

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/50

A61K 47/02 A61K 51/02

B08B 1/00

[21] 申请号 01113300.7

[43] 公开日 2003 年 2 月 5 日

[11] 公开号 CN 1394599A

[22] 申请日 2001.7.6 [21] 申请号 01113300.7

[71] 申请人 中国科学院上海原子核研究所

地址 201800 上海市嘉定区嘉罗路 2019 号

[72] 发明人 林英武 尹端沚 汪勇先

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司
代理人 肖剑南

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称 药用硫化铈纳米胶粒的制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种药用硫化铈纳米胶粒的制备方法。本发明先制备具有一定粒度分布硫化铈纳米晶种，然后利用 CH_3CSNH_2 在酸性介质中加热水解产生 S^{2-} ，作为硫化铈晶种生长所需 S^{2-} 的来源，控制一定的条件，使晶种长大到所需要的粒度，使所获得的产品粒度分布为 30 ~100nm，能满足临床应用要求。本发明制备工艺简单，成本较低，易于工业化实施。

1. 一种药用硫化锑纳米胶粒的制备方法，其特征在于，该方法包括如下步骤：

(1) 制备硫化锑纳米晶种：

将 H_2S 气体通入水中至饱和，加入分散剂，搅拌均匀，加入酒石酸锑盐，通惰性气体，用微孔膜过滤，获得分散硫化锑纳米晶种的滤液；

(2) 制备硫化锑纳米胶粒：

将硫代乙酰胺与酒石酸锑盐混合均匀，加入分散剂，用酸调节溶液 $pH=4.5-6.5$ ，然后加入步骤(1)的晶种，在 $60-100^{\circ}C$ 下加热，冷却后用的微孔膜过滤，获得分散硫化锑纳米胶粒的滤液。

所说的酒石酸锑盐为酒石酸锑钾或酒石酸锑钠及其混合物；

所说的分散剂为聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇或明胶中的一种或一种以上；

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，步骤(1)和步骤(2)分散剂的加入量为溶液总体积的 $1\% \sim 15\%$ ；酒石酸锑盐与 H_2S 的摩尔比为 $1:1 \sim 20:1$ ，硫代乙酰胺与酒石酸锑盐的摩尔比为 $1:1 \sim 20:1$ ，晶种的加入量为溶液总体积的 $5\% \sim 30\%$ 。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，分散剂配制成质量浓度为 $1-8\%$ 的溶液，酒石酸锑盐配制成质量浓度为 $0.4-4\%$ 的溶液，硫代乙酰胺配制成浓度为 $0.01-1\text{mol} \cdot L^{-1}$ 的溶液。

4. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于，分散剂配制成质量浓度为 $1-8\%$ 的溶液，酒石酸锑盐配制成质量浓度为 $0.4-4\%$ 的溶液，硫代乙酰胺配制成浓度为 $0.01-1\text{mol} \cdot L^{-1}$ 的溶液。

5. 如权利要求 1~4 任一所述的方法，其特征在于，所说的酸为盐酸、磷酸或醋酸中的一种或一种以上。

6. 如权利要求 1~4 任一所述的方法，其特征在于，用 $0.22 \sim 2\mu\text{m}$ 的微孔膜过滤。

7. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于，用 $0.22 \sim 2\mu\text{m}$ 的微孔膜过滤。

药用硫化锑纳米胶粒的制备方法

技术领域

本发明涉及一种硫化锑纳米胶粒的制备方法。

背景技术

硫化锑纳米胶粒可作为放射性核素的载体，在核医学上有着重要的应用价值。

文献：Eur J Nucl Med.1982,7:66-70 在 1982 年报道了一种制备硫化锑胶粒的方法：该方法将 100 mL 的蒸馏水煮沸赶走 CO₂ 气体，通 H₂S 气体直至饱和，向溶液中加入 20 mL 1% 的酒石酸锑钾，接着加入 10 mL 3.5% 的聚乙烯基吡咯烷酮（PVP），再通 N₂ 气赶走多余的 H₂S 气体，用醋酸铅试纸加以检验，最后用 0.2 μ m 的微孔膜过滤。所说的硫化锑纳米胶粒即分散在所获得的滤液中。

这种方法制备得到的硫化锑纳米胶粒的粒度分布为 2.5-20 nm，在用放射性核素 ^{99m}Tc 标记后只能作为淋巴或骨髓显像剂，在进行前哨淋巴结的显像与探测时，由于胶体粒径偏小，在前哨淋巴结中滞留时间短，而且容易通过血管渗漏，给前哨淋巴结的显像与探测带来困难，从而限制了硫化锑纳米胶粒在这一领域中的应用。

随着医药技术的发展，人们期望能够一种性能更为优越的硫化锑纳米胶粒，以满足核医学发展的需要。

发明内容

本发明的目的在于提供一种药用硫化锑纳米胶粒的制备方法，使硫化锑纳米胶粒的粒度分布在 30-100 nm 之间，从而使之在用放射性核素标记之后

能用于核医学，进行前哨淋巴结的显像与探测，从而能够克服现有技术的缺陷。

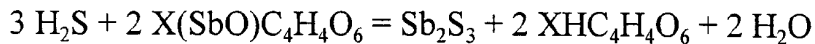
本发明的技术构思是这样的：

先制备具有一定粒度分布硫化锑纳米晶种，然后利用 CH_3CSNH_2 在酸性介质中加热水解产生 S^{2-} ，作为硫化锑晶种生长所需 S^{2-} 的来源，控制一定的条件，使晶种长大到所需要的粒度。

本发明的方法包括如下步骤：

(1) 制备硫化锑纳米晶种：

在 $-1-4\text{ }^\circ\text{C}$ 的条件下将 H_2S 气体通入水中，直至饱和，加入分散剂，搅拌均匀后，逐滴加入酒石酸锑盐，随后通惰性气体以驱除溶液中残留的 H_2S 气体，用 $0.22\sim 2\mu\text{m}$ 的微孔膜过滤，获得的硫化锑纳米晶种分散在滤液中，其粒度分布为 $8\sim 12\text{ nm}$ 的，室温下保存备用。上述反应方程式如下：



其中：X 为钾或钠；

分散剂的加入量为溶液总体积的 $1\%\sim 15\%$ ；

酒石酸锑盐与 H_2S 的摩尔比为 $1:1\sim 20:1$

所说的酒石酸锑盐为酒石酸锑钾或酒石酸锑钠及其混合物；

所说的分散剂为聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP)、聚乙烯醇或明胶中的一种或一种以上；

所说的惰性气体为氮气、氦气、氖气、氩气、氪气或氙气中的一种或一种以上；

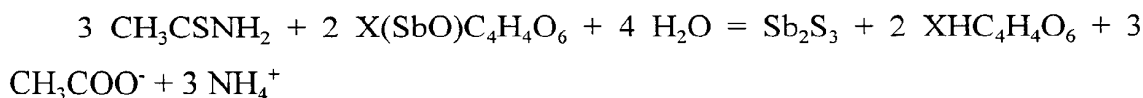
在本发明优选的方案中，分散剂可配制成质量浓度为 $1\sim 8\%$ 的溶液，酒石酸锑盐配制成质量浓度为 $0.4\sim 4\%$ 的溶液；

(2) 制备硫化锑纳米胶粒：

将硫代乙酰胺与酒石酸锑盐混合均匀，加入分散剂，用酸调节溶液 $\text{pH} = 4.5\sim 6.5$ ，然后加入步骤 (1) 的晶种，在 $60\sim 100\text{ }^\circ\text{C}$ 水浴加热 $3\sim 8\text{ h}$ 。冷却至室温后用 $0.22\sim 2\mu\text{m}$ 的微孔膜过滤，制备得到的硫化锑纳米胶粒分散于滤液中，

粒度分布为 30-100 nm，室温下保存备用。

上述反应方程式如下：



其中：X 为钾或钠。

硫代乙酰胺与酒石酸锑盐的摩尔比为 1:1~20:1；

分散剂的加入量为溶液总体积的 1%~15%；

晶种的加入量为溶液总体积的 5%~30%

所说的酒石酸锑盐为酒石酸锑钾或酒石酸锑钠及其混合物；

所说的分散剂为聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚乙烯醇或明胶中的一种或一种以上；

所说的酸为盐酸、磷酸或醋酸中的一种或一种以上；

按照本发明，分散剂可配制成质量浓度为 1-8%的溶液，酒石酸锑盐配制成质量浓度为 0.4-4%的溶液，硫代乙酰胺配制成浓度为 $0.01-1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液。

由上述公开的技术方案可见，本发明在步骤（1）中，所获得的硫化锑纳米晶种的粒径分布更为狭窄，由原来的 2.5-20 nm 缩小到 8-12 nm，而在步骤（2）中，利用 CH_3CSNH_2 的水解产生 S^{2-} ，作为硫化锑晶种生长所需 S^{2-} 的来源，从而通过控制 CH_3CSNH_2 的水解速度来控制生成硫化锑纳米胶粒的粒度，使所获得的产品能满足临床应用要求。本发明制备工艺简单，成本较低，易于工业化实施。

附图说明

硫化锑纳米晶种和硫化锑纳米胶粒用 HITACHI-600 透射电镜进行表征，其结果如图 1 和图 2 所示。照片中颜色稍淡的较大颗粒为分散剂 PVP（粒度分布为 50-300 nm）。

图 1 为硫化锑纳米晶种的 TEM 照片，粒度分布为 8~12 nm。

图 2 为硫化铈纳米胶粒的 TEM 照片，粒度分布为 30~100 nm。

具体实施方式

以下将通过实施例对本发明具体的实施方式作进一步的说明，但实施例并不限制本发明的保护范围。

实施例 1

首先，将去离子水煮沸后用冰水冷却，取 60mL，通 H_2S 气体直至饱和。加入 1 %的分散剂明胶 10mL，搅拌均匀后，逐滴加入 0.4 %的酒石酸铈钾 25mL。随后通 N_2 气 30min，用 $0.22\mu m$ 的微孔膜过滤，得到的硫化铈纳米晶种分散于滤液中，粒度分布为 8-12nm。

接着，将 $0.01mol \cdot L^{-1}$ 的硫代乙酰胺与 0.4%的酒石酸铈钾按摩尔比 20:1 混合均匀，加入 1%的分散剂明胶 10 mL，用磷酸调节溶液 pH 至 4.5，再加入硫化铈纳米晶种 5mL，在 $60^\circ C$ 水浴加热 8 h。冷却至室温后用 $2\mu m$ 的微孔膜过滤，得到所需的硫化铈纳米胶粒分散于滤液中，粒度分布为：30-100nm。

实施例 2

首先，将去离子水煮沸后用冰水冷却，取 60mL，通 H_2S 气体直至饱和。加入 3.5%的分散剂聚乙烯基吡咯烷酮与聚乙烯醇混合液 5mL，搅拌均匀后，逐滴加入 1%的酒石酸铈钾 10mL。随后通 N_2 气 30min，用 $0.22\mu m$ 的微孔膜过滤，得到的硫化铈纳米晶种分散于滤液中，粒度分布为 8-12nm。

接着，将 $0.1mol \cdot L^{-1}$ 的硫代乙酰胺与 1%的酒石酸铈钾按摩尔比 10:1 混合均匀，加入 3.5%的分散剂聚乙烯基吡咯烷酮与聚乙烯醇混合液 5mL，用盐酸调节溶液 pH 至 5.5，再加入硫化铈纳米晶种 10mL，在 $85^\circ C$ 水浴加热 6h。冷却至室温后用 $2\mu m$ 的微孔膜过滤，得到所需的硫化铈纳米胶粒分散于滤液中，粒度分布为：30-100 nm。

实施例 3

首先，将去离子水煮沸后用冰水冷却，取 80 mL，通 H_2S 气体直至饱和。加入 8%的分散剂聚乙烯基吡咯烷酮 1mL，搅拌均匀后，逐滴加入 4%的酒

石酸铈钾 2.5mL。随后通 N₂ 气 30 min，用 0.22μm 的微孔膜过滤，得到的硫化铈纳米晶种分散于滤液中，粒度分布为 8-12 nm。

接着，将 1 mol · L⁻¹ 的硫代乙酰胺与 4% 的酒石酸铈钾按摩尔比 1:1 混合均匀，加入 8% 的分散剂聚乙烯基吡咯烷酮 1mL，用醋酸调节溶液 pH 至 6.5，再加入硫化铈纳米晶种 25mL，在 100℃ 水浴加热 3h。冷却至室温后用 2μm 的微孔膜过滤，得到所需的硫化铈纳米胶粒分散于滤液中，粒度分布为：30-100 nm。

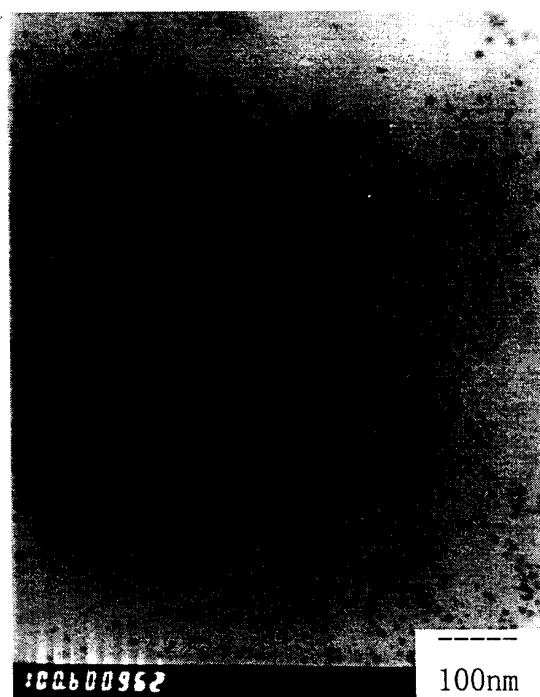


图 1



图 2