



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109512800 A

(43)申请公布日 2019.03.26

(21)申请号 201910045957.0

A61K 31/4745(2006.01)

(22)申请日 2019.01.18

A61K 31/337(2006.01)

(71)申请人 沈阳药科大学

A61P 35/00(2006.01)

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路  
103号

(72)发明人 孙文靓 孙言 杨星钢

(74)专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司 21207

代理人 靳玲

(51)Int.Cl.

A61K 9/51(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

A61K 47/04(2006.01)

A61K 47/52(2017.01)

A61K 31/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒的制备方法

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,涉及一种载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒的制备方法。本发明是以氧化锌纳米粒为芯核,然后将药物通过物理吸附、氢键或配位键包封在其表面上,为了防止药物从氧化锌表面脱落或析出,提高药物的稳定性,我们又在其表面包覆了一层二氧化硅制成载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。本发明的方法可以包载能与氧化锌形成氢键的化合物,如羟基喜树碱、喜树碱、紫杉醇、姜黄素、阿奇霉素、阿昔洛韦等。包载量最高可达载体的50%。且由于载药氧化锌纳米粒的表面又包封了二氧化硅,将药物包封在其中,可以很好的提高药物的包封率、延缓药物的释放。

1. 一种载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒的制备方法,其特征在于,以氧化锌纳米粒为芯核,将药物通过物理吸附、氢键或配位键包封在其表面上,在其表面包覆二氧化硅制成载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。

2. 如权利要求1所述的载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒的制备方法,其特征在于,包含如下步骤:

(a) 取锌源化合物,加少量蒸馏水使其溶解,再加入丙三醇,调节pH值呈碱性,反应一定时间后,将溶液高速离心得氧化锌纳米粒;

(b) 取上述制备的氧化锌纳米粒于三颈瓶中,加入待包覆的药物和溶剂,在一定温度下搅拌回流,将混悬液离心,得包覆药物的氧化锌纳米粒沉淀物;

(c) 将上述制备的氧化锌纳米粒沉淀物分散于有机溶剂与水的混合溶剂中,加入一定量的硅源性化合物,再加入碱性物质调节pH值使硅源性化合物水解形成二氧化硅包覆在纳米粒表面,离心后沉淀物经溶液洗涤即得。

3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤(a)所述的锌源化合物为氯化锌、硫酸锌、硝酸锌或醋酸锌。

4. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤(a)、(c)中pH值为9-13。

5. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤(a)反应的温度为60-150℃,优选为120-140℃;反应时间为10-120min,优选为30-60min。

6. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤(b)中,待包覆的药物是能与氧化锌形成氢键的化合物,优选为羟基喜树碱、喜树碱、紫杉醇、姜黄素、阿奇霉素、阿昔洛韦。

7. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤(b)中,所述的溶剂是指能将药物完全溶解的溶剂;搅拌回流的温度为10-100℃,优选为50-80℃。

8. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤(c)中,所述的有机溶剂与水的混合溶剂是指能溶解硅源性化合物的溶剂,优选为乙醇与水的混合溶剂;所述的硅源性化合物是指能在碱性条件下水解形成二氧化硅的化合物,优选为正硅酸乙酯;所述的碱性物质为氢氧化钠、碳酸钠或氨水。

9. 根据权利要求2的方法,其特征在于,步骤(c)中,包覆药物的氧化锌纳米粒沉淀物与硅源性化合物的质量比为1:0.1-10。

10. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤(c)中,水解温度为0-80℃,优选为20-40℃;水解时间为10-240min,优选60-120min。

## 一种载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒的制备方法。

### 背景技术

[0002] 纳米氧化锌以其粒子尺寸小、比表面积大,具有明显的表面与界面效应等特点,在化学、光学、生物和电学等领域都表现出独特的物理和化学性能。近些年来,基于纳米氧化锌的药物载体已有多人研究。已从单纯的药物递送发展到智能的药物控释阶段,基于纳米氧化锌的智能药物载体能对相应的外界刺激源产生应答,以控制药物的释放行为。能够通过外界刺激控制药物释放行为的智能药物载体的开发备受关注。但是氧化锌作为药物载体时,是将药物包载在氧化锌纳米粒的表面,这很容易导致药物从表面脱落或析出,导致其载药量低,且不稳定。

[0003] 通过在无机纳米微粒的表面化学键合或者物理包覆上一层有机或无机化合物的方法可以对制备的氧化锌纳米粒进行修饰。利用溶液中金属离子、阴离子和修饰剂的相互作用,在无机纳米层的金属离子或非金属离子表面形成表面修饰层,得到表面修饰的纳米微粒。通过对纳米微粒表面的修饰,可以达到以下目的:1)改善或改变纳米粒子的分散性;2)提高微粒表面活性;3)使微粒表面产生新的物理、化学、机械性能及新的功能;4)改善纳米粒子与其它物质之间的相容性。

[0004] 现有技术中,没有载药氧化锌外包覆二氧化硅复合纳米粒的相关报道。

[0005] 氧化锌主要通过氢键,配位键或范德华力与药物发生作用,达到载药的目的。但该方法的最大问题是纳米粒所载药物在溶液中一般不超过30分钟即完全释放出来。制备纳米粒载药的主要目的一般是达到靶向作用,降低药物不良反应发生的频率。如果释放过快,药物在尚未到达靶器官组织时就已释放完全,达不到靶向作用。因此如何延缓氧化锌载药纳米粒上药物的释放是一个非常重要且有意义的研究内容。本发明即通过在载药氧化锌纳米粒的外表面再包裹一层氧化硅达到此目的。

### 发明内容

[0006] 本发明所解决的技术问题是为了克服现有技术的缺陷,提供一种载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒,所述的载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒能够提高药物的包封率、稳定性。

[0007] 本发明是通过如下技术方案实现的:

[0008] 本发明是以氧化锌纳米粒为芯核,然后将药物通过物理吸附、氢键或配位键包封在其表面上,为了防止药物从氧化锌表面脱落或析出,提高药物的稳定性,我们又在其表面包覆了一层二氧化硅制成载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。

[0009] 具体地,本发明所述的制备方法包括如下步骤:

[0010] (a) 取锌源化合物,加少量蒸馏水使其溶解,再加入丙三醇,调节pH值呈碱性,加热反应一定时间后,将混悬液高速离心得氧化锌纳米粒;

[0011] (b) 取上述制备的氧化锌纳米粒于三颈瓶中,加入待包覆的药物和溶剂,在一定温度下搅拌回流,将混悬液离心,得包覆药物的氧化锌纳米粒沉淀物;

[0012] (c) 将上述制备的氧化锌纳米粒沉淀物分散于有机溶剂与水的混合溶剂中,加入一定量的硅源性化合物,再加入碱性物质调节pH值使硅源性化合物水解形成二氧化硅包覆在纳米粒表面,离心后沉淀物经溶液洗涤得最终产物。

[0013] 其中,

[0014] 步骤(a)中,所述的锌源化合物包括氯化锌、硫酸锌、硝酸锌、醋酸锌;

[0015] 步骤(a)中,调节pH值为9-13;

[0016] 步骤(a)中,反应的温度为60-150℃,优选为120-140℃;反应时间为10-120min,优选为30-60min;

[0017] 步骤(b)中,所述的药物为能与氧化锌形成氢键的化合物,如羟基喜树碱、喜树碱、紫杉醇、姜黄素、阿奇霉素、阿昔洛韦;所述的溶剂是指能将药物完全溶解的溶剂,如二甲基亚砷;

[0018] 步骤(b)中,搅拌回流温度范围为10-100℃,优选为50-80℃;

[0019] 步骤(c)中,所述的有机溶剂与水的混合溶剂是指能溶解硅源性化合物的溶剂与水的混合溶剂,尤其是指乙醇与水的混合溶剂;

[0020] 步骤(c)中,所述的硅源性化合物是指能在碱性条件下水解形成二氧化硅的化合物,如正硅酸乙酯;

[0021] 步骤(c)中,调节的pH值范围为9-13;

[0022] 步骤(c)中,水解温度为0-80℃,优选为20-40℃;水解时间为10-240min,优选为60-120min。

[0023] 步骤(c)中,氧化锌纳米粒沉淀物与硅源性化合物的质量比为1:0.1-10。

[0024] 本发明的制备方法具有如下有益效果:

[0025] 1、本发明制备的纳米粒相比于有机物载体可以负载较高量的药物,最高可达载体的50%。

[0026] 2、本发明在载药氧化锌纳米粒的表面又包封了二氧化硅,将药物包封在其中,可以很好的提高药物的包封率、延缓药物的释放。

[0027] 3、本发明制备的纳米粒粒径范围在10-300nm,有很好的被动靶向作用,由于被动靶向与粒径大小密切相关,因此可根据需要制成所需的粒径而达到不同的靶向部位,对于不良反应较多的肿瘤药物可有效降低药物的不良反应发生频率。

[0028] 4、本发明制备的纳米粒子如果在载药时加入一些主动靶向的配体如叶酸等,还可以具有主动靶向的作用,减少药物的不良反应发生频率。

[0029] 5、本发明制备时以氧化锌为芯核,而氧化锌纳米粒具有量子点的效果,从而在治疗时具有可视化的作用。

[0030] 6、本发明在最外层包覆二氧化硅可减缓药物的释放,使其具有一定的缓释效果,同时克服了普遍存在的无机纳米粒子载药易脱落析出的问题。

[0031] 7、本发明制备的载药纳米粒子制备工艺简单,重现性好,具有很好的可工业化生产的潜力。

## 具体实施方式

### [0032] 实施例1

[0033] 取10g氯化锌于500mL烧杯中,加少量蒸馏水溶解,再加300mL丙三醇,用2mol/L氢氧化钠溶液滴定到pH=11,130℃加热30min。离心后得氧化锌纳米粒沉淀物。称取2g上述氧化锌纳米粒于三颈瓶中,将2g姜黄素溶于20mL二甲基亚砷中再加入三颈瓶中。90℃磁力搅拌反应2h,离心,用95%乙醇洗涤后再离心,弃上清液,得到姜黄素氧化锌纳米粒沉淀物。将该沉淀物超声分散于20mL 50%乙醇水混合溶液中,加入1g正硅酸乙酯,用氨水将溶液调整至pH=11,室温下反应1h,离心后用50%的乙醇水溶液洗涤2次,得沉淀物。该沉淀物为载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。该纳米粒含有姜黄素22.7%,平均纳米粒粒径为68nm,在蒸馏水中3.6h释放药物80%。

### [0034] 实施例2

[0035] 取10g氯化锌于500mL烧杯中,加少量蒸馏水溶解,再加300mL丙三醇,用2mol/L氢氧化钠溶液滴定到pH=10,120℃加热30min。离心后得氧化锌纳米粒沉淀物。称取2g上述氧化锌纳米粒于三颈瓶中,将2g羟基喜树碱溶于20mL二甲基亚砷中再加入三颈瓶中。60℃磁力搅拌反应1h,离心,用95%乙醇洗涤后再离心,弃上清液,得到羟基喜树碱氧化锌纳米粒沉淀物。将该沉淀物超声分散于20mL 50%乙醇水混合溶液中,加入0.8g正硅酸乙酯,用氨水将溶液调整至pH=11,室温下反应1h,离心后用50%的乙醇水溶液洗涤2次,得沉淀物。该沉淀物为载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。该纳米粒含有羟基喜树碱31.8%,平均纳米粒粒径为126nm,在蒸馏水中2.8h释放药物80%。

### [0036] 实施例3

[0037] 取15g氯化锌于500mL烧杯中,加少量蒸馏水溶解,再加300mL丙三醇,用2mol/L氢氧化钠溶液滴定到pH=11,120℃加热40min。离心后得氧化锌纳米粒沉淀物。称取1g上述氧化锌纳米粒于三颈瓶中,将1g紫杉醇溶于20mL二甲基亚砷中再加入三颈瓶中。60℃磁力搅拌反应1h,离心,用95%乙醇洗涤后再离心,弃上清液,得到紫杉醇氧化锌纳米粒沉淀物。将该沉淀物超声分散于10mL 50%乙醇水混合溶液中,加入0.6g正硅酸乙酯,用氨水将溶液调整至pH=11,室温下反应1h,离心后用50%的乙醇水溶液洗涤2次,得沉淀物。该沉淀物为载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。该纳米粒含有紫杉醇24.6%,平均纳米粒粒径为168nm,在蒸馏水中3.5h释放药物80%。

### [0038] 实施例4

[0039] 取5g氯化锌于500mL烧杯中,加少量蒸馏水溶解,再加300mL丙三醇,用2mol/L氢氧化钠溶液滴定到pH=12,100℃加热60min。离心后得氧化锌纳米粒沉淀物。称取1g上述氧化锌纳米粒于三颈瓶中,将1.5g紫杉醇溶于20mL二甲基亚砷中再加入三颈瓶中。50℃磁力搅拌反应1h,离心,用95%乙醇洗涤后再离心,弃上清液,得到紫杉醇氧化锌纳米粒沉淀物。将该沉淀物超声分散于10mL 50%乙醇水混合溶液中,加入0.8g正硅酸乙酯,用氨水将溶液调整至pH=11,室温下反应1h,离心后用50%的乙醇水溶液洗涤2次,得沉淀物。该沉淀物为载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。该纳米粒含有紫杉醇30.8%,平均纳米粒粒径为53nm,在蒸馏水中5.5h释放药物80%。

### [0040] 实施例5

[0041] 取5g氯化锌于500mL烧杯中,加少量蒸馏水溶解,再加200mL丙三醇,用2mol/L氢氧

化钠溶液滴定到pH=11,110℃加热30min。离心后得氧化锌纳米粒沉淀物。称取2g上述氧化锌纳米粒于三颈瓶中,将3g羟基喜树碱溶于20mL二甲基亚砷中再加入三颈瓶中。50℃磁力搅拌反应1h,离心,用95%乙醇洗涤后再离心,弃上清液,得到羟基喜树碱氧化锌纳米粒沉淀物。将该沉淀物超声分散于20mL 50%乙醇水混合溶液中,加入2g正硅酸乙酯,用氨水将溶液调整至pH=11,室温下反应1h,离心后用50%的乙醇水溶液洗涤2次,得沉淀物。该沉淀物为载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。该纳米粒含有羟基喜树碱31.1%,平均纳米粒粒径为76nm,在蒸馏水中3.6h释放药物80%。

[0042] 实施例6

[0043] 取6g氯化锌于500mL烧杯中,加少量蒸馏水溶解,再加300mL丙三醇,用2mol/L氢氧化钠溶液滴定到pH=11,120℃加热30min。离心后得氧化锌纳米粒沉淀物。称取2g上述氧化锌纳米粒于三颈瓶中,将6g姜黄素溶于20mL二甲基亚砷中再加入三颈瓶中。90℃磁力搅拌反应2h,离心,用95%乙醇洗涤后再离心,弃上清液,得到姜黄素氧化锌纳米粒沉淀物。将该沉淀物超声分散于20mL 50%乙醇水混合溶液中,加入2g正硅酸乙酯,用氨水将溶液调整至pH=11,室温下反应1h,离心后用50%的乙醇水溶液洗涤2次,得沉淀物。该沉淀物为载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。该纳米粒含有姜黄素42.9%,平均纳米粒粒径为98nm,在蒸馏水中4.8h释放药物80%。

[0044] 实施例7

[0045] 取5g氯化锌于500mL烧杯中,加少量蒸馏水溶解,再加300mL丙三醇,用2mol/L氢氧化钠溶液滴定到pH=12,110℃加热50min。离心后得氧化锌纳米粒沉淀物。称取1g上述氧化锌纳米粒于三颈瓶中,将0.5g紫杉醇溶于20mL二甲基亚砷中再加入三颈瓶中。50℃磁力搅拌反应1h,离心,用95%乙醇洗涤后再离心,弃上清液,得到紫杉醇氧化锌纳米粒沉淀物。将该沉淀物超声分散于10mL 50%乙醇水混合溶液中,加入1.5g正硅酸乙酯,用氨水将溶液调整至pH=11,室温下反应1h,离心后用50%的乙醇水溶液洗涤2次,得沉淀物。该沉淀物为载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。该纳米粒含有紫杉醇13.9%,平均纳米粒粒径为56nm,在蒸馏水中4.2h释放药物80%。

[0046] 实施例8

[0047] 取8g氯化锌于500mL烧杯中,加少量蒸馏水溶解,再加300mL丙三醇,用2mol/L氢氧化钠溶液滴定到pH=11,120℃加热30min。离心后得氧化锌纳米粒沉淀物。称取1g上述氧化锌纳米粒于三颈瓶中,将1g羟基喜树碱溶于20mL二甲基亚砷中再加入三颈瓶中。40℃磁力搅拌反应1h,离心,用95%乙醇洗涤后再离心,弃上清液,得到羟基喜树碱氧化锌纳米粒沉淀物。将该沉淀物超声分散于20mL 50%乙醇水混合溶液中,加入1.5g正硅酸乙酯,用氨水将溶液调整至pH=11,室温下反应1h,离心后用50%的乙醇水溶液洗涤2次,得沉淀物。该沉淀物为载药氧化锌二氧化硅复合纳米粒。该纳米粒含有羟基喜树碱21.1%,平均纳米粒粒径为55nm,在蒸馏水中3.9h释放药物80%。