



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104302731 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201380023918.1

(22)申请日 2013.03.08

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104302731 A

(43)申请公布日 2015.01.21

(30)优先权数据

1252167 2012.03.09 FR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.11.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2013/050500 2013.03.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/132197 FR 2013.09.12

(73)专利权人 综合工科学校

地址 法国帕莱索

(72)发明人 M·莎菲尔 A·亚历桑德罗

C·布齐盖 T·加库因

J-P·布瓦洛

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 庞东成 丁香兰

(51)Int.Cl.

G09K 11/77(2006.01)

B82Y 5/00(2006.01)

(56)对比文件

EP 1473347 A1,2004.11.03,

CN 1780896 A,2006.05.31,

Didier Casanova等.Single europium-

doped nanoparticles measure temporal

pattern of reactive oxygen species

production inside cells.《NATURE

NANOTECHNOLOGY》.2009,第4卷581-585.

Jia-Cai Zhou等.Fluorescent-magnetic

nanocrystals: synthesis and property of

YPxV1-x04:Eu@GdPO4 core/shell structure.

《Nanoscale》.2011,第3卷1977-1983.

审查员 张慧慧

权利要求书3页 说明书25页 附图5页

(54)发明名称

稀土氧化物颗粒及其用途、特别是在成像中的用途

(57)摘要

本申请涉及用于成像、特别是用于诊断成像以及可选地用于治疗的多模态复合产品,特别是能够在特别是磁共振成像(MRI)和/或诸如光学成像、氧化剂的光学检测、正电子发射层析术(PET)、体层密度测量法(TDM)和/或超声成像等成像技术中用作造影剂并且能可选地同时用于治疗的复合产品。这些产品基于包括以下部分或由以下部分组成的产品:具有造影剂活性和/或顺磁活性的部分,和具有发光活性和可选的氧化剂检测活性的部分。

1. 发光性顺磁颗粒在制备用于至少一种成像技术的试剂中的用途,所述成像技术选自磁共振成像(MRI)、光学成像、光学氧化剂检测、正电子发射层析术(PET)、体层密度测量法(TDM)和超声成像,所述发光性顺磁颗粒包括至少两部分或由至少两部分组成,一部分具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$,一部分具有式 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$,其中在所述具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分中:

-M是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素;

-L对应于一种或多种发光镧系离子,L选自由Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Tb、Dy、Ho、Er、Tm和Yb组成的组;

-X对应于一种或多种在发光方面为中性的离子,X选自由镧系元素和Bi组成的组;并且

-p、q、a和b的值使得 $X_aL_b(M_pO_q)$ 遵守电中性,由比率 $b/(b+a)$ 定义的发光元素的分数大于10%并且小于或等于75%;并且

其中在所述具有式 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分中:

-M'是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素;

-A对应于一种或多种顺磁镧系离子,A选自由Ce、Pr、Nd、Eu、Gd、Tb、Ho、Er、Tm和Yb组成的组;

-X'对应于一种或多种在顺磁性质方面为中性的离子,X'选自由镧系元素和Bi组成的组;并且

-p'、q'、e和f的值使得 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 遵守电中性,由比率 $e/(e+f)$ 定义的顺磁元素的分数为80%至100%,

其中,M和M'彼此独立地选自由V、P、W、Mo和As组成的组,

其中,所述具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分以称作芯/壳结构的结构排列,所述具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分构成所述颗粒的芯,而所述具有式 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分构成所述颗粒的壳。

2. 权利要求1所述的用途,其为所述包括至少两部分或由至少两部分组成的颗粒的用途,其中一部分具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$,一部分具有式 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$,其中在所述具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分中:

-M是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素;

-L对应于一种或多种发光镧系离子,L选自由Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Tb、Dy、Ho、Er、Tm和Yb组成的组;

-X对应于一种或多种在发光方面为中性的离子,X选自由镧系元素和Bi组成的组;并且

-p、q、a和b的值使得 $X_aL_b(M_pO_q)$ 遵守电中性,由比率 $b/(b+a)$ 定义的发光元素的分数大于10%并且小于或等于75%;并且

其中在所述具有式 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分中:

-M'是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素;

-A对应于一种或多种顺磁镧系离子,A选自由Ce、Pr、Nd、Eu、Gd、Tb、Ho、Er、Tm和Yb组成的组;并且

-p'、q'和e的值使得 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 遵守电中性,

其中,M和M'彼此独立地选自由V、P、W、Mo和As组成的组,

其中,所述具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分以称作芯/壳结构的结构排列,所述具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分构成所述颗粒的芯,而所述具有式 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分构成所述颗粒的

壳。

3. 权利要求1或2所述的用途,其中M和M'彼此独立地为P和/或V。
4. 权利要求1或2任意一项所述的用途,其中M和M'彼此独立地为V。
5. 权利要求1或2所述的用途,其中L为Eu。
6. 权利要求1或2所述的用途,其中X选自由La、Y、Gd和Bi组成的组。
7. 权利要求1或2所述的用途,其中X为Y。
8. 权利要求1或2所述的用途,其中所述比率 $b/(b+a)$ 为10%至75%。
9. 权利要求1或2所述的用途,其中所述比率 $b/(b+a)$ 为25%至45%。
10. 权利要求1或2所述的用途,其中A为Gd。
11. 权利要求1所述的用途,其中,当X'存在时,X'选自由La、Y和Bi组成的组。
12. 权利要求1所述的用途,其中,当X'存在时,X'为Y。
13. 权利要求1所述的用途,其中所述比率 $e/(e+f)$ 为90%至100%。
14. 权利要求1或2所述的用途,其中p和p'彼此独立地等于0或1,和/或q和q'彼此独立地为2至5。
15. 权利要求1或2所述的用途,其中p和p'彼此独立地等于1。
16. 权利要求1或2所述的用途,其中q和q'彼此独立地等于4。
17. 权利要求1或2所述的用途,其中M是V并且L是Eu,使得所述颗粒具有式 $X_aEu_b(V_pO_q)/A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 或式 $X_aEu_b(V_pO_q)/A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 。
18. 权利要求1或2所述的用途,其中M是V并且L是Eu,使得所述颗粒具有式 $X_aEu_b(VO_4)/A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 或式 $X_aEu_b(VO_4)/A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 。
19. 权利要求1或2所述的用途,其为具有式 $Y_{0.6}Eu_{0.4}(VO_4)/Gd(VO_4)$ 的纳米颗粒的用途,其中具有式 $Y_{0.6}Eu_{0.4}(VO_4)$ 的部分构成所述颗粒的芯,而具有式 $Gd(VO_4)$ 的部分构成所述颗粒的壳。
20. 权利要求1或2所述的用途,其中所述纳米颗粒涂布有第三部分,所述第三部分包括选自制剂层、承载官能团的层以及由生物活性分子构成的层中的至少一个层。
21. 权利要求20所述的用途,其中所述生物活性分子选自具有治疗活性的分子,和/或选自靶向分子和/或隐形剂和/或荧光分子。
22. 权利要求20所述的用途,其中所述生物活性分子是抗癌分子。
23. 权利要求1或2所述的用途,其中所述颗粒的粒径为1nm至500nm。
24. 权利要求1或2所述的用途,其中所述颗粒的粒径为1nm至200nm。
25. 权利要求1或2所述的用途,其中所述颗粒的粒径为1nm至100nm。
26. 权利要求1或2所述的用途,其中所述壳是顺磁的和/或在发光方面中性的。
27. 一种药物组合物,其包含权利要求1至26任意一项限定的颗粒,以及药学上和/或生理学上可接受的载体。
28. 权利要求27所述的药物组合物,所述药物组合物用于在至少一种成像技术中的成像并且同时用作药物,所述成像技术选自MRI、光学成像、光学氧化剂检测、PET、TDM或超声成像。
29. 权利要求27所述的药物组合物,所述药物组合物用于诊断成像。
30. 权利要求1至26任意一项限定的颗粒、包含所述颗粒的组合物或权利要求27所述的

药物组合物在制备用于通过MRI、光学成像、光学氧化剂检测、PET、TDM或超声成像或者通过这些技术中至少两种的组合在患者或动物中采集信号的试剂盒中的用途,其中,利用所述试剂盒的信号采集包括以下步骤:

a)激发所述颗粒或含有所述颗粒的介质;并且

b)在激发之后,采集与所述颗粒相关联的至少一种信号。

31. 纳米颗粒,其包含 $Y_aEu_b(P,V)O_4$ 部分和 $Gd(P,V)O_4$ 部分,并且其中 $b/b+a$ 大于10%,其具有式 $Y_aEu_b(P,V)O_4/Gd(P,V)O_4$,其中所述具有式 $Y_aEu_b(P,V)O_4$ 的部分构成所述颗粒的芯,而所述具有式 $Gd(P,V)O_4$ 的部分构成所述颗粒的壳。

32. 权利要求31所述的纳米颗粒,其中 $b/b+a$ 为20%至75%。

33. 权利要求31所述的纳米颗粒,其中 $b/b+a$ 为25%至45%。

34. 权利要求31至33任意一项所述的纳米颗粒,所述纳米颗粒用于在至少一种成像技术中的成像并且同时用作药物,所述成像技术选自MRI、光学成像、光学氧化剂检测、PET、TDM或超声成像。

稀土氧化物颗粒及其用途、特别是在成像中的用途

发明领域

[0001] 本申请涉及用于成像、特别是用于诊断成像以及可选地用于治疗的多模态复合产品,特别是能够在特别是磁共振成像(MRI)和/或诸如光学成像、氧化剂的光学检测、正电子发射层析术(PET)、体层密度测量法(tomodensitometry, TDM)和/或超声成像等成像技术中用作造影剂并且能可选地同时用于治疗复合产品。这些产品基于包括以下部分或由以下部分组成的颗粒:具有造影剂活性和/或顺磁活性的部分,以及具有发光活性和可选地具有氧化剂检测活性的部分。

现有技术

[0002] MRI(磁共振成像)检查基本上用于将各种类型的软组织成像。对比度通过质子弛豫时间 T_1 (纵向弛豫)和 T_2 (横向弛豫)确定(Abragam, 1983和Levitt, 2008)。

[0003] 在一般对于健康组织与患病组织间的临床诊断中,当所关注区域之间的固有对比度过小时,推荐施用造影剂(CA)。CA是下述化合物,其能够改变存在该化合物的组织中的水质子的弛豫时间,并由此可在优异的特异性、更好的组织表征、减小图像和功能信息中的伪影(artefact)方面改进医疗诊断(Aime等, 2005)。根据其主要效果,CA可分为两类: T_1 CA或阳性CA,其基本上作用于纵向(自旋-晶格)弛豫时间;以及 T_2 CA或阴性CA,其缩短横向(自旋-自旋)弛豫时间(Bottrill等, 2006)。

[0004] 造影剂性能由对浓度归一化的弛豫度(r_i)来表征(Lauffer, 1987):

$$[0005] \quad r_i = \frac{\left(\frac{1}{T_i}\right)_{obs} - \left(\frac{1}{T_i}\right)_{solv}}{[AC]}$$

[0006] 其中第一个术语对应于浓度为[CA]时利用Langevin顺磁性定义的顺磁CA溶液中质子的反弛豫时间,而第二个术语是纯反磁性溶剂中的反弛豫时间,并且i可以是1或2。

[0007] 观测的弛豫率定义为:

$$[0008] \quad \left(\frac{1}{T_i}\right)_{obs} = \left(\frac{1}{T_i}\right)_p + \left(\frac{1}{T_i}\right)_{solv}$$

[0009] 其中指数p表示CA的纯顺磁贡献。

[0010] 所述值以单位 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 表述(Aime等, 1999)。针对MRI磁场脉冲序列类型观察的MRI信号随 $1/T_1$ 增加而增加,并随 $1/T_2$ 增加而减少,但由于CA通常会影响到这两个弛豫时间(Caravan等, 1999),最终的主导效果决定了CA将作为阳性CA还是阴性CA起作用。

$$[0011] \quad \text{弛豫度比值: } \kappa = \frac{r_2}{r_1}$$

[0012] 其可用于测定效果 T_1 或 T_2 中哪个占主导。大约1的低 κ 值标志着阳性CA,而远大于1的 κ 比值表示所述化合物作为阴性CA起作用。

[0013] 由于金属离子的电子的磁矩和质子核磁矩之间耦合的随时间变动,导致水质子的质子顺磁弛豫得到改善(Kowalewski等, 1985; Banci等, 1991; Bertini和Luchinat, 1996)。

可辨别出至少两种贡献：内层机理和外层机理。内层机理涉及直接与金属中心配合的溶剂分子，而外层弛豫是针对第二个配位层中或距络合物更远的水分子。

[0014] 取决于CA的实际结构，若可能存在与水分子的氢键相互作用，则可能存在额外的贡献。由于此贡献难以量化，根据氢键的强度通常将其作为内层机理或外层机理处理对待（Caravan等，1999；Aime等，2005）。

[0015] 观测的反弛豫时间是两个过程的反弛豫时间的函数（Caravan等，1999）：

$$[0016] \quad \left(\frac{1}{T_i} \right)_p = \frac{1}{T_i^{IS}} + \frac{1}{T_i^{OS}}$$

[0017] 其中指数IS和OS分别表示内层和外层。

[0018] 当前，所有临床核准的T₁造影剂都是基于由有机多配位基配体螯合的Gd³⁺（具有7个不成对电子的离子），例如如下名称的造影剂：FDA（美国食品及药物管理局）批准的“Magnevist”、“Prohance”、“Omniscan”、“OptiMark”、“Multihance”、“Eovist”、“Ablavar”和“Gadavist”以及在至少一个欧盟国家批准的“Multihance”、“Omniscan”、“Gadovist”、“Gadografer”、“Dotarem”、“Artirem”、“Primovist”、“Gadopentetat”、“Magnevita”、“Handvist”和“Magnetolux”。

[0019] 这些CA中的一些的物理常数显示在下表1中（所述数据中除关于EOB-DTPA的那些之外是来自于Caravan等，1999，并且在此是针对20MHz的质子共振频率和最接近37℃的可用温度。针对20MHz和37℃的EOB-DTPA的数据是来自Vander Elst等（1997）。r₂值大多数没有报告；pK_{GdL}:Gd配体络合物（GdL）的对数离解常数）。

[0020] 表1

	名称	配体	pK _{GdL}	r ₁ (mM ⁻¹ s ⁻¹)	
				r ₁	r ₂ (mM ⁻¹ s ⁻¹)
[0021]	Dotarem	DOTA	25.3	3.56	4.75
	Prohance	HP-DO3A	23.8	3.7	-
	Gadovist	DO3A-butrol	21.1	4.8	-
	Magnevist	DTPA	22.5	3.8	-
	Omniscan	DTPA-BMA	16.9	3.96	-
	Multihance	BOPTA	22.6	4.39	5.56
	OptiMark	DTPA-BMEA	16.8	4.7	-
	Ablavar	MS-325	6.6	-	-
	Eovist	EOB-DTPA	-	5.4	-

[0022] 此外，基于铁氧化合物的纳米颗粒用作T₂CA。其有表现出信号消失效应的缺点，使得由于所得的灰暗区域不是总能无疑义地归结于CA的存在而令图像解析困难。另外，基于铁氧化合物的材料的高磁化率在邻近组织中引入磁场畸变，其被称为磁化率伪影（artefact）或“炫影（dazzle artefact）”，其生成暗化的图像并且影响试剂实际位置周围的背景（Bulte和Kraitchman，2004）。

[0023] 纳米技术的研究进展引起了具有改进MRI中T₁对比度的性质的基于Gd³⁺的纳米颗粒的发展。由于Gd³⁺离子和水质子之间相互作用的可用表面增加，纳米颗粒是令人关注的CA的候选物（Na等，2009）。纳米颗粒CA可由承载有针对顺磁离子的结合结构的无机芯结构生产（Na等，2009）。这些颗粒的应用导致顺磁离子的高局部浓度，并由此造成了高对比度。然而，Gd³⁺离子的最大数量受限于表面上的结合位点。另一个缺点在于其复杂合成涉及许多步

骤,至少有:生产芯结构;对表面添加结合位点;并且将 Gd^{3+} 离子螯合到那些结合位点中。

[0024] 通过使用无机顺磁纳米颗粒可克服这些缺点,其中顺磁离子形成所述芯结构的必不可少的一部分。在此背景下,合成限于芯成形步骤。许多含有过渡金属或镧系元素的化合物似乎都是良好的候选物,但大多数研究针对的是 Gd^{3+} ,因为 Gd^{3+} 中不成对电子的数量高,并且关于Gd复合物性质的数据泛滥。

[0025] 因此,Hifumi等(2006)合成了涂布有右旋糖酐的顺磁 $GdPO_4$ ($GdPO_4$ /右旋糖酐),其整体构造具有23nm的流体动力学直径。另外,Park等(2009)合成了更小的 Gd_2O_3 纳米颗粒,其具有D-葡萄糖醛酸(GOGA)涂层。观察到与阳性造影剂相容的高弛豫度值。

[0026] 此外,重要的是能够将颗粒作为造影剂的用途与其用于具有互补特点的其他成像方法的用途组合。从长远来看,这可显著提高获得信息的量,同时限制获得此信息所需的注射次数。另外,研究团队已研发了能够同时采集对应于两种不同成像模式(特别是并入到MRI检测探针(Mastanduno et al., 2011)或X射线断层摄影(Alé et al., 2010)中的光学检测)的图像的仪器。因此,若这些探针基于光学检测,则其可同时进行氧化剂检测。

[0027] 因此,Bridot等(2007)研发了并入聚硅氧烷包层(GdO_2SiPEG)中的具有不同芯直径的 Gd_2O_3 纳米颗粒的制剂,其还可承载有机荧光团以用于通过磁共振和荧光的双模态成像。

[0028] 已提出了 $Gd_{0.6}Eu_{0.4}VO_4$ 颗粒,其结合了作为MRI造影剂、作为荧光标记和作为氧化剂传感器的用途(Schoeffel et al., 2011)。然而,那些颗粒具有大约4%的低发光量子产率(Q)。

[0029] 此外,Zhou等(2011)(Nanoscale, 2011, 3, 1977)提出了具有荧光芯和顺磁壳的芯-壳纳米颗粒。类似地,Singh等(2008)(Journal of Applied Physics 104, 104307 (2008))研究了具有发光的芯和 $GdVO_4$ 壳的芯-壳纳米颗粒。然而,所述作者们自身局限于分别用固定于8%(Zhou等(2011))和7%(Singh等(2008))的 Eu^{3+} 进行掺杂。

[0030] 此外,EP1473347公开了具有发光的壳或者发光的芯和壳的芯/壳纳米颗粒以及其对于FRET(“荧光共振能量转移”)的应用。

[0031] 因此,本领域需要用于成像和可选地用于治疗复合多模态产品,具体而言,可在特别是MRI和/或诸如光学成像、氧化剂的光学检测、正电子发射层析术(PET)、体层密度测量法(TDM)和/或超声成像等其它成像技术中用作造影剂以及可选地同时适用于治疗的复合产品。

附图说明

[0032] 图1:在 $Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4/GdVO_4$ 颗粒存在下作为 Gd^{3+} 浓度的函数的质子弛豫时间。(A): T_1 ; (B): T_2

[0033] 图2: $Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4/GdVO_4$ 颗粒的光发射光谱。光在280nm激发。指出了峰位置以及相应的过渡态。在双峰的情况中,针对每个组分给出位置。

[0034] 图3:通过 $Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4/GdVO_4$ 颗粒的过氧化氢检测。激发在466nm进行。(A)光致还原;样品处的激光强度:1.6kW/cm²。曝光时间100ms,每秒1张图像。用双指数衰减函数调节数据:

$$[0035] \quad I = I_{\infty} + a_1 \exp\left(-\frac{t}{\tau_1}\right) + a_2 \exp\left(-\frac{t}{\tau_2}\right)$$

[0036] (B)添加100 μ M过氧化氢之后的发光复原。样品处的激光强度:0.3kW/cm²。曝光时间400ms,每3秒1张图像。用单指数增长函数调节数据:

$$[0037] \quad I = 1 + \Delta I \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \right]$$

[0038] 图4:依照本发明的颗粒的截面图示。(A)X_aL_b(M_pO_q)/A_eX'_f(M'_pO_q')颗粒;(B)Y_{0.6}Eu_{0.4}VO₄/GdVO₄颗粒。

[0039] 图5:依照本发明的涂布的颗粒的图示(截面)。(A)涂布有第三部分的X_aL_b(M_pO_q)/A_eX'_f(M'_pO_q')颗粒;(B)涂布有二氧化硅(SiO₂)层、APTES层以及由靶向分子(“靶向物”)、治疗分子和PEG()构成的层的Y_{0.6}Eu_{0.4}VO₄/GdVO₄颗粒。

具体实施方式

[0040] 本申请提供了适合于至少用作造影剂(特别是用于MRI的造影剂)和用作发光试剂(至少双模态试剂)的颗粒。此颗粒包括部分或由以下部分组成:具有发光活性的部分和具有造影剂活性的部分(至少二分颗粒)。

[0041] 通过下面的描述和实例将显而易见,本发明的纳米颗粒可因此有利地具有顺磁性和发光性,并且在具体实施方式中,其包括发光部分和顺磁部分,或者一方面由发光部分组成而另一方面由顺磁部分组成,所述顺磁部分优选为就发光而言是中性的。在具体实施方式中,其是顺磁且在发光方面中性的壳,即,其在通过光激发后不发光或者其以小于1%的量子产率发射。

[0042] 在下面展开的具体实施方式中,本发明的颗粒可用作造影剂(特别是在MRI中)、发光试剂或者氧化性物质传感器(至少三模态试剂)。

[0043] 此外,在下面展开的具体实施方式中,本发明的颗粒还设有涂层。

[0044] 本发明的颗粒包括至少两部分或由至少两部分组成,一部分具有式X_aL_b(M_pO_q),一部分具有式A_eX'_f(M'_pO_q'),其中在具有式X_aL_b(M_pO_q)的部分中:

[0045] -M是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素;

[0046] -L对应于一种或多种发光镧系离子;

[0047] -X对应于一种或多种在发光方面为中性的离子;并且

[0048] -p、q、a和b的值使得X_aL_b(M_pO_q)遵守电中性,由比率b/(b+a)定义的发光元素的分数为1%至75%;并且

[0049] 在具有式A_eX'_f(M'_pO_q')的部分中:

[0050] -M'是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素;

[0051] -A对应于一种或多种顺磁镧系离子;

[0052] -当X'存在时,X'对应于一种或多种在顺磁性质方面为中性的离子;并且

[0053] -p'、q'、e和f(若有的话)的值使得A_eX'_f(M'_pO_q')遵守电中性,由比率e/(e+f)定义的顺磁元素的分数为80%至100%。

[0054] 在具体实施方式中,具有式X_aL_b(M_pO_q)的部分是发光的,而具有式A_eX'_f(M'_pO_q')(或下面定义的A_e(M'_pO_q'))的部分是顺磁的并且在发光方面为中性。

[0055] 在具体实施方式中,本发明的颗粒包括至少两部分或由至少两部分组成,一部分具有式X_aL_b(M_pO_q),一部分具有式A_eX'_f(M'_pO_q'),其中在具有式X_aL_b(M_pO_q)的部分中:

- [0056] -M是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素；
- [0057] -L对应于一种或多种发光镧系离子；
- [0058] -X对应于一种或多种在发光方面为中性的离子；并且
- [0059] -p、q、a和b的值使得 $X_aL_b(M_pO_q)$ 遵守电中性，通过比率 $b/(b+a)$ 定义的发光元素的分数为1%至75%；并且
- [0060] 其中在具有式 $A_eX'_f(M'_pO_{q'})$ 的部分中：
- [0061] -M'是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素；
- [0062] -A对应于一种或多种顺磁镧系离子；
- [0063] -X'对应于一种或多种在顺磁性质方面为中性的离子；并且
- [0064] -p'、q'、e和f的值使得 $A_eX'_f(M'_pO_{q'})$ 遵守电中性，由比率 $e/(e+f)$ 定义的顺磁元素的分数为80%至100%。
- [0065] 在具体实施方式中，本发明的颗粒包括至少两部分或由至少两部分组成，一部分具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ ，一部分具有式 $A_e(M'_pO_{q'})$ ，其中在具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分中：
- [0066] -M是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素；
- [0067] -L对应于一种或多种发光镧系离子；
- [0068] -X对应于一种或多种在发光方面为中性的离子；并且
- [0069] -p、q、a和b的值使得 $X_aL_b(M_pO_q)$ 遵守电中性，由比率 $b/(b+a)$ 定义的发光元素的分数为1%至75%；并且
- [0070] 其中在具有式 $A_e(M'_pO_{q'})$ 的部分中：
- [0071] -M'是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素；
- [0072] -A对应于一种或多种顺磁镧系离子；并且
- [0073] -p'、q'和e的值使得 $A_e(M'_pO_{q'})$ 遵守电中性。
- [0074] 更具体而言，M、M'、L、X、p、q、a、b、A、X'、p'、q'、e和f如下定义：
- [0075] M和M'彼此独立地为能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种(优选为1种或2种)元素。术语“彼此独立地”意思是M'的选择不以M的选择作为条件，反之亦然。在具体实施方式中，M和M'彼此独立地具有+V或+VI的化合价。在M和M'分别彼此独立地为选自V、P、W、Mo和As的离子。优选地，M和M'彼此独立地为P或V；优选地，M和M'为V。在一个实施方式中，M和/或M'中的一个和/或另一个表示彼此独立地选自V、P、W、Mo和As的两个离子。具体而言，M可表示 V_vP_{1-v} (v为0或1)。具体而言，M'可表示 $V_{v'}P_{1-v'}$ (v'为0或1)。
- [0076] L是一种或多种(优选为1或2)发光的镧系离子。术语“镧系”(或Ln)定义为在元素周期分类中原子序数为57至71的元素。在一个实施方式中，L的化合价在+II至+IV的范围内，优选为+III。在一个实施方式中，L是选自Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Tb、Dy、Ho、Er、Tm和Yb的离子。在一个实施方式中，L是Eu，特别是 Eu^{3+} 。在另一个实施方式中，L是Ce，特别是 Ce^{3+} 。在另一个实施方式中，L是Tb，特别是 Tb^{3+} 。在另一个实施方式中，L表示选自Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Tb、Dy、Ho、Er、Tm和Yb的多种离子(优选为2种)。在具体实施方式中，L表示离子Ce和Tb，或离子Er和Yb。
- [0077] X对应于一种或多种(优选为1种或2种)在发光方面为中性的离子。表述“在发光方面中性”意思是所述一种或多种离子X不能在光激发后发光或其以小于1%的量子产率发光。在一个实施方式中，X具有+III的化合价。在一个实施方式中，X选自镧系元素和Bi。在一

个实施方式中,X选自La、Y、Gd和Bi。在一个实施方式中,X选自La、Y和Bi。在一个具体实施方式中,X是元素钇(Y)。在一个具体实施方式中,X是La。在一个具体实施方式中,X如上定义,并且其不是Gd。

[0078] 在一个实施方式中,L是Eu,并且X是Y,使得 X_aL_b 为 Y_aEu_b 。在一个实施方式中,L是Ce,并且X是La,使得 X_aL_b 为 La_aCe_b 。在一个实施方式中,L是Tb,并且X是La,使得 X_aL_b 为 La_aTb_b 。在一个实施方式中,L表示Ce和Tb,并且X是La,使得 X_aL_b 为 $La_a(Ce, Tb)_b$ 。

[0079] p、q、a和b的值使得 $X_aL_b(M_pO_q)$ 遵守电中性。

[0080] p等于0或1,并且优选地等于1。在一个实施方式中,q在2至5的范围内,并且优选为4。举例而言,M为P或V,p等于1,并且q等于4,使得 (M_pO_q) 为 PO_4^{3-} 或 VO_4^{3-} 。在另一个实例中,p等于0,并且X是Y,使得 $X_a(M_pO_q)$ 为 Y_2O_3 。在另一个实施方式中,M表示离子V和P,p等于1,q等于4,使得 (M_pO_q) 为 $(V_vP_{1-v})O_4$ 。

[0081] 由比率 $b/(b+a)$ 定义的发光元素的分数为1%至75%,具体为10%至60%或20%至50%,具体为大约30%或大约40%(±5%)。在一个实施方式中,比率 $b/(b+a)$ 小于或等于75%,小于或等于60%,小于或等于50%,小于或等于40%,小于或等于30%或小于或等于20%。

[0082] 在具体实施方式中, $b/b+a$ 超过10%,优选超过20%,优选超过25%。在具体实施方式中, $b/(b+a)$ 为10%至75%、20%至75%、25%至75%或25%至45%。

[0083] 根据本发明,对于相对于通常比率为高值的掺杂物比率观察到发光的优化。现有技术出于下述原因而推荐小于10%的低掺杂水平并且选择此种水平:在大块材料和纳米颗粒中,特别是当它们在高温下合成时, Eu^{3+} 离子之间的“猝灭”效应以较高的水平出现,这会降低量子产率;当这些纳米颗粒在UV中(钒酸盐的吸收谱带)激发时, Eu^{3+} 发射的量子产率对于0.1%至10%的掺杂值是最佳的。另外,当如依照本发明的情况一样在可见光区直接激发元素L(例如 Eu^{3+} 离子)时,激发的离子数量与纳米颗粒中可用的 Eu^{3+} 离子数量成比例。因此,所收集的光子数量对于高的特定掺杂值是最佳的,所述光子数量与激发的离子数量和量子产率的乘积成比例。在量子产率不下降的情况下,具有最大水平的L是有利的。在低温合成中已观察到,猝灭效应仅在较高浓度出现。针对 $L=Eu$, $b/b+a$ 的最佳值为约20%至40%。在 Eu^{3+} 的情形中,量子产率对于20%至40%的掺杂值是最佳的。由于本发明设想的应用是生物医学应用,在可见光区激发比在UV中激发更优选,后者对细胞损害更严重且被组织吸收得更多。

[0084] 在一个实施方式中,L是Eu并且比率 $b/(b+a)$ 是40%,使得 X_aL_b 为 $X_{0.6}Eu_{0.4}$ 。在一个实施方式中,L是Eu,X是Y并且比率 $b/(b+a)$ 是40%,使得 X_aL_b 为 $Y_{0.6}Eu_{0.4}$ 。a和b使得 $a+b=1$ 。

[0085] 在一个实施方式中,X是Y,L是Eu,M是V或P,并且比率 $b/(b+a)$ 为1%至75%,优选为10%至75%,更优选为20%至75%。在一个实施方式中,X是Y,L是Eu,M是V,并且比率 $b/(b+a)$ 为1%至75%,优选为10%至75%,更优选为20%至75%。在一个实施方式中,X是Y,L是Eu,M是V,并且比率 $b/(b+a)$ 为40%,使得 $X_aL_b(M_pO_q)$ 为 $Y_{0.6}Eu_{0.4}(VO_4)$ 。

[0086] 在一个实施方式中,L是Eu并且X是Y,M是V和/或P,并且比率 $b/(b+a)$ 为1%至75%,优选为10%至75%,更优选为20%至75%。在一个实施方式中,L是Ce并且X是La,M是V和/或P,并且比率 $b/(b+a)$ 为1%至75%,优选为10%至75%,更优选为20%至75%。在一个实施方式中,L表示Ce和Tb并且X是La,M是V和/或P,并且比率 $b/(b+a)$ 为1%至75%,优选为10%至

75%，更优选为20%至75%。

[0087] A表示来自镧系元素族的一种或多种(优选为1种或2种)顺磁离子。本文所用的术语“顺磁”具有其通常的含义，更具体而言是依照Langevin顺磁性定义的含义。在一个实施方式中，A是选自Ce、Pr、Nd、Eu、Gd、Tb、Ho、Er、Tm和Yb的顺磁离子。在具体实施方式中，A是Gd。在一个实施方式中，L和A是不同的。在另一个实施方式中，A表示选自Ce、Pr、Nd、Eu、Gd、Tb、Ho、Er、Tm和Yb的数种(优选为2种)顺磁离子。在一个实施方式中，A表示离子Gd和Eu。在一个实施方式中，A在离子的数目和/或性质方面不同于L。

[0088] 根据本发明的具体优势在于基质中的主要元素的选择，该主要元素在基质中不发光，而顺磁壳在发光方面可能为中性。因此，例如，对于以 Gd^{3+} 、 $GdVO_4$ 和 $GdPO_4$ 形式在本发明中使用的顺磁元素之一， $GdVO_4$ 和 $GdPO_4$ 以及 Gd_2O_3 和 Gd^{3+} 的其它盐和氧化物以纳米颗粒或芯-壳系统中壳的形式在发光方面为中性。在一个实施方式中，所述壳的元素在发光方面为中性。

[0089] 当 X' 存在时， X' 对应于在顺磁性质方面中性的一种或多种(优选为1种或2种)离子。表述“在顺磁性质方面中性”的意思是一种或多种离子 X' 在基态时没有不成对电子自旋。本文所用的离子 X' 的“在顺磁性质方面中性”具有其通常的含义，尤其是依照Langevin顺磁性定义的含义。在一个实施方式中， X' 具有+III的化合价。在一个实施方式中， X' 选自镧系元素和Bi。在一个实施方式中， X' 选自La、Y和Bi。在具体实施方式中， X' 是元素钇(Y)。

[0090] p' 、 q' 、 e 和 f (若有的话)的值使得 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 遵守电中性。

[0091] p' 等于0或1。在一个实施方式中， q' 在2至5的范围内，并优选为4。举例而言， M' 是P或V， p' 等于1并且 q' 等于4，使得 $(M'_{p'}O_{q'})$ 为 PO_4^{3-} 或 VO_4^{3-} 。在另一个实施方式中， M' 表示离子V和P， p' 等于1并且 q' 等于4，使得 $(M'_{p'}O_{q'})$ 为 $(V_vP_{1-v})O_4$ 。

[0092] 通过比率 $e/(e+f)$ 定义的顺磁元素的分数为80%至100%，特别是90%至100%或95%至100%。在一个实施方式中，比率 $e/(e+f)$ 大于或等于80%、90%或95%。在一个实施方式中，比率 $e/(e+f)$ 大于或等于80%、90%或95%，并且小于100%。在一个实施方式中，M是V或P，A是Gd并且比率 $e/(e+f)$ 为80%至100%。在一个实施方式中，M是V，A是Gd并且比率 $e/(e+f)$ 为80%至100%。 e 和 f 使得 $e+f=1$ 。

[0093] 在一个实施方式中，比率 $e/(e+f)$ 是100%，即 f 等于0，使得 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 为 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ ， p' 、 q' 和 e 的值使得 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 遵守电中性。在一个实施方式中，A是Gd并且比率 $e/(e+f)$ 是100%，使得 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 为 $Gd(M'_{p'}O_{q'})$ 。在一个实施方式中，M是V，A是Gd并且比率 $e/(e+f)$ 是100%，使得 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 为 $Gd(VO_4)$ 。

[0094] 本发明的颗粒还可定义为包含两部分或由两部分组成：

[0095] -具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分，其中M、L、X、p、q、a和b如上限定并经选择而使所述部分 $X_aL_b(M_pO_q)$ 具有发光活性；以及

[0096] -具有式 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分，其中 M' 、A、 X' (当存在时)、 p' 、 q' 、 e 以及 f (若有的话)如上定义并且经选择而使所述部分 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 具有造影剂活性(特别是在MRI中)和/或顺磁活性。

[0097] 术语“提供有发光活性”或“可用作发光剂”意思是能够在激发后发射光的颗粒(或包含颗粒的组合物)。颗粒的发光活性可通过计算发光量子产率(Q)确定，其对应于发射的光子数目和吸收的光子数目之间的比(Q越高，所述颗粒发光性越高)。当Q值为10%或更大，

优选为至少20%时,颗粒(处于其未涂布的形式)将被认为是有效的发光试剂(参见实施例1.7)。

[0098] 术语“提供有造影剂活性”或“可用作造影剂”意思是当用于MRI时会减少弛豫时间 T_1 和/或 T_2 的颗粒(或包含颗粒的组合物)。通过一方面测定弛豫度 r_1 和 r_2 并在另一方面测定弛豫度比 $r_2/r_1 = \kappa$ 可评估颗粒的造影剂活性。分别通过作为颗粒浓度函数的弛豫率 $1/T_1$ 和 $1/T_2$ 的直线的斜率来定义 r_1 和 r_2 值(参见实施例1.5和1.6)。

[0099] 优选地,本发明的颗粒可用作 T_1 造影剂,即展现主导性 T_1 效果。在此实施方式中,当 r_1 和 r_2 的值是至少大约 $4\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 并且比率 $r_2/r_1(\kappa)$ 大约为1、优选为1至2、特别是1至1.5时,颗粒被认为是有效的 T_1 造影剂,。

[0100] 本申请具体设想了根据本发明的颗粒,其可用作造影剂(特别是在MRI中)、发光试剂以及氧化性物质传感器(至少三模态试剂)。因此,本发明的颗粒包括两部分或由两部分组成,一部分提供有发光活性和氧化性物质检测活性,而另一部分提供有造影剂活性。

[0101] 在此实施方式中,所述颗粒定义为包括两部分或由两部分组成:

[0102] -具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分,其中M是V、L是Eu并且X、a、b和p如上限定并经选择而使得所述部分 $X_aL_b(M_pO_q)$ 具有发光活性和氧化性物质检测活性;以及

[0103] -具有式 $A_eX'_f(M'_pO_{q'})$ 的部分,其中 M' 、A、 X' (当存在时)、 p' 、 q' 、e以及f(若有的话)如上定义并且经选择而使得所述部分 $A_eX'_f(M'_pO_{q'})$ 具有造影剂活性,特别是在MRI方面的造影剂活性。

[0104] 因此,本发明的颗粒包括至少两部分或由至少两部分组成,一部分具有式 $X_aEu_b(V_pO_q)$ 且另一部分具有式 $A_eX'_f(M'_pO_{q'})$,其中:

[0105] -X对应于一种或多种、优选为一种或两种在发光方面为中性的离子;

[0106] -p、q、a和b的值使得 $X_aL_b(M_pO_q)$ 遵守电中性,由比率 $b/(b+a)$ 定义的发光元素的分数为1%至75%;并且

[0107] - M' 是能够与氧(O)结合而形成阴离子的至少一种元素;

[0108] -A对应于一种或多种、优选为一种或两种顺磁镧系离子;

[0109] -当 X' 存在时, X' 对应于一种或多种在顺磁性质方面为中性的离子;并且

[0110] - p' 、 q' 、e和f(若有的话)的值使得 $A_eX'_f(M'_pO_{q'})$ 遵守电中性,由比率 $e/(e+f)$ 定义的顺磁元素的分数为80%至100%。

[0111] 术语提供有“作为氧化性物质的传感器试剂的活性”或“检测氧化性物质的活性”意思是能够在细胞内或体内定量地检测氧化性物质(比如过氧化氢(H_2O_2)、次氯酸根阴离子)浓度的颗粒(或包含颗粒的组合物)。在具体实施方式中,氧化性物质浓度检测是动态的,即,能够检测作为时间的函数的浓度。在另一个实施方式中,本发明的颗粒用作过氧化氢的传感试剂。

[0112] 当发光离子可通过氧化性物质可逆地氧化时,颗粒将被认为是氧化性物质(特别是过氧化氢)的有效传感器,在给定的波长谱带中产生对其发光强度的调制。在一个实施方式中,发光离子在其用于检测氧化性物质之前通过照射光致还原(Casanova等;2009)。在此情形中,光致还原诱发发光离子的发光减少,其至少为10%,优选为大于或等于20%、大于或等于30%、大于或等于40%或大于或等于50%。在另一个实施方式中,发光离子已处于使得其能够进行氧化的化合价态。通过生理学和病理生理学浓度下的氧化剂浓度产生的对发

光强度的调制必需足够高(超过噪声),才能够被检测(参见实施例1.8)。在此情况中,发光复原信号和噪声之间的比值超过1,优选超过2或优选超过5。在一个与前述实施方式组合或独立于前述实施方式的具体实施方式中,获得此复原所需的特征性时间是分钟级,优选小于5分钟,优选小于1分钟,或者优选小于30秒。

[0113] 本发明的颗粒具有式 $X_aL_b(M_pO_q)/A_eX'_f(M'_pO'_q)$ 或式 $X_aL_b(M_pO_q)/A_e(M'_pO'_q)$,特别是式 $X_aEu_b(V_pO_q)/A_eX'_f(M'_pO'_q)$ 或式 $X_aEu_b(V_pO_q)/A_e(M'_pO'_q)$ 。具体而言,本发明的颗粒具有式 $X_aEu_b(VO_4)/A_eX'_f(M'_pO'_q)$ 或式 $X_aEu_b(VO_4)/A_e(M'_pO'_q)$ 。

[0114] 在具体实施方式中,本发明的颗粒具有选自 $Y_aEu_b(VO_4)/Gd(VO_4)$ 、 $Y_aEu_b(PO_4)/Gd(VO_4)$ 、 $Y_aEu_b(VO_4)/Gd(PO_4)$ 和 $Y_aEu_b(PO_4)/Gd(PO_4)$ 组成的组的式,比率 $b/(b+a)$ 为1%至75%,具体为10%至60%或20%至50%,特别为大约30%或大约40%(±5%)。在一个实施方式中,本发明的颗粒具有式 $Y_{0.6}Eu_{0.4}(VO_4)/Gd(VO_4)$ 。

[0115] 在一个实施方式中, M 、 M' 、 L 、 X 、 A 和 X' (可选地)中至少一项(优选仅1项)为放射性同位素的形式。在具体的实施方式中, L 为放射性同位素的形式,例如 ^{86}Y 。在一个实施方式中,纳米颗粒的表面通过有机螯合剂(例如配体DOTA)官能化,从而允许结合适合发射正电子的放射性同位素,如 ^{64}Cu 或 ^{86}Y 。在另一个实施方式中,通过含有诸如也适于发射正电子的离子 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 的有机分子进行表面官能化。

[0116] 在本申请的背景下,术语“部分”的意思是具有如上所示式的结构,不考虑其与另一部分的空间排列,不包括所述两部分的均匀混合物。出于此原因,颗粒被定义为复合体。

[0117] 因此,在一个实施方式中,具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_eX'_f(M'_pO'_q)$ 或具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_e(M'_pO'_q)$ 的至少两部分(其分别构成本发明颗粒的发光部分和顺磁部分)并列安置,即,其在所述两部分不混合在一起的情况下或者以使得整体中仅一小部分作为混合物存在(每个部分小于10%)的形式彼此接触。因此,所述相中的一个可至少部分地分散在另一个中。

[0118] 在另一个实施方式中,具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_eX'_f(M'_pO'_q)$ 或具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_e(M'_pO'_q)$ 的至少两部分(其构成本发明颗粒的至少一个区域)以梯度结构排列,使得所述颗粒的至少一个区域由100%的一个部分构成,另一个区域由100%的另一个部分构成,并且所述两部分在这两个区域之间混合,由此当一个部分的比例根据梯度增加时另一个部分的比例降低。

[0119] 在另一个实施方式中,构成本发明颗粒的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_eX'_f(M'_pO'_q)$ 或具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_e(M'_pO'_q)$ 的部分以所谓芯/壳结构排列,其一般为球状或类球状,其中所述部分之一处于颗粒的中心并且形成芯,其被称作壳的另一部分完全包围(图4A)。

[0120] 在此芯/壳结构的一个实施方式中,形成所述芯的部分不与所述壳混合。在此芯/壳结构的另一个实施方式中,在所述芯和所述壳的界限处为中间区,其中该两部分的每个的一小部分(每个所述部分的10%以下)彼此混合。

[0121] 在具体实施方式中,无论所述两部分是否混合,具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分(特别是具有式 $X_aEu_b(V_pO_q)$ 的部分)构成颗粒的芯,而具有式 $A_eX'_f(M'_pO'_q)$ 或式 $A_e(M'_pO'_q)$ 的部分构成颗粒的壳。因此,对于具有式 $Y_{0.6}Eu_{0.4}(VO_4)/Gd(VO_4)$ 的颗粒, $Y_{0.6}Eu_{0.4}(VO_4)$ 部分构成颗粒的发光的芯,而 $Gd(VO_4)$ 部分构成所述颗粒的顺磁壳(图4B)。包含 $Y_aEu_b(P,V)O_4$ 部分和 $Gd(P,V)O_4$ 部分并且其中 $b/b+a$ 超过10%且可高达75%或为20%至75%、25%至75%或25%至45%的纳米颗粒是特别优选地;并且更优选的是这样的纳米颗粒 $Y_aEu_b(P,V)O_4/Gd(P,V)O_4$:

其中具有式 $Y_aEu_b(P,V)O_4$ 的部分构成颗粒的芯,而具有式 $Gd(VO_4)$ 的部分构成其壳。

[0122] 其它优选实施方式还有纳米颗粒 $La_{1-x}Eu_xPO_4/GdPO_4$ 、纳米颗粒 $La_{1-x}Eu_xP_yV_{1-y}O_4/GdPO_4$ 和纳米颗粒 $Y_{1-x}Eu_xP_yV_{1-y}O_4/GdVO_4$,其中x为10%至75%,并且y为0.1%至99%。

[0123] 在有利的具体实施方式中,所述芯在顺磁性方面为中性和/或所述壳在发光方面为中性。

[0124] 在本发明颗粒的具体实施方式中,所述壳的体积分数(体积%),即,所述壳相对于纳米颗粒总体积的体积,为5%至95%,优选为25%至75%,优选为50%至60%。在具体实施方式中,所述壳的体积分数不超过60%。在具体实施方式中,所述壳的体积分数大约是纳米颗粒总体积的 $58 \pm 5\%$ 。

[0125] 在具体实施方式中,所述芯的体积分数(相对于整个颗粒)可以为5%至95%,优选为25%至75%,优选为40%至50%。在具体实施方式中,所述芯的体积分数不超过50%。

[0126] 本申请还提出了包含具有式 $X_aL_b(M_pO_q)/A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 或式 $X_aL_b(M_pO_q)/A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 的颗粒的组合物。在具体实施方式中,所述颗粒具有相同的组成,即,X、L、M、X'(当存在时)、A和M'的性质以及p、q、p'、q'、e和f的值对于所述组合物的所有颗粒而言是相同的,a和b的值可能变化。在另一个实施方式中,所述颗粒具有相同的组成和相同的性质,即,X、L、M、X'(当存在时)、A和M'的性质以及p、q、p'、q'、a、b、e和f的值对于所述组合物的所有颗粒而言是相同的。

[0127] 在另一个实施方式中,所述组合物包含本发明的不同颗粒,其在X、L、M、X'(当存在时)、A和/或M'的性质以及/或者p、q、p'、q'、e和/或f的值方面可变化。在一个实施方式中,本发明的颗粒仅在X和X'(当存在时)的性质方面不同,并可选地在a和b的值方面不同。在另一个具体实施方式中,所述组合物中所含的本发明颗粒仅在L的性质方面不同,并可选地在a和b的值方面不同。在另一个具体实施方式中,本发明的颗粒仅在X的性质方面不同,并可选地在a和b的值方面不同。

[0128] 本发明颗粒的部分可含有金属氧化物(一种或多种)的一种或多种结晶区。在具体实施方式中,所述颗粒的一个部分和/或另一个部分的结构不是单晶的。如果颗粒内存在一些结晶域,则这些域优选为相同方向的晶体。然而,在本发明颗粒的组合物内,某些颗粒可能具有非晶结构域。因此,在依照本发明的颗粒组合物中,超过50%、超过70%、超过80%、超过90%、超过95%、超过98%、超过99%或100%的颗粒具有晶体结构。此外,非晶结构的域可能存在于本发明的颗粒内。在具体实施方式中,颗粒体积中的超过50%、超过70%、超过80%、超过90%、超过95%、超过98%、超过99%或100%具有晶体结构。

[0129] 本发明的颗粒可以是多孔的或无孔的,即,所述颗粒不具有或分别不具有允许水进入、特别是穿透颗粒的能力。在具体实施方式中,本发明的颗粒是多孔的。此外,在依照本发明的颗粒组合物的背景下,超过50%、超过70%、超过80%、超过90%、超过95%、超过98%、超过99%或100%的颗粒是多孔的。另外,在本发明的颗粒内,每个颗粒的一部分体积可以是多孔的。因此,在依照本发明的颗粒中,颗粒体积中超过20%、超过50%、超过70%、超过80%、超过90%、超过95%、超过98%、超过99%或100%是多孔的。

[0130] 在具体实施方式中,本发明还提出了由本文定义的两部分 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 构成或两部分 $X_aL_b(M_pO_q)$ 和 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 构成的本发明的颗粒(构成其未涂布形式的颗粒),其进一步提供有第三部分以便产生经涂布的颗粒。所述第三部分包围未涂布的颗粒。

在具体实施方式中,涂布的颗粒由被壳包围的芯组成,所述壳本身被所述第三部分包围(图5A)。

[0131] 所述第三部分包括选自制剂层、承载官能团的层以及由生物活性分子构成的层中的至少一个层,优选为一个、两个或三个层;所述层如下文所定义。

[0132] 因此,在具体实施方式中,所述第三部分由制剂层组成,使得本发明的未涂布颗粒仅涂布有制剂层。

[0133] 在另一个实施方式中,所述第三部分由制剂层和承载官能团的层组成,使得本发明的未涂布颗粒涂布有制剂层和承载官能团的层(官能化颗粒)。在具体实施方式中,所述制剂层相对于承载官能团的层在最内侧,即,所述制剂层被施涂到未涂布颗粒并且所述承载官能团的层被施涂在所述制剂层上。

[0134] 在另一个实施方式中,所述第三部分由制剂层和由生物活性分子构成的层组成,使得本发明的未涂布颗粒仅被制剂层和被由生物活性分子构成的层涂布。在具体实施方式中,所述制剂层相对于由生物活性分子构成的层在最内侧,即,所述制剂层被施涂在未涂布颗粒上,并且所述由生物活性分子构成的层被施涂在所述制剂层上。

[0135] 在另一个实施方式中,所述第三部分由制剂层、承载官能团的层和由生物活性分子构成的层组成,使得本发明的未涂布颗粒涂布有制剂层、承载官能团的层和由生物活性分子构成的层。在具体实施方式中,所述制剂层相对于承载官能团的层在最内侧,并且所述承载官能团的层本身相对于由生物活性分子构成的层在最内侧,即,所述制剂层被施涂在未涂布颗粒上,所述承载官能团的层被施涂在制剂层上,并且所述由生物活性分子构成的层被施涂在所述承载官能团的层上。

[0136] 在具体实施方式中,所述第三部分既不具有其自身的造影剂活性,也不具有其自身的发光活性,并且在适用时,也不具有其自身的氧化性物质检测活性。在具体实施方式中,所述第三部分既不具有造影剂活性,并且在适用时,也不具有其氧化性物质检测活性,但具有与本发明颗粒中所含的发光离子(L)的发光活性有区别的发光活性。在具体实施方式中,该区别性的发光活性由三个涂层之一中、优选地在制剂层或承载官能团的层中所含的分子(特别是荧光团)所展现。该区别性的发光活性通过其颜色、其光物理性质和/或其对于诸如pH或离子(如 Ca^{2+})浓度等环境因子的敏感性而与所述颗粒中所含发光离子(L)的发光活性相区别。

[0137] 术语“生物活性分子”的意思是天然或合成来源的任意分子,诸如化合物、蛋白质、多肽或多核苷酸,其根据期望的活性选择。

[0138] 在具体实施方式中,一种或多种生物活性分子是靶向分子,即,允许将本发明颗粒特异性靶向器官、体液(例如血液)、细胞类型(例如,血小板、淋巴球、单核细胞、肿瘤细胞等)或细胞区室的分子。因此,这种特异性靶向可在抗体(单克隆或多克隆抗体)或者细胞受体的蛋白质或多肽配体的协助下实现。可引用的非限制性实例有下列受体/配体对:TGF/TGFR、EGF/EGFR、TNF α /TNFR、干扰素/干扰素受体、白细胞介素/白细胞介素受体、GMCSF/GMCSF受体、MSCF/MSCF受体和GCSF/GCSF受体。可引用的其它配体是毒素或经脱毒的毒素及其细胞受体。对于抗体,其根据抗体所针对的抗原进行选择。在具体实施方式中,可以利用识别位于单核细胞、淋巴细胞或血小板上的抗原的抗体,例如Santa Cruz Biotechnology (<http://www.scbt.com/>)出售的抗体。

[0139] 在另一个实施方式中,所述一种或多种生物活性分子是荧光分子,并且例如为具有荧光蛋白的融合蛋白形式。

[0140] 在另一个实施方式中,所述一种或多种生物活性分子是隐形剂(stealth agent),比如聚乙二醇(PEG)或右旋糖酐,使得所述颗粒对于生物体隐形,从而其在血液中的循环时间可增加。

[0141] 在另一个实施方式中,所述一种或多种生物活性分子是具有治疗活性的分子,特别是抗癌分子(化疗剂)。化疗剂分子的实例是:顺铂、氨甲喋呤、博来霉素、环磷酰胺、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、多柔比星/阿霉素和多西他赛。使用本发明的颗粒作为输送治疗分子(药物)的载体具有许多优点:包封药物的颗粒一般在体内比分子药物具有更长的循环时间,并且所述颗粒可消除对肿瘤细胞药物的多种抗性效应,从而分子药物容易通过经由隔膜泵的泵送而从细胞中移除(Kim等,2009)。

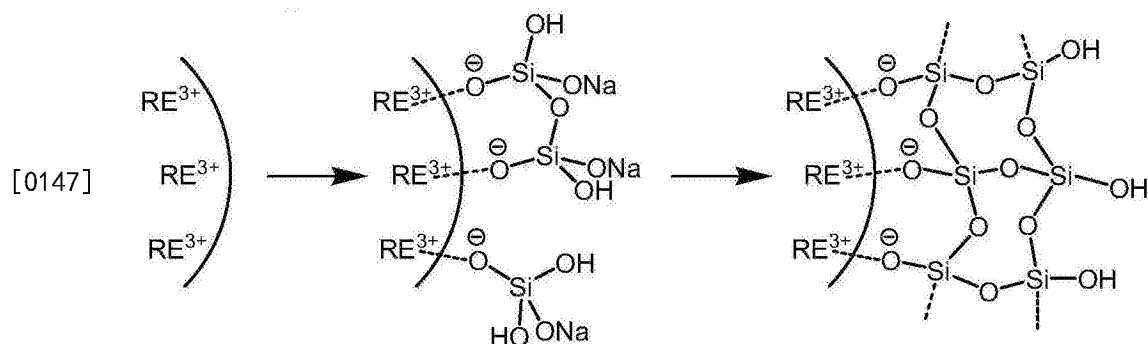
[0142] 在另一个实施方式中,依照本发明的颗粒在其表面上承载至少两种、优选为两种或三种类型的生物活性分子,其选自上述那些生物活性分子。在具体实施方式中,所述颗粒承载如上定义的靶向分子和隐形分子。在另一个实施方式中,所述颗粒承载如上定义的靶向分子和治疗分子,并可选地承载如上定义的隐形分子。因此,依照此后一种实施方式的本发明颗粒可用于避免与非病原组织中治疗分子运输有关的不期望的既发效应。

[0143] 无论何种实施方式,生物活性分子可直接或通过共价或非共价结合经由承载官能团的层附接至颗粒的表面或者制剂层(如果有的话)。利用对颗粒表面、制剂层和/或承载官能团与生物活性分子的层的氧化、卤化、烷基化、酰基化、加成、取代或酰胺化的常规技术进行这些生物活性分子的附接。

[0144] 所述制剂层通过共价结合或吸附被直接施加至所述颗粒。此制剂层可以是亲水或疏水的。在具体实施方式中,此制剂层是非晶的。

[0145] 在一个实施方式中,所述制剂层通过与所述颗粒非共价结合的分子构成,其电荷与本发明的未涂布颗粒的电荷相反。这种结合分子的实例是阴离子洗涤剂、阳离子洗涤剂或两性离子洗涤剂、多肽、酸性或碱性蛋白质、聚胺、聚酰胺以及聚磺酸或多元羧酸。这些结合分子可通过共育(co-incubation)吸附到颗粒的表面上。

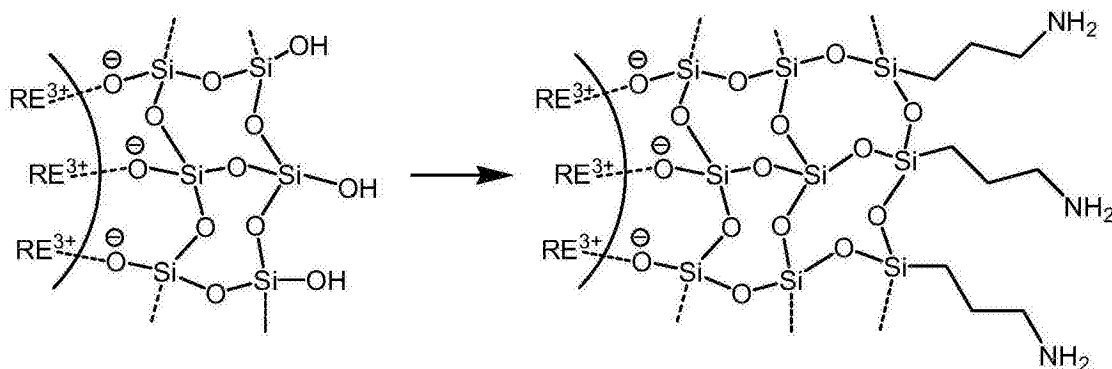
[0146] 在具体实施方式中,制剂层由二氧化硅(SiO_2)(二氧化硅颗粒)构成。举例而言,二氧化硅层可通过使含有硅原子的适当前体在本发明颗粒周围缩合而形成。在此情况中,二氧化硅层借助于静电力与本发明的颗粒结合。在一个具体实施方式中,二氧化硅层依照下列反应由偏硅酸钠(Na_2SiO_3)形成(其中“RE”表示依照本发明的颗粒背景下的A和/或X’):



[0148] 承载官能团的层(当存在时)提供一方为制剂层而另一方为承载生物活性分子的

层之间的键。其由有机基团构成,例如承载胺、硫醇或羧基官能的有机硅烷。承载本文所述的制剂层和具有官能团的层的颗粒称作官能化颗粒。在一个实施方式中,承载官能团的层由(3-氨丙基)三乙氧基硅烷(APTES)形成,其承载氨基。作为实例,第一步为通过APTES的乙氧基的水解作用对本发明的颗粒添加氨基以便生成羟基,这些羟基在第二步中可依照下面的反应流程与制剂层的羟基缩合以便形成共价键(其中“RE”表示依照本发明的颗粒背景下的A和/或X’):

[0149]



[0150] 以此方式功能化的颗粒可通过本领域技术人员已知的任何手段与生物活性分子结合(以形成由生物活性分子构成的层),例如,弱化学键,如静电力、范德华力、氢键、疏水键;或者强化学键,如离子键、共价键或金属键;或者借助偶联剂,例如,承载双官能的偶联剂,其可用于使其在一方面附接至颗粒表面上存在的官能(例如氨基官能或羧酸官能),而另在一方面附接至靶向分子的官能(例如,氨基官能或巯基(sulphydryl)官能)。官能化的颗粒和生物活性分子还可用诸如以下方式结合:具有强亲和力的生物相互作用,如生物素-链亲和素相互作用(或者配体-受体相互作用或抗体-抗原相互作用);以及多步偶联,即,先将链亲和素(或生物素)偶联至官能化颗粒并且将生物素(或链亲和素)偶联至生物活性分子,然后使两种偶联产物相互作用。还可以举出以下偶联技术,例如,羧基和碳二亚胺之间、氨基和N-羟基琥珀酰亚胺或亚氨基酯之间、或者硫醇基和马来酰亚胺之间。

[0151] 当官能化颗粒承载氨基(例如,在与(3-氨丙基)三乙氧基硅烷反应之后)以便偶联一种或多种生物活性分子时,可利用结合剂,例如:(1)双(磺基琥珀酰亚氨基)辛二酸酯(BS₃),其是一种同基双官能结合剂,其通过其N-酯基羟基磺基琥珀酰亚胺(NHS)基团与各种分子承载的氨基形成键;(2)1-乙基-3-(二甲基氨丙基)碳二亚胺(EDC),其是一种碳二亚胺结合剂,其将羧基活化用于与伯胺的自发反应;以及(3)磺基琥珀酰亚氨基-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-甲酸酯(Sulpho-SMCC),其通过其磺基-NHS酯基团与含有伯胺的分子结合,并且通过其马来酰亚胺基团与半胱氨酸残基反应。

[0152] 举例而言,本发明的官能化颗粒可经由双(磺基琥珀酰亚氨基)辛二酸酯(BS₃)偶联至表面具有氨基官能的蛋白质或多肽。由Casanova等(2007)详细描述偶联方法包括:

[0153] i)可选地借助于离心来按尺寸选择本发明的颗粒;

[0154] ii)将颗粒从水溶剂转移至二甲亚砜(DMSO)溶剂;

[0155] iii)所述颗粒与交联剂BS₃的第一酰化反应;

[0156] iv)将颗粒从DMSO转移至水溶剂,以及所述颗粒/BS₃复合体与待偶联的蛋白质或多肽之间的第二反应;以及

[0157] v)通过离心将游离蛋白质或多肽从与蛋白质或多肽偶联的颗粒分离。

[0158] 根据每个颗粒要偶联的蛋白质或多肽数量选择本发明颗粒与所述蛋白质或多肽的浓度比。若要将单一分子固定至所述颗粒且步骤iv)的反应具有接近100%的效率,当进行步骤iv)时,获得的颗粒和所关注蛋白质的浓度比接近1:1。在进行步骤iv)之前偶联至 BS_3 和蛋白质或多肽的颗粒浓度可通过其吸收测定。在进行此步骤iv)后,由于所述蛋白质或多肽和颗粒的吸收是重叠的,可用标准测试(例如Bradford测试)测定所述蛋白质或多肽的浓度。

[0159] 在第二个实例中,可将本发明的官能化颗粒偶联至胺化的PEG,特别是将其转化为隐形颗粒。以相同方式重复上述步骤i)至v),其中PEG替代步骤iv)中待偶联的蛋白质或多肽。在步骤iv)中,使用10:1、20:1或40:1的PEG/颗粒浓度比,以便提供被PEG全覆盖的颗粒表面。还可以通过选择合适的颗粒/蛋白质/PEG浓度比同时将PEG和蛋白质或多肽偶联至所述颗粒。因此,在上述步骤iv)中,所述第二反应将发生在诸如浓度C的颗粒、浓度2C的蛋白质和10C的PEG之间。

[0160] 不论本发明以其未涂布、涂布或官能化形式的实施方式,所述颗粒可具有类球形(包括球状颗粒)或任何其它不规则形状。

[0161] 本发明颗粒的尺寸(定义为球状颗粒的直径和当颗粒为类球形时的最大尺寸)在1nm至500nm的范围。具体而言,未涂布形式的颗粒的粒径小于200nm,特别是小于100nm、小于50nm、小于25nm或小于10nm。在颗粒为涂布或官能化颗粒的实施方式中,所述尺寸将大于未涂布颗粒的尺寸,并且小于200nm,特别是小于100nm、小于50nm或小于25nm。所述颗粒可定义为纳米颗粒(NP)。

[0162] 在本发明组合物的背景下,颗粒尺寸可以是均一的(或单分散的),即,超过75%、特别是超过80%或超过90%的颗粒的尺寸与所述组合物的所有颗粒的平均尺寸相差至多50nm、至多40nm、至多30nm、至多20nm或至多10nm。在尺寸均一的组合物的另一个实施方式中,所述颗粒超过75%、特别是超过80%或超过90%的粒径分布处在平均粒径的 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 的粒径的范围内。在尺寸不满足上述两种尺寸之一的组合物中的颗粒称作多分散的。

[0163] 本发明还提出了生产依照本发明的颗粒的方法,其包括以下步骤或由以下步骤组成:

[0164] (1)通过含有元素X和L的水溶液与含有元素M的氧-羟盐(oxo-hydroxo salt)的水溶液之间的共沉淀反应合成具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分;

[0165] (2)在存在(1)中合成的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分时,通过含元素X'和A或含元素A(当X'不存在时)的水溶液与含元素M'的氧-羟盐的水溶液之间的共沉淀反应,用具有式 $A_eX'_f(M'_pO'_q)$ 的部分或具有式 $A_e(M'_pO'_q)$ 的部分涂布(1)中合成的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分;以及

[0166] (3)回收具有 $X_aL_b(M_pO_q)/A_eX'_f(M'_pO'_q)$ 或具有式 $X_aL_b(M_pO_q)/A_e(M'_pO'_q)$ 的颗粒。

[0167] 在具体实施方式中,含元素X和L的水溶液为氯化物、硝酸盐或乙酸盐的形式。在具体实施方式中,含元素X和L的水溶液还可含有针对这些元素的络合剂(如柠檬酸盐)以便限制粒径。在具体实施方式中,与上述组合或独立地,含有元素M的氧-羟盐的水溶液为钠、钾或铵盐的形式。调节含有元素M的氧-羟盐的水溶液的pH,从而沉淀反应引起具有式 X_aL_b

(M_pO_q)的部分(或具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的颗粒)的合成。元素X、L和M的氧化态是这些元素在最终颗粒中的氧化态。

[0168] 在具体实施方式中,含元素X'和A(或含有元素A)的水溶液为氯化物、硝酸盐或乙酸盐的形式。在具体实施方式中,含元素X'和A(或含有元素A)的水溶液还可含有针对这些元素的络合剂(如柠檬酸盐)以便限制粒径。在具体实施方式中,与上述组合或独立地,含有元素M'的氧-羟盐的水溶液为钠、钾或铵盐的形式。调节含有元素M'的氧-羟盐的水溶液的pH,从而沉淀反应使得具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分被具有 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分或具有式 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分涂布。元素A、X'和M'的氧化态是这些元素在最终颗粒中的氧化态。

[0169] 步骤(2)在(1)中合成的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分存在下进行,即,步骤(2)具体如下进行:在步骤(1)结束时获得的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分的分散体中进行;或者在步骤(1)结束时获得的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分的分散体已被纯化以消除反离子的盐之后进行。

[0170] 在一个实施方式中,对在步骤(1)结束时获得的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分的分散体相继添加含元素X'和A(或含有元素A)的水溶液和含元素M'的水溶液,所述第二种溶液逐渐地缓慢添加。在另一个实施方式中,对在步骤(1)结束时获得的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分的分散体同时添加含元素X'和A(或含有元素A)的水溶液和含元素M'的水溶液,此两种溶液中的每个都逐滴缓慢添加。控制对在步骤(1)结束时获得的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分的分散体添加此两种溶液的模式及其浓度,使得涂布具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分以优于具有 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分或具有式 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分单独沉淀的方式发生。技术人员可变更上述添加模式或改变对添加的溶液的稀释。

[0171] 在具体实施方式中,用于合成具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分的共沉淀反应与用于将具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分用具有 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 或式 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分涂布的共沉淀反应直接连续而不中断地发生。

[0172] 在具体实施方式中,当M和M'相同时,从其合成中直接获得的具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分的分散体可含有一定量的M(或M')离子,其量足以将具有式 $X_aL_b(M_pO_q)$ 的部分用具有 $A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分或具有式 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 的部分涂布,从而在步骤(2)中仅添加含有元素X'和A(或含有元素A)的一种水溶液。

[0173] 在具体实施方式中,步骤(3)包括颗粒的纯化或由颗粒的纯化组成,以便消除反离子的盐。

[0174] 在具体实施方式中,所述方法包括最终步骤,其由通过离心按尺寸拣选颗粒组成。

[0175] 本申请还提出了通过上述方法获得的具有上文定义的颗粒,特别是具有式 $X_aL_b(M_pO_q)/A_eX'_f(M'_{p'}O_{q'})$ 或式 $X_aL_b(M_pO_q)/A_e(M'_{p'}O_{q'})$ 的颗粒。

[0176] 本申请还涉及包含本申请中定义的颗粒或本申请中定义的组合物以及药学上和/或生理学上可接受的载体的药物组合物。术语“药物组合物”是指意图用于人类以及动物、特别是哺乳动物和/或宠物(兽医用途)的诊断和/或治疗的组合物。术语“药学上和/或生理学上可接受的载体”是指适合于与生物(例如非人类哺乳动物,且优选为人类)接触使用药物组合物并由此优选为无毒的试剂,如赋形剂。这种生理学上和/或药学上可接受的载体的实例为水、盐溶液(特别是生理溶液)、在水中可混溶的溶剂、糖、粘合剂、颜料、植物或矿物油、在水中可溶的聚合物、表面活性剂、增稠或胶凝剂、防腐剂以及碱化或酸化剂。本发明的药物组合物中可含的赋形剂包括糖类,如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;基于纤维素的制剂,

例如玉米、小麦、大米或马铃薯淀粉、明胶、树胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠盐；以及生理学上可接受的聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。在具体实施方式中，所述赋形剂或载体意图用于将依照本发明的药物组合物制备为可注射溶液，特别是作为可静脉注射的溶液。

[0177] 在具体实施方式中，作为活性物质的药物组合物占依照本发明的颗粒的0.1g/mL至1g/mL，特别是0.1g/mL至0.6g/mL或0.2g/mL至0.5g/mL。

[0178] 在具体实施方式中，优选地与上段的实施方式结合，依照本发明的药物组合物配制为可注射的溶液，特别是可静脉注射的(IV)溶液形式，并且特别是预充填瓶或预充填注射器形式。

[0179] 本申请还提出了依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物在成像、特别是医疗成像、特别是诊断成像中的用途。本发明的颗粒、组合物或药物组合物可在体外使用，特别是用于细胞培养物或预先离体移除的器官上使用，或优选在体内使用。体内用途包括在动物、特别是哺乳动物、特别是宠物(兽医用途)或人类(患者)体内中的用途。

[0180] 因此，本申请还提出了依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物在成像中的用途，特别是用于实验动物(小鼠、大鼠、灵长类等)，特别是出于研究或调查目的或者出于开发诊断和/或治疗终端的分子的目的的用途。

[0181] 本申请还提出了依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物在患者或动物、优选为哺乳动物中作为诊断剂的用途(诊断用途)。在具体实施方式中，本发明的颗粒、组合物或药物组合物专门针对诊断目的使用，而排除其针对治疗目的的用途。

[0182] 在一个实施方式中，本申请提出了依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物在实施选自以下至少一种成像技术(特别是一种或者两种或三种技术的组合)中的用途，特别是体内用途：MRI、光学成像、光学氧化剂检测、正电子发射层析术(PET)、体层密度测量法(TDM)和超声成像(例如，超声扫描)。表述“组合”或“与…组合”是指成像技术(一种或多种)在相同调查(特别是诊断调查)时段对同一对象(患者或动物)进行，即，在单次注射本发明颗粒、组合物或药物组合物后或至多在两次注射本发明的相同颗粒、相同组合物或相同药物组合物后(如果信号采集所需时间必然长于受调查对象(患者或动物，优选为哺乳动物)中颗粒清除的时长)采集来自成像技术(一种或多种)的信号(特别是图像)。因此，通过各种成像技术分别进行的信号采集可随时间略微分散，条件是所述成像技术部署在相同调查(特别是诊断调查)时段内。利用本发明颗粒、组合物或药物组合物的各种成像技术的组合使得能够对通过所述多种技术分别采集的信号或图像共定位。

[0183] 在一个实施方式中，本申请提出了本发明的颗粒、组合物或药物组合物在MRI(或通过MRI的诊断，或者采用MRI技术的诊断)中的用途。

[0184] 本申请还提出了本发明的颗粒、组合物或药物组合物在利用选自MRI、光学成像、光学氧化剂检测、正电子发射层析术、体层密度测量法和超声成像的至少两种成像技术的诊断中作为多模态试剂(特别是双模态或三模态)的用途。在另一个实施方式中，本申请还提出了本发明的颗粒、组合物或药物组合物在成像中，特别是在与选自光学成像、光学氧化剂检测、正电子发射层析术、体层密度测量法和超声成像的至少一种(特别是一种)成像技术结合的MRI中作为多模态试剂(特别是双峰或三峰)的用途。

[0185] 表述“在与选自光学成像、光学氧化剂检测、正电子发射层析术、体层密度测量法

和超声成像的至少一种(特别是一种)成像技术结合的MRI中”涵盖了依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物在与光学成像结合的MRI中、在与光学氧化剂检测结合的MRI中、在与正电子发射层析术结合的MRI中、在与体层密度测量法结合的MRI中或在与超声成像结合的MRI中的用途(双模态成像)。

[0186] 在一个实施方式中,依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物用于与光学成像结合的MRI。有利地,通过结合光学技术在采集速度方面的互补优势和MRI在深度透入组织时的低浓度灵敏度,使用依照本发明的颗粒(具有MRI造影剂性质和发光性质)可通过提高对比度并且同时允许快速光学成像而减少扫描时间。

[0187] 在一个实施方式中,依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物用于与氧化剂光学检测结合的MRI。有利地,使用依照本发明的颗粒(具有MRI造影剂性质和氧化剂检测性质)意味着通过注射单一产品而使组织能通过MRI成像并且能检测与诸如炎症部位关联的氧化剂的产生。在此实施方式中,所述颗粒的发光离子必须已处于使得其能够进行氧化的化合价态。

[0188] 在一个实施方式中,依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物用于与正电子发射层析术结合的MRI。通过适合于发射正电子的放射性同位素如 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{64}Cu 、 ^{86}Y 或 ^{124}I 发射正电子,然后与电子进行反应并发射 γ 光子,其穿透深度在生物样品的规模上不受限制,这意味着PET是具有最高敏感性的成像技术,从而允许测定放射性同位素的局部浓度和检测单个异常细胞(Hahn等,2011)。因此,PET适合于在可观察到任何宏观变化之前检测癌症的出现。有利地,使用依照本发明的颗粒(有MRI造影剂性质并承载放射性同位素)意味着可以将PET的高敏感性与PET信号在由MRI检查的动物或患者身体内的定位相结合。

[0189] 在一个实施方式中,依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物用于与体层密度测量法结合的MRI。由TDM生成的对比度(contrast)基本上在骨骼和身体的其它部件之间。因此,TDM可提供在对比度产生于含水的区域之间(即不同类型组织之间)的对MRI的补充信息。另外,TDM可提供具有与MRI相当的解析度的三维图像(Frullano 和Meade,2007)。在顺磁性镧系离子A为Gd的具体情形中,钆原子的高电子密度使本发明的颗粒是适合用于与MRI结合的TDM的造影剂。

[0190] 在一个实施方式中,依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物用于与超声成像结合的MRI。在具体实施方式和此组合使用的具体情况中,本发明的颗粒在被施用至调查对象之前被大量包含在制备的聚合物微球或微珠中(Hahn等,2011)。

[0191] 表述“在与选自光学成像、光学氧化剂检测、正电子发射层析术、体层密度测量法和超声成像的至少一种(特别是一种)成像技术结合的MRI中”包含依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物在与选自光学成像、光学氧化剂检测、正电子发射层析术、体层密度测量法和超声成像的至少两种成像技术结合的MRI中的用途(三峰成像)。在具体实施方式中,依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物用于与光学氧化剂检测和光学成像结合的MRI、与光学氧化剂检测和正电子发射层析术结合的MRI、与光学氧化剂检测和体层密度测量法结合的MRI、或与光学氧化剂检测和超声成像结合的MRI。

[0192] 本发明还提出:

[0193] -颗粒、组合物或药物组合物用于制备或制造诊断组合物的制剂的用途,即,意图用于如上定义的成像技术之一或数种(特别是2种或3种)的组合的用途;以及

[0194] 一颗粒、组合物或药物组合物,其特别是作为诊断剂、作为多模态诊断剂(特别是双模态或三模态)或作为采用如上定义的成像技术之一或数种(特别是2或3)的组别的诊断中的诊断剂而用于成像。

[0195] 本发明还提出了在动物(特别是哺乳动物)或患者中采集信号、特别是图像的方法,该方法采用依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物,如上所述通过MRI、光学成像、光学氧化剂检测、PET、TDM或超声成像或者这些技术中至少两种(特别是两种或三种)的组合来进行,所述方法包括:

[0196] a)激发所述颗粒或含有所述颗粒的介质;并且

[0197] b)在激发之后采集与所述颗粒相关联的至少一种信号(特别是图像)。

[0198] 本发明还提出了在动物(特别是哺乳动物)或患者中采集信号、特别是图像的方法,该方法采用依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物,如上所述通过MRI、光学成像、光学氧化剂检测、PET、TDM或超声成像或者这些技术中至少两种(特别是两种或三种)的组合来进行,所述方法包括:

[0199] a)对动物或患者施用、特别是静脉内施用依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物;

[0200] b)激发所述颗粒或含有所述颗粒的介质;并且

[0201] c)在激发之后采集与所述颗粒相关联的至少一种信号(特别是图像)。

[0202] 术语“激发”是指根据在诊断中采用的一种或多种成像技术对对象(动物或患者)施用磁场(MRI)、用X射线束扫描(TDM)、用特定波长下的光扫描(光学成像)和/或超声(超声成像)。

[0203] 术语“含所述颗粒的介质”是指已在其中施用了本发明颗粒的生物液体或组织,或者本发明颗粒在其施用之后于其中被局部化或集中(特别是由于靶向)的生物液体或组织。

[0204] 依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物的诊断应用有很多,并且对应于MRI、光学成像、光学氧化剂检测、TDM、PET或超声成像技术的常规应用。举例而言,所述颗粒、组合物或药物组合物用于实施如上定义的成像技术,用于诊断许多疾病,其具体的非限制性实例是与大脑、脊髓、大血管、动脉、胸内器官(例如心脏)、脊柱、消化和骨盆内脏、肌肉、关节及相邻结构、肌腱、韧带和末梢神经以及肿瘤细胞有关联的疾病。具体而言,以非限制性方式且根据采用的成像技术或成像技术的组合使用所述颗粒、组合物或药物组合物,用于诊断冠心病、瓣膜疾病、心肌症、先天性心脏病、心包疾病、先天性心脏缺陷、肿瘤(骨肿瘤、心脏肿瘤、淋巴瘤、肺结节、上呼吸消化道肿瘤、消化系癌症的肝定位、黑素瘤、乳腺癌、妇科癌)、炎性神经疾病、椎间盘突出、盘状体疾病(discosomatic diseases)、脊柱和脊索的创伤性损伤、感染性椎间盘炎、动脉-静脉缺陷以及退行性大脑疾病(如老年痴呆症和帕金森症)。

[0205] 本申请还提出依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物在成像中、特别是医疗成像、具体为如上定义的诊断或诊断成像中以及同时作为药物或用于治疗的用途。术语“同时”或“同时地”是指在相同的调查时段,即,在单次注射依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物之后,在同一对象中进行从成像技术采集信号(特别是图像)和用于治疗对象(动物或患者)的治疗步骤。

[0206] 除了上面详细描述的应用或诊断应用外,本发明的颗粒还可用作药物

或用于治疗,活性成分可能是颗粒本身或与所述颗粒结合的治疗分子。

[0207] 在一个实施方式中,未涂布形式的本发明颗粒本身至少部分地构成药物的活性成分。当在颗粒限定中的A为Gd时,可进行中子捕获疗法(NCT),其依赖于由Gd、特别是其 ^{157}Gd 同位素占有的庞大中子吸收段。因此,当中子(n)被捕获时, ^{157}Gd 核进行核反应: $^{157}\text{Gd}+\text{n}\rightarrow^{158}\text{Gd}^*\rightarrow^{158}\text{Gd}+\gamma+\text{ze}^-$,其引起能量可达7.8MeV的高能 γ 射线的迅速发射,连同一些电子、特别是z电子的发射,基本为能量 $\leq 41\text{keV}$ 的来自内转换的Auger型电子(De Stasio等,2001)。Auger电子在大约数十纳米的短距离内是高度电离性的。这些电子可造成肿瘤细胞中双链DNA的断裂并导致坏死。因此,可有利地通过本发明的颗粒(其中A为Gd)将通过MRI的成像和NCT结合(参见Bridot等(2009),关于具有 Gd_2O_3 芯的颗粒)。NCT适合于治疗大脑肿瘤,特别是多形性成胶质细胞瘤。在一个具体实施方式中,依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物用作诊断剂或MRI中的造影剂,并且同时用于治疗大脑肿瘤。

[0208] 在另一个实施方式中,涂布形式的本发明颗粒构成药物的有效成分,所述颗粒特别是被用作药物输送载体。在此情况中应参照承载有治疗分子(例如抗癌分子)以及可选地承载有靶向分子和/或隐形剂的依照本发明的颗粒。使用本发明颗粒同时作为诊断剂(特别是MRI造影剂)和用于输送治疗分子的载体具有以下优点:允许药物在待由MRI监测的靶位点处的进展和/或累积,从而允许针对最大效果调整剂量和施药间隔。该用途特别适合于治疗可用上述成像技术、特别是MRI诊断的疾病。

[0209] 在具体实施方式中,依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物用作诊断剂或MRI中的造影剂,并用于治疗肿瘤。

[0210] 本发明还提出:

[0211] -依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物,其用于成像、特别是作为诊断剂或MRI造影剂而用于成像,并用作药物;

[0212] -依照本发明的颗粒、组合物或药物组合物,其同时用于成像、特别是作为诊断剂或MRI造影剂而用于成像,并同时在肿瘤治疗中用作药物;以及

[0213] -颗粒、组合物或药物组合物在制备或制造意图同时实施成像技术(特别是MRI)并治疗肿瘤的药物组合物中的用途。

[0214] 本发明还提出治疗对象、特别是治疗患肿瘤的对象的方法,其包括:

[0215] -对患者施用颗粒、组合物或药物组合物;

[0216] -激发所述颗粒;并且

[0217] -在采集与激发后的所述颗粒相关的至少一个信号(特别是图像)之后,监测颗粒、特别是在肿瘤中的进展和/或累积。

[0218] 不论是诊断应用是单独采用还是在同时的诊断和治疗应用背景下采用,采用的剂量将是常规推荐用于MRI技术的那些剂量。在一个实施方式中,对对象施用的剂量为 0.01mmol/kg 至 0.5mmol/kg ,特别是 0.05mmol/kg 至 0.3mmol/kg 或 0.01mmol/kg 至 0.2mmol/kg (以一种或多种顺磁离子的 mmol 计)。

[0219] 术语“包括”(“包含”或“含有”同义)是开放性术语,并且不排除存在未明确指出的一种或多种附加要素或成分或一种或多种额外的方法步骤,同时术语“组成”是封闭性术语,其排除存在未明确公开的任何其它附加要素或成分或额外步骤。

[0220] 为了便于阅读本申请,说明书被分为了不同的段落和部分。不应当假定这些分割

将一个段落或部分的主旨与另一段落或部分的主旨拆分开。相比之下,本说明书涵盖了其所包含的不同段落、章节和语句的所有可能的组合。

[0221] 下列实施例仅以示例的方式给出。其不以任何方式限制本发明。

[0222] 实施例

[0223] I.方法和装置

[0224] 1.1.试剂的制备

[0225] 将原钒酸钠 Na_3VO_4 (纯度99.9%, $M=183.91\text{g/mol}$,Alfa Aesar,Schiltigheim,法国)溶解在比电阻为至少 $18\text{M}\ \Omega\cdot\text{cm}$ 的超纯水中至 0.1M 的最终浓度。将pH调节至 $12.5\sim 13.0$ 。将稀土硝酸盐溶解在超纯水中至 0.1M 的最终浓度。由 $\text{Y}(\text{NO}_3)_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (纯度99.8%, $M=383.01\text{g/mol}$,Sigma Aldrich,St.Quentin Fallavier,法国)和 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (纯度99.9%, $M=451.36\text{g/mol}$,Alfa Aesar)制备溶液,并在制备好后便使用。对于掺杂有Eu的颗粒的合成,将稀土硝酸盐溶液混合至期望Eu浓度的体积,产生总稀土浓度为 0.1M 的溶液。

[0226] 1.2. $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4/\text{GdVO}_4$ 颗粒的合成

[0227] 合成包含具有式 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}(\text{VO}_4)$ 的芯和具有式 $\text{Gd}(\text{VO}_4)$ 的壳的芯/壳型颗粒。获得尺寸大约 40nm (即,半径 20nm)的颗粒。用壳厚度取值 5nm 来计算芯(V_c)体积和壳(V_s)体积之间的体积比。通过 $V_s=V_{\text{NP}}-V_c=4/3\pi(r_{\text{NP}}-r_c)^3$ 给出壳体积,其中 V_{NP} 是颗粒体积。获得下面的体积比:

[0228] $V_s/V_c=(r_{\text{NP}}^3-r_c^3)/r_c^3=(r_{\text{NP}}/r_c)^3-1=(20/15)^3-1=1.37$

[0229] 对于总体积 75mL 的 0.1M 镧系元素溶液,其对应于 31.5mL 芯和 43.5mL 壳的镧系元素溶液。鉴于颗粒的化学计量学,芯中的镧系元素溶液本身是60%(体积/体积比)的 $\text{Y}(\text{NO}_3)_3$ 溶液和40%(体积/体积比)的 $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ 溶液的混合物。对于壳,使用 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$ 纯溶液。

[0230] 进行以下方法以合成颗粒:

[0231] 将pH $12.5\sim 13.0$ 的 75mL 的 0.1M 钒酸钠溶液置于 250mL 锥形瓶中并在环境温度下大力搅拌。用蠕动泵以 $1\text{mL}/\text{min}$ 的流速添加含有硝酸铕和硝酸钪的混合物。在添加溶液形成芯之后,以相同流速立即添加形成壳的硝酸钪溶液。在所有这些添加结束后,将分散体在搅拌下再放置30分钟,并且随后经历下面的部分1.3中描述的纯化程序。

[0232] 1.3.纯化

[0233] 通过渗析或离心分离纯化获得的颗粒的粗分散体以便消除溶液中的反离子。用针对超纯水的Spectra/Por再生纤维素渗析膜($\text{MWC0}\ 12\text{--}14\text{kDa}$,Spectrum Labs,Rancho Dominguez,CA,美国)进行渗析直至颗粒分散体的电导率小于 $100\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 。对于大体积,进行通过离心纯化。将分散体以 26323g 离心20分钟。去除上层清液并且将沉淀在超纯水中再分散。将离心-成为分散体(taking up into dispersion)步骤根据浓度系数重复3至5次,直至获得的成为分散体的颗粒电导率小于 $100\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 。

[0234] 1.4.尺寸选择

[0235] 用两步离心步骤进行尺寸选择。分散体首先以 500g 离心2分钟,并且将获得的上层清液以 1000g 重新离心2分钟以消除聚集体和极粗颗粒。上层清液含有颗粒的分散体,其在小的尺寸分布和高产量之间取得良好平衡。通过动态光散射技术(数量平均值)的表征得出流体动力学直径为 55nm 且分布宽度为 16nm 。

[0236] 1.5.弛豫时间的测量

[0237] 在以 $\omega/2\pi=20\text{MHz}$ 的质子共振频率和 37°C 运作的 Bruker minispec NMS 120 松弛计 (Bruker, Rheinstetten, Germany) 上测量与所获得颗粒有关的弛豫时间。为了避免角频率 ω 和所述频率 ν 之间的任何混淆, 此处, 以 Hz 给出的所有频率都符合于 $\omega/2\pi=\nu$ 。依照制造商的说明, 用已知构成比率的标准水/油混合物校准分光光度计。用含 $10\times 1\text{mL}$ 样品的系列在 10mm NMR (核磁共振) 管中进一步稀释预先稀释的样品。所有稀释都用超纯水进行。在测量之前, 将所述管密封并置于 37°C 的水浴中至少 10 分钟。用重复时间 $\text{TR}=5\text{s}$ 的反转-复原脉冲序列测定弛豫时间 T_1 。调整脉冲分离时间 TI 直至满足条件 $\text{TI}\approx 0.6T_1$ 。为了测量弛豫时间 T_2 , 用重复时间 $\text{TR}=8\text{s}$ 运用 CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill) 脉冲序列。一般而言, 记录 100 个回波, 其中回波时间 TE 取决于样品的浓度在 0.5ms 和 2ms 之间。手动调节 TE 以便在 100 个回波期间记录完整的磁性消失。在所有情况中, 设备的软件执行测量的磁化强度复原的调节, 并且相应的弛豫时间伴随其误差线直接显示。

[0238] 1.6. 弛豫数据的分析

[0239] 首先通过计算颗粒的体积测定每个颗粒的弛豫度。为此目的, 假定纳米颗粒的尺寸均匀且为球形, 其直径等于通过 DLS (动态光散射) 测定的数量平均直径。在硅酸盐颗粒的情况中, 使用未涂布 (即, 未改性的) 颗粒的直径。用对于所有样品的 GdVO_4 获得的晶胞尺寸 $a=b=7.204\text{ \AA}$ 和 $c=6.338\text{ \AA}$ 、每个晶胞的化学式单位为 4 以及对应于相应颗粒的组成的化学计量因子来评估每个颗粒的 Gd 离子数量。随后通过用每个 Gd 离子的弛豫度乘以每个颗粒的 Gd 离子数量获得每个颗粒的弛豫度。

[0240] 1.7. 荧光光谱的采集

[0241] 将颗粒的分散体预先稀释使其外观几乎透明, 并且将其转移至 2mm 的 QS 100 石英池 (Hellma, Müllheim, Germany) 中。用 Hitachi F-4500 荧光分光光度计 (Hitachi, High-Tech, Tokyo, 日本) 记录发射光谱。在激发和发射路径中使用 2.5nm 谱宽的狭缝, 并且以 240nm/分钟 的速度进行扫描。为了获取发射光谱, 将 GG-375 高通滤波器 (Schott, Mainz, 德国) 置于检测路径中。在 280nm 激发发光, 并且记录 500nm 至 700nm 处的发射。将样品进一步稀释用于吸光度测量, 以便当吸光度超过 0.3 时测定 280nm 处的量子产率。

[0242] 1.8. 对过氧化氢的响应

[0243] 为了测量对过氧化氢的响应, 通过对石英载片添加 $100\mu\text{l}$ 的 $94\text{mM}(\text{VO}_4^{3-})$ 离子的浓度) 的 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}(\text{VO}_4)/\text{Gd}(\text{VO}_4)$ 颗粒悬浮液来旋致密的颗粒层。分别对于以下激发强度记录发光: 在光致还原步骤期间, 在采集速度为 1 张图像/秒时对于 1.6kW/cm^2 激发强度记录 10 分钟; 以及在复原期间, 在采集速度为 1 张图像/3 秒时对于 0.3kW/cm^2 激发强度记录 10 分钟。在具有均匀颗粒覆盖的圆形区域中评估每个图像的发光强度。对于每个采集周期内的第一分析图像, 将发光信号标准化为值 1。光致还原和复原值以相对于此第一图像的百分比形式给出。

[0244] 1.9. 纳米颗粒

[0245] 与上述实施例相同的方式可制备 $\text{La}_{1-x}\text{Eu}_x\text{PO}_4/\text{GdPO}_4$ 纳米颗粒、 $\text{La}_{1-x}\text{Eu}_x\text{PO}_4/\text{GdPO}_4$ 纳米颗粒、 $\text{La}_{1-x}\text{Eu}_x\text{PyV}_{1-y}\text{O}_4/\text{GdPO}_4$ 纳米颗粒和 $\text{Y}_{1-x}\text{Eu}_x\text{PyV}_{1-y}\text{O}_4/\text{GdVO}_4$ 纳米颗粒, 其中 x 为 10% 至 75%, 并且 y 为 0.1% 至 99%, 如上适用 $\text{La}_{1-x}\text{Eu}_x\text{PO}_4$ 、 GdPO_4 、 $\text{La}_{1-x}\text{Eu}_x\text{PyV}_{1-y}\text{O}_4$ 、 $\text{GdPyV}_{1-y}\text{O}_4$ 、 $\text{Y}_{1-x}\text{Eu}_x\text{PyV}_{1-y}\text{O}_4$ 或 $\text{GdPyV}_{1-y}\text{O}_4$ 纳米颗粒的合成方案 (参见 Buissette, V 等, Journal of Materials Chemistry, 第 16 卷, 第 6 节, 529-539 页或 Buissette V 等, Chemistry of Materials, 第 16

卷,第19节,3767-3773页)。

[0246] II.结果

[0247] 2.1.弛豫时间

[0248] 根据 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4/\text{GdVO}_4$ 颗粒的 Gd^{3+} 离子浓度在20MHz对弛豫时间 T_1 和 T_2 的调节产生的弛豫度为 $r_1=4.0\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 和 $r_2=4.7\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ (图1A和1B)。

[0249] 比较 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4/\text{GdVO}_4$ 颗粒的弛豫度与其它颗粒的弛豫度(参见下表2)。

[0250] 表2:通过动态光散射(DLS)获得的数量平均直径^a(CC是指配位化合物)

[0251]

颗粒	$d_{\text{Zn}^{2+}}$ (nm) ^a	$r_1^{\text{离子}}$	$r_2^{\text{离子}}$	r_1^{NP}	r_1^{NP}	r_2/r_1
		(mM ⁻¹ s ⁻¹)				
GdVO ₄	41	0.95	1.31	420000	570000	1.38
Gd _{0.6} Eu _{0.4} VO ₄	42	2.97	3.47	840000	980000	1.17
Gd _{0.6} Eu _{0.4} VO ₄ /SiO ₂	57	2.52	3.03	710000	860000	1.21
DotaremTM	CC	3.59	4.44	-	-	1.24
GdCl ₃	Ion	10.4	12.1	-	-	1.16
Y _{0.6} Eu _{0.4} VO ₄ /GdVO ₄	55	4.0	4.7	2.5·10 ⁶	2.9·10 ⁶	1.2

[0252] 与均匀GdVO₄颗粒和均匀Gd_{0.6}Eu_{0.4}VO₄颗粒相比, $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4/\text{GdVO}_4$ 颗粒(在芯/壳组织中)对于引发质子弛豫更有效($r_1^{\text{离子}}$ 和 $r_2^{\text{离子}}$ 大于或等于4)。这些结果归因于以下事实:磁活性更大的Gd离子处于靠近 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4/\text{GdVO}_4$ 颗粒表面的位置,因此,与均匀颗粒(GdVO₄和Gd_{0.6}Eu_{0.4}VO₄)中的Gd离子相比(其中一部分Gd离子位于颗粒内部),可更有效地与水的质子相互作用。后者不与水直接接触。

[0253] 此外,对 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4/\text{GdVO}_4$ 颗粒观察到的弛豫度比 r_2/r_1 与通过Dotarem™和游离 Gd^{3+} 离子获得的弛豫度比具有相同的数量级(即,约1.2),仅是颗粒由具有更高的比率的纯的均匀GdVO₄构成。

[0254] 2.2.发光

[0255] $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4/\text{GdVO}_4$ 纳米颗粒(在芯/壳组织中)的悬浮体的发光光谱在图2中示出。此光谱显示出与过渡 $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$ 关联的593nm峰、616nm处的主要强双峰($^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$)、650nm处的极弱峰($^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_3$)以及699nm处的另一个双峰($^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$)。此光谱对应于文献中对掺杂有Eu的YVO₄测量的光谱(Huignard等,2000)。Eu³⁺离子的5s和5p层的外层电子对其4f电子的保护导致产生窄的发射谱线。因此,这些结果确认 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4/\text{GdVO}_4$ 纳米颗粒(在芯/壳组织中)的双部结构(two-part structure)没有干扰 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4$ 的光发射光谱。

[0256] 2.3.发光量子产率

[0257] 由罗丹明6G有机荧光团获得用于确定量子产率的校准曲线。调节中的相对误差为2%。在因入射光受颗粒的散射而产生的背景上获得了纳米颗粒分散体在280nm处的吸收的峰。吸光度值在280nm处的测量值A₂₈₀由于散射的原因而不是很精确。因此,量子产率测定中总误差大约为5%应该是合理的。

[0258] 由此测定合成一些含铕离子的颗粒的发光量子产率(Q)。结果汇总在表3中。

[0259] 表3:颗粒 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4$ 、Gd_{0.6}Eu_{0.4}VO₄和 $\text{Y}_{0.6}\text{Eu}_{0.4}\text{VO}_4/\text{GdVO}_4$ 的量子产率的比较

	颗粒	Q (%)
[0260]	$Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4$	12.4
	$Gd_{0.6}Eu_{0.4}VO_4$	3.8
	$Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4/GdVO_4$	10.3

[0261] 对这些不同颗粒的发光量子产率的比较使得能够得出以下结论：

[0262] (1)相比于具备掺杂有铕的 YVO_4 基质($Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4$)的颗粒,具备掺杂有铕的 $GdVO_4$ 基质($Gd_{0.6}Eu_{0.4}VO_4$)的颗粒的Q值减小。因此,针对铕离子发射而言, $GdVO_4$ 基质相比于 YVO_4 其有效性可能较差。

[0263] (2)具有两部分(发光部分和造影剂部分)的 $Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4/GdVO_4$ 颗粒展现出与仅由发光部分($Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4$)构成的颗粒相当的量子产率(Q)。最后的这一观察结果证实量子产率基本上由铕离子的直接环境确定,并且另一部分(特别是具有造影剂活性部分)的存在对其的影响仅是非常轻微的。即使在下面的情况下这也是成立的:在本发明的组建为芯/壳形式的颗粒的背景下,其中发光部分在芯中,而芯完全被具有造影剂活性的部分涂布。实际上,鉴于表3中所示的结果,无论是此壳的存在还是其组成都不具有显著(即超出误差范围)改变位于芯中的部分的量子产率(以及由此的发光活性)的性质。

[0264] 2.4.过氧化氢的检测

[0265] 将 $Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4/GdVO_4$ 颗粒旋涂到石英载片上并在高激光强度下激发。作为对应时间的函数的发光强度在图3A中示出。观察到的发光强度降低证实 $Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4/GdVO_4$ 颗粒中发生 Eu^{3+} 离子的光致还原。

[0266] 对具有双指数衰减函数的发光降低进行了调节。获得衰减时间 $T_1=17s$ 和 $T_2=116s$ 以及40%的由于光致还原所致的强度减小(剩余强度 $I_{\infty}=60\%$)。这些值与先前对 $Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4$ 样品获得的那些值相当(Casanova等,2009)。

[0267] 在添加100 μM 的 H_2O_2 后,相比于光致还原之后的初始强度,发光的复原为15%。在大约2分钟之后,达到最大复原,其中指数复原常数 $\tau^*=119s$ (图3B)。这些结果证实这些颗粒能够检测低至100 μM 的 H_2O_2 浓度。

[0268] $Y_{0.6}Eu_{0.4}VO_4/GdVO_4$ 颗粒以其芯-壳结构构成特别是以多模态成像为目的的强力试剂。其可用作发光标记、氧化剂传感器和MRI的造影剂。其结合了高的发光量子产率(特别是过氧化氢的高灵敏检测所必需的)和比通过常用造影剂所获更好的MRI对比度。

[0269] 参考文献

[0270] Abragam,A.(1983).Principles of Nuclear Magnetism.International Series of Monographs on Physics.Oxford University Press,Oxford,UK.

[0271] Aime,S.,Botta,M.,Fasano,M.和Terreno,E.(1999).Acc.Chem.Res.,32(11):941-949.

[0272] Aime,S.,Botta,M.和Terreno,E.(2005).Adv.Inorg.Chem.,57:173-237.

[0273] Ale A.;Schulz R.;Sarantopoulos A.;Ntziachristos,V.(2010)Med.Phys.37(5):1976-1986.

[0274] Banci,L.,Bertini,I.和Luchinat,C.(1991).Nuclear and Electron Relaxation:The Magnetic Nucleus-Unpaired Electron Coupling in Solution.Wiley VCH,Weinheim,Germany.

- [0275] Bertini, I. 和 Luchinat, C. (1996). *Proceedings of the 30th Florence NMR school*. *Coord. Chem. Rev.*, 150:1-292.
- [0276] Bottrill, M., Kwok, L. 和 Long, N. (2006). *Chem. Soc. Rev.*, 35(6):557-571.
- [0277] Bridot, J.-L.; Dayde, D.; Riviere, C.; Mandon, C.; Billotey, C.; Lerondel, S.; Sabattier, R.; Cartron, G.; The Pape, A.; Blondiaux, G.; Janier, M.; Perriat, P.; Roux, S.; Tillement, O. (2009). *J. Mater. Chem.*, 19(16):2328-2335.
- [0278] Bridot, J.-L.; Faure, A.-C.; Laurent, S.; Rivière, C.; Billotey, C.; Hiba, B.; Janier, M.; Josserand, V.; Coll, J.-L.; Vander Elst, L.; Muller, R.; Roux, S.; Perriat, P.; Tillement, O. (2007). *J. Am. Chem. Soc.*, 129(16):5076-5084.
- [0279] Bulte, J. 和 Kraitchman, D. (2004). *NMR Biomed.*, 17(7):484-499.
- [0280] Caravan, P., Ellison, J., McMurry, T. 和 Lauffer, R. (1999). *Chem. Rev.*, 99(9):2293-2352.
- [0281] Casanova, D.; Giaume, D.; Moreau, M.; Martin, J.-L.; Gacoin, T.; Boilot, J.-P.; Alexandrou, A. (2007). *J. Am. Chem. Soc.* 129(42):12592-15593
- [0282] De Stasio, G.; Casalbore, P.; Pallini, R.; Gilbert, B.; Sanità, F.; Ciotti, M.; Rosi, G.; Festinesi, A.; Larocca, L.; Rinelli, A.; Perret, D.; Mogk, D.; Perfetti, P.; Mehta, M.; Mercanti, D. (2001). *Cancer Res.*, 61(10):4272-4277.
- [0283] Frullano, L. 和 Meade, T. (2007). *J. Biol. Inorg. Chem.*, 12(7):939-949.
- [0284] Hahn, M., Singh, A., Sharma, P., Brown, S. 和 Moudgil, B. (2011). *Anal. Bioanal. Chem.*, 399(1):3-27
- [0285] Hifumi, H., Yamaoka, S., Tanimoto, A., Citterio, D. 和 Suzuki, K. (2006). *J. Am. Chem. Soc.*, 128(47):15090-15091.
- [0286] Huignard, A.; Gacoin, T.; Boilot, J.-P. (2000). *Chem. Mater.*, 12(4):1090-1094
- [0287] Huignard, A.; Buissette, V.; Laurent, G.; Gacoin, T.; Boilot, J.-P. (2002). *Chem. Mater.* 14(5):2264-2269
- [0288] Kim, J., Piao, Y. 和 Hyeon, T. (2009). *Chem. Soc. Rev.*, 38(2):372-390.
- [0289] Kowalewski, J., Nordenskiöld, L., Benetis, N. 和 Westlund, P.-O. (1985). *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 17:141-185.
- [0290] Lauffer, R. (1987). *Chem. Rev.*, 87(5):901-927.
- [0291] Levitt, M. (2008). *Spin dynamics: Basics of nuclear magnetic resonance*. John Wiley, Chichester, UK, 2nd edition.
- [0292] Mastanduno, M., Davis, S., Jiang, S., diFlorio-Alexander, R., Pogue, B. 和 Paulsen, K. (2011). *SPIE Proceedings, Molecular Imaging III*, 8089:80890A
- [0293] Na, H., Song, I. 和 Hyeon, T. (2009). *Adv. Mater.*, 21(21):2133-2148.
- [0294] Park, J.; Baek, M.; Choi, E.; Woo, S.; Kim, J.; Kim, T.; Jung, J.; Chae, K.; Chang, Y.; Lee, G. (2009). *CAS Nano*, 3(11):3663-3669.
- [0295] Schoeffel 等, *SPIE/OSA European Conferences on Biomedical Optics*, Munich, Germany 22-26 May 2011
- [0296] Vander Elst, L.; Maton, F.; Laurent, S.; Seghi, F.; Chapelle, F. 和 Muller, R.

(1997).Magn.Reson.Med.,38(4):604-614.

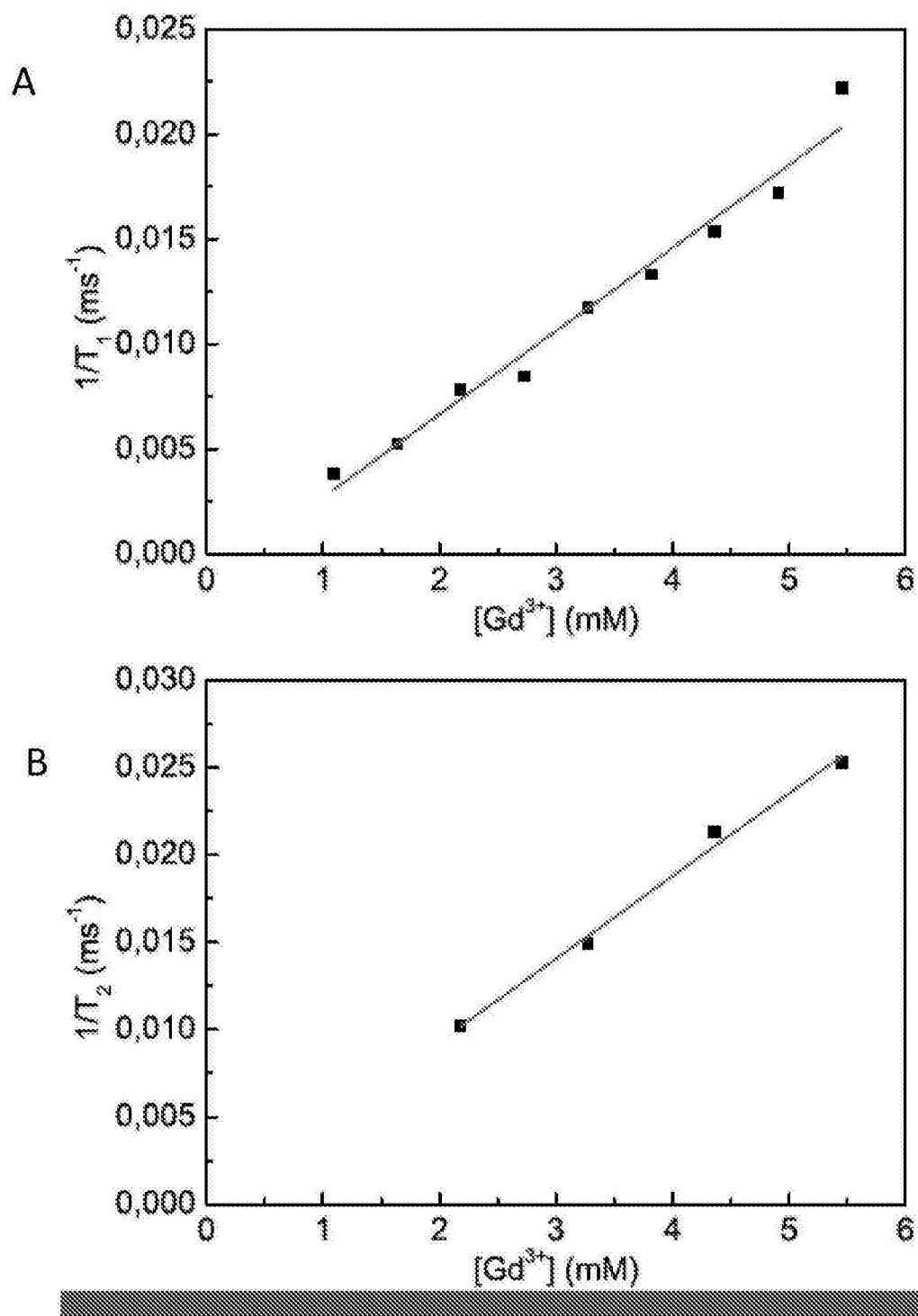


图1

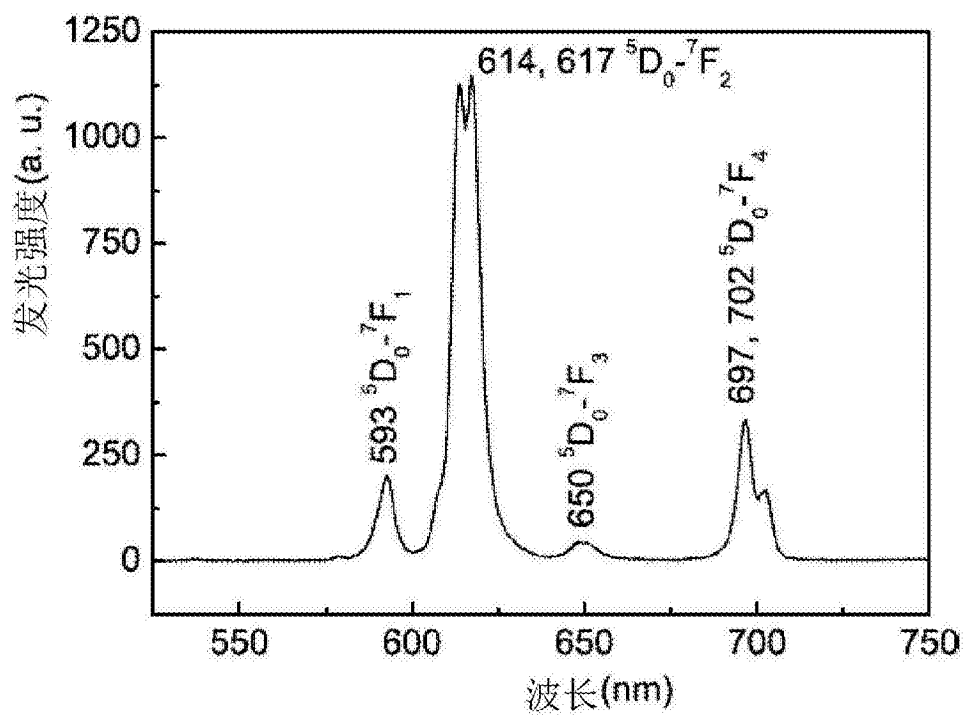


图2

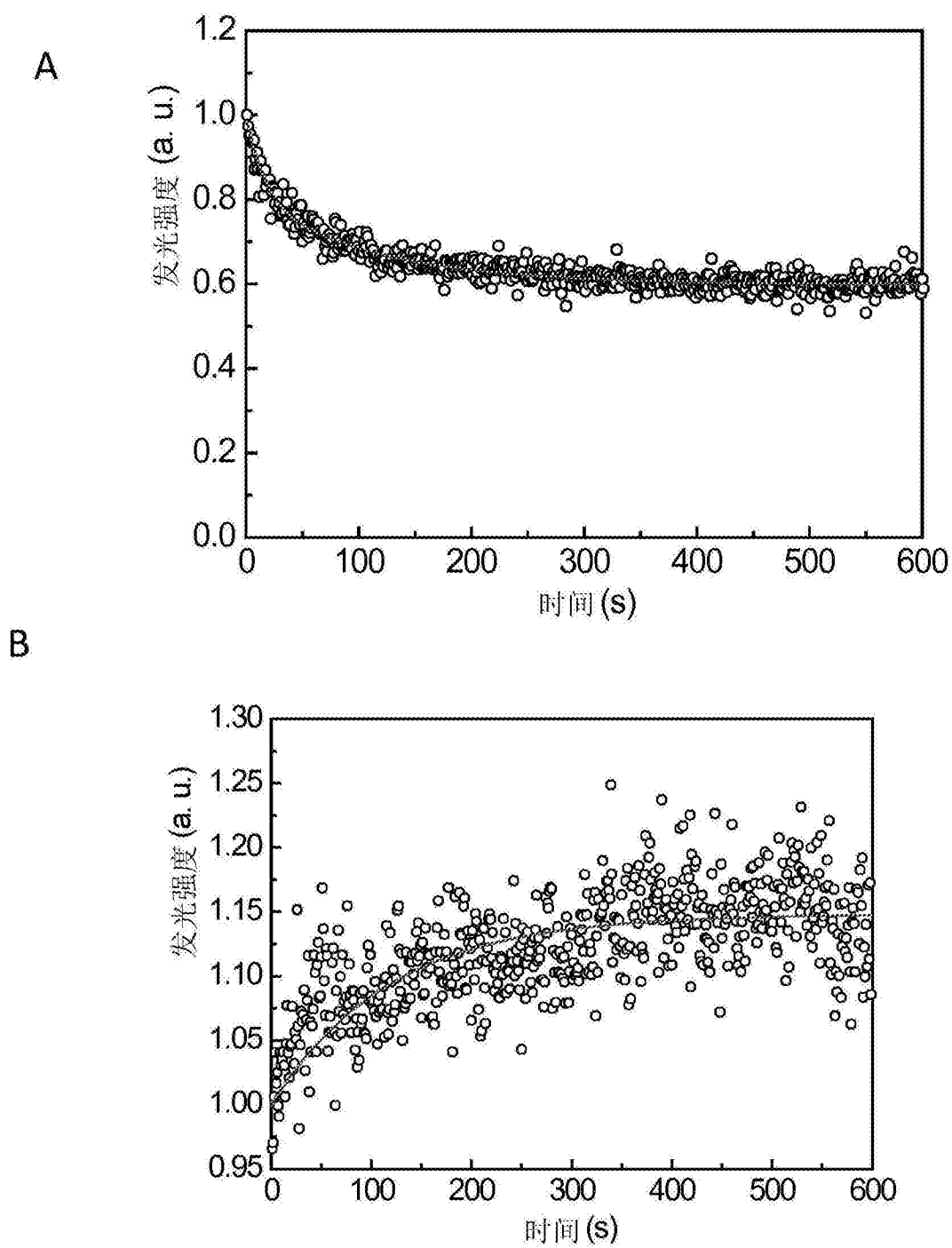
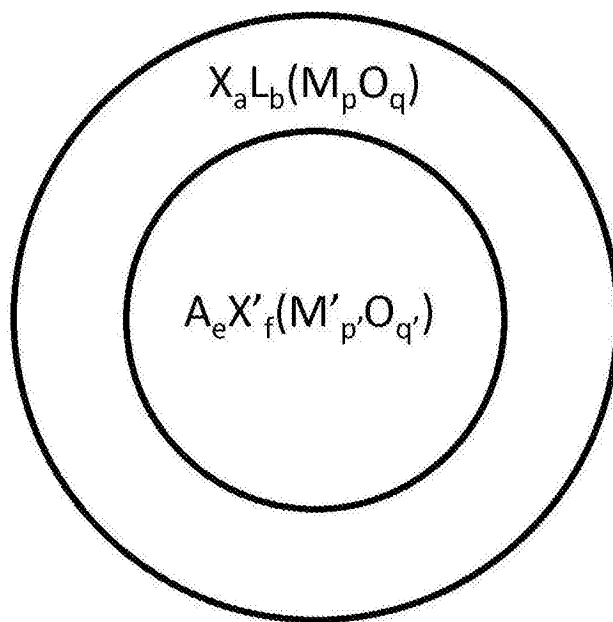


图3

A



B

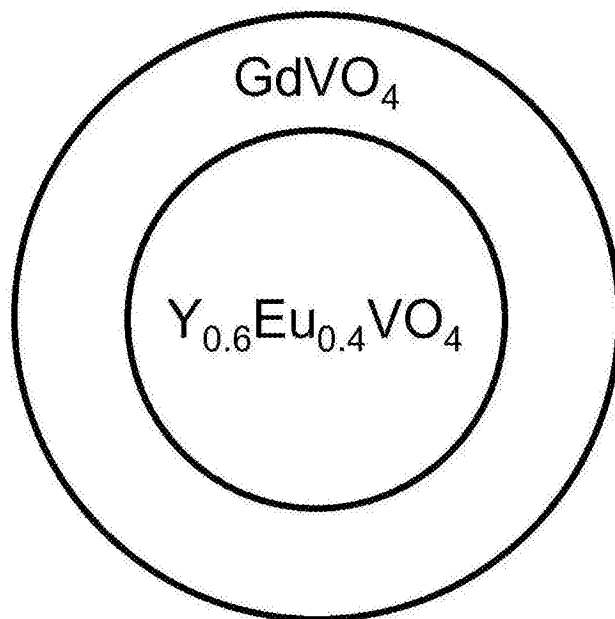


图4

