溶液胶束需要的亲水部分,Janus分子纳米粒子中的富勒烯部分,碳硼烷部分,以及柔性连接链部分均不溶于水;形成的胶束具有囊泡结构,其大小在10纳米左右到200纳米;尤其是形成的胶束具有很好的稳定性,具有极低的临界胶束浓度(小于 1×10^{-8} 摩尔/升(mol/L)),其胶束大小在 $10^{-4} \sim 10^{-8}$ mol/L 浓度范围内基本不随溶液浓度变化而变化。本发明采用两种均不溶于水的分子纳米粒子组成Janus分子纳米粒子,这类粒子可在水中形成稳定的胶束,其中,胶束表面的一层分子纳米粒子起到了稳定乳液的作用,并由于共价键的连接,其不会进入溶液,所以形成了稳定的胶束。其特殊性在于形成胶束的分子中没有亲水性基团,并且因此具有极低的临界胶束浓度和很好的水溶液稳定性,有效解决了现有技术胶束高临界浓度导致其进入人体后由于浓度降低,易发生解聚集的问题。

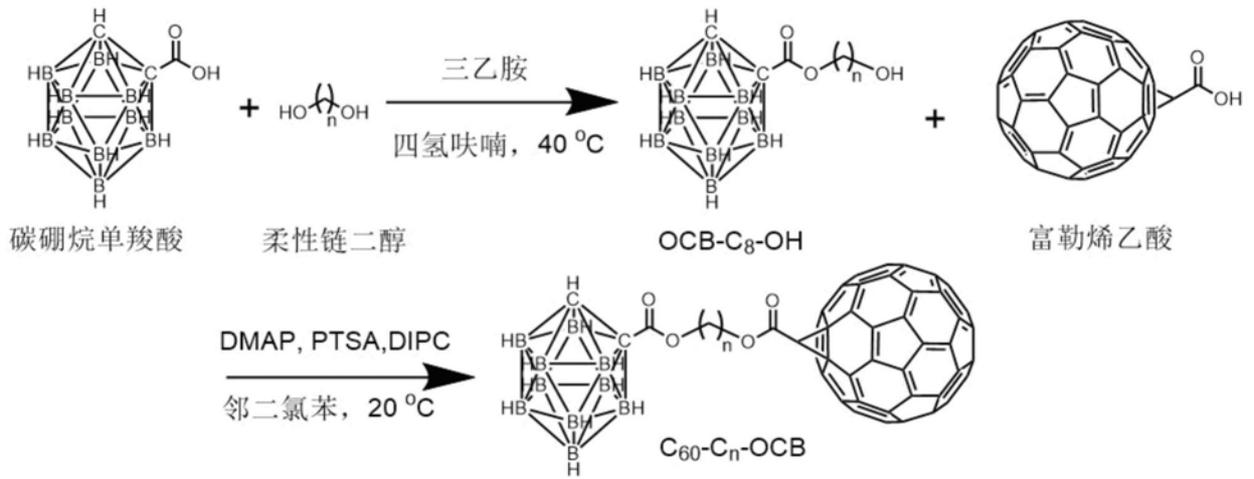


图1

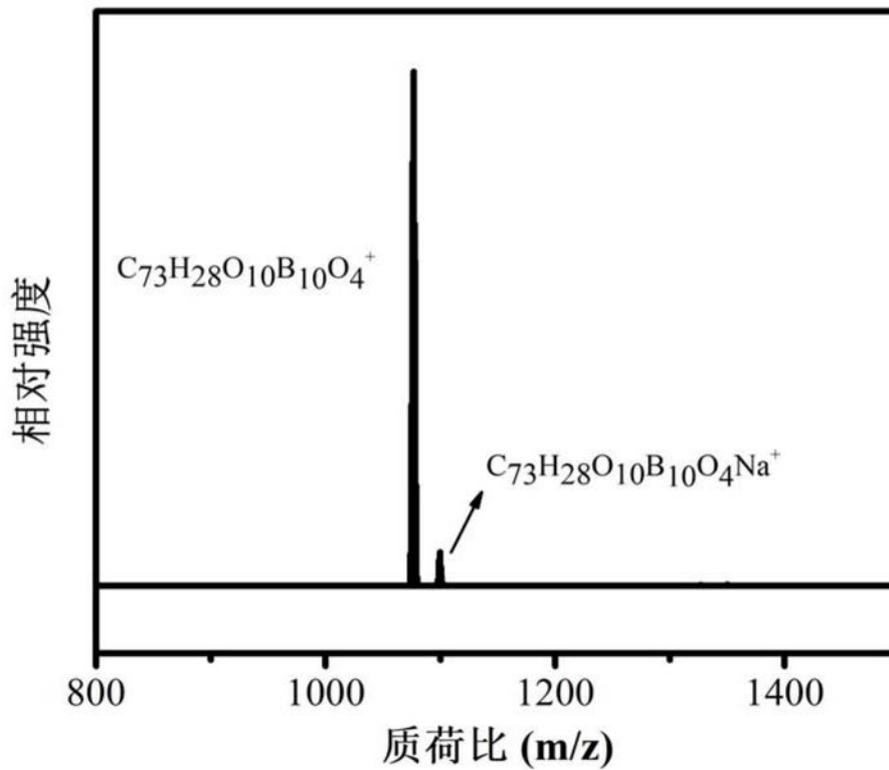


图2

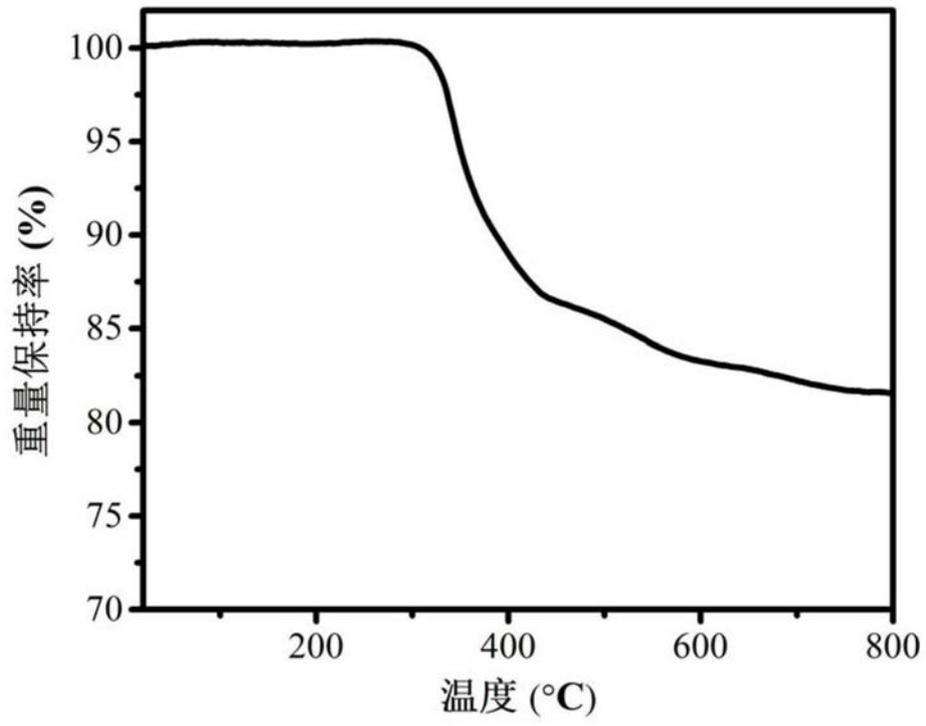


图3

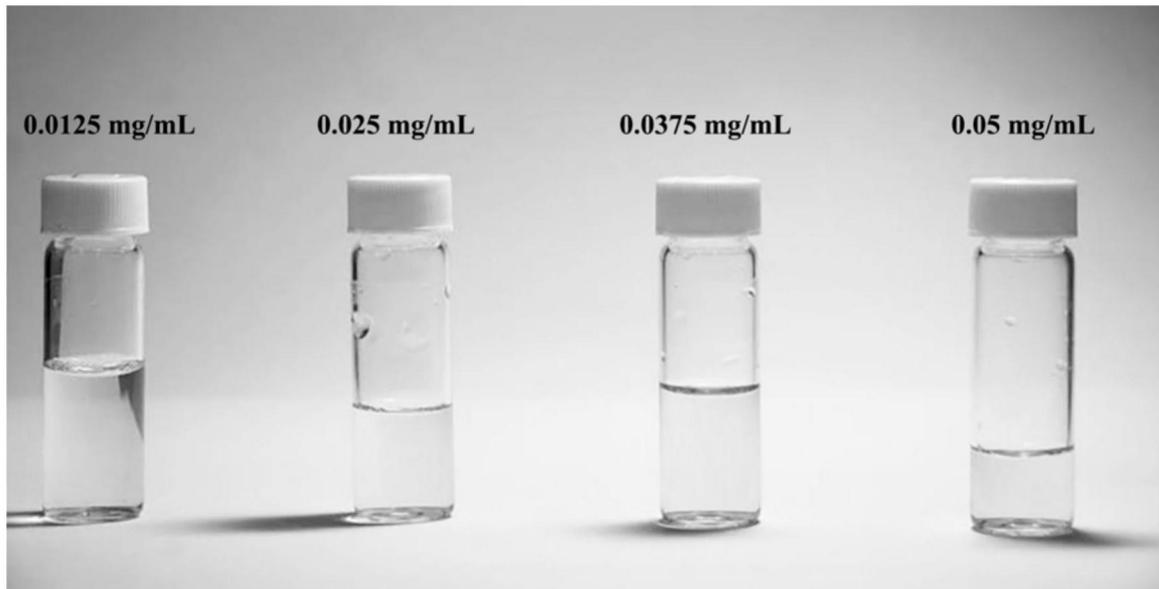


图4

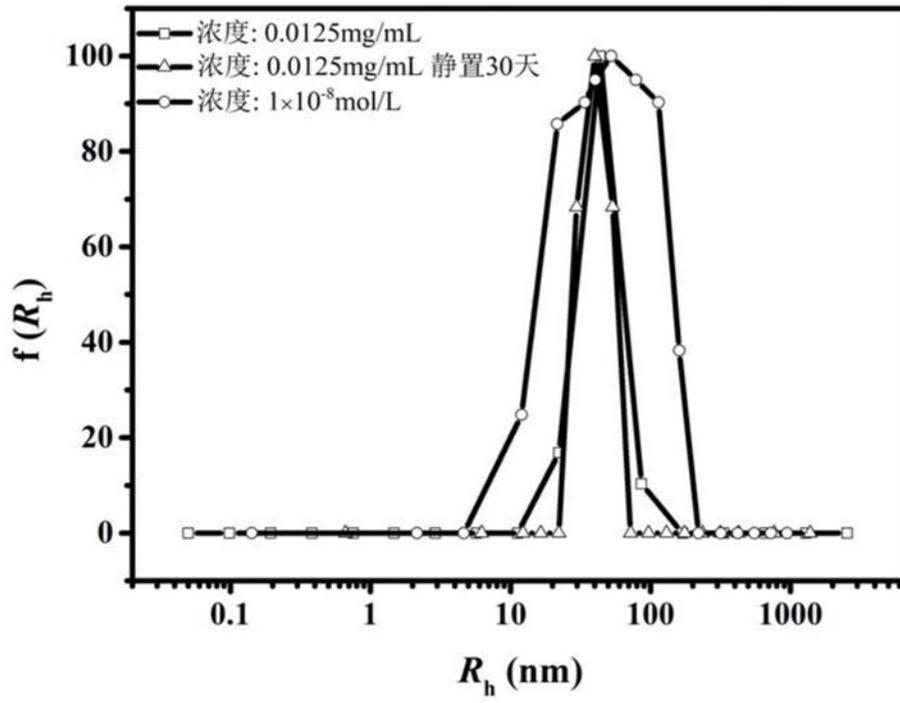


图5

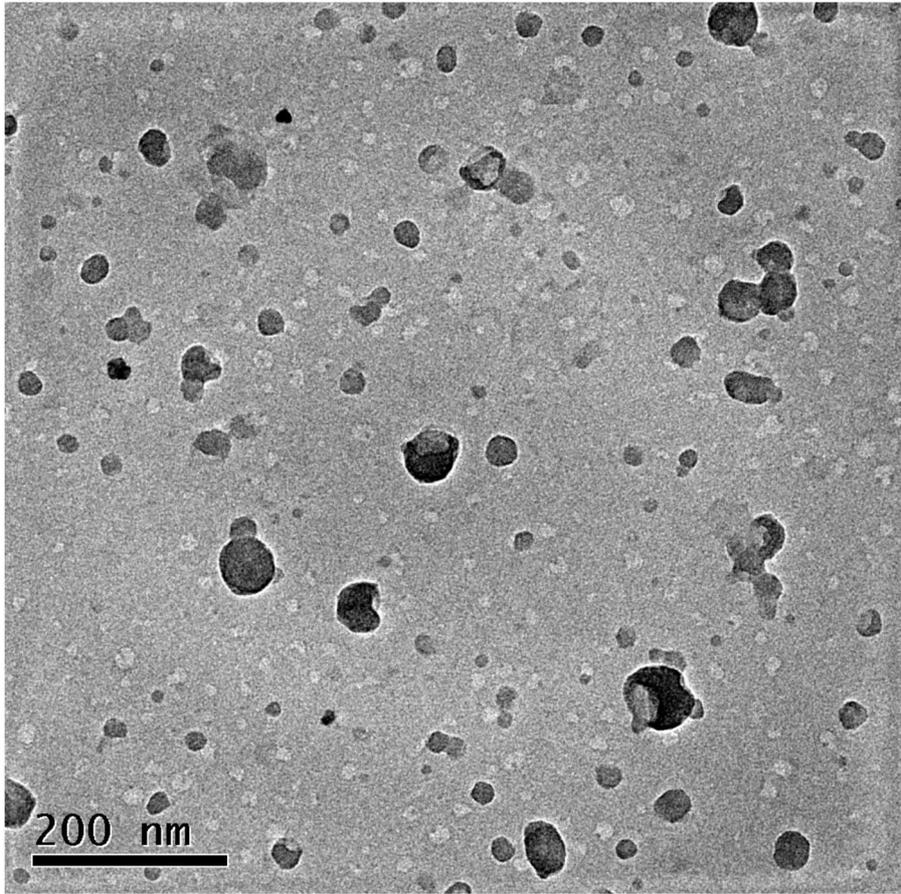


图6

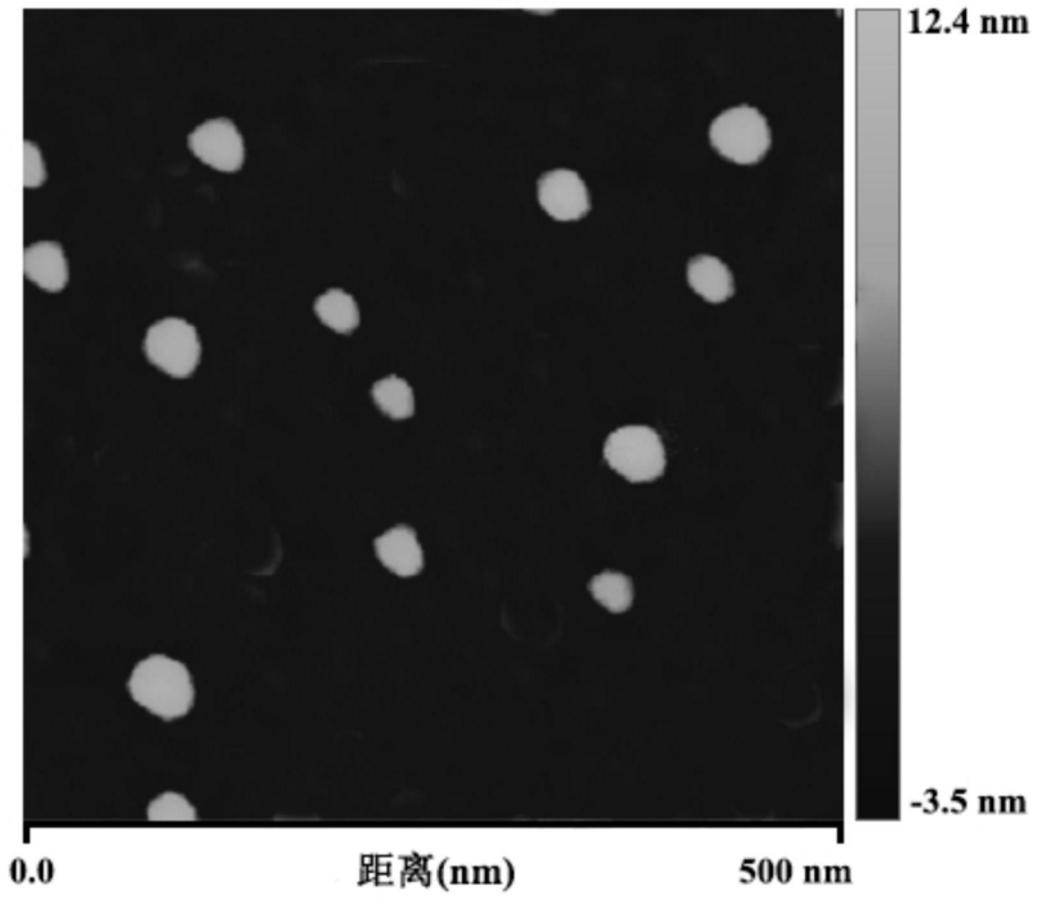


图7