

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 49/00

A61K 41/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 98806301.8

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1211127C

[22] 申请日 1998.6.19 [21] 申请号 98806301.8

[30] 优先权

[32] 1997.6.20 [33] DE [31] 19726282.1

[86] 国际申请 PCT/EP1998/003761 1998.6.19

[87] 国际公布 WO1998/058673 德 1998.12.30

[85] 进入国家阶段日期 1999.12.16

[71] 专利权人 新材料公共服务公司研究所

地址 联邦德国萨尔布吕肯

[72] 发明人 克里斯托弗·莱斯尼亚克

托马斯·希斯特尔

赫尔穆特·施米特

安德烈亚斯·乔丹

审查员 曲 燕

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 具有至少两层包壳的含氧化铁芯的
纳米级颗粒

[57] 摘要

本发明涉及特别适用于通过高温治疗肿瘤的纳米级颗粒。所述颗粒包含(优选超顺磁性的)含氧化铁芯和包围所述芯的至少两层壳。邻接芯的(最内层)壳是被膜,它含有能形成阳离子基团和为人或动物组织以这样一种慢速破坏的基团,以致可使被所述被膜包围的芯与细胞表面结合和/或吸收所述芯进入细胞内部。外壳(多层)由具有中性和/或阴离子基团的物质构成,它能使纳米级颗粒从外面是具有中性或负电荷并能被人或动物组织以较最里面壳更迅速地破坏-这样使下面壳暴露-但速度仍是足够的慢以致能保证纳米级颗粒适当地在特定点中分布在含有相同颗粒的组织中。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 纳米级颗粒, 具有含氧化铁的芯和包围所述芯的至少两层壳;
邻接芯的最里面壳是涂层, 其特征是有能形成阳离子的基团, 且其能通过人或动物体组织以这样一种低速度降解, 致使在所述的最里面壳暴露之后, 被所述涂层包围的芯与细胞表面结合并使所述芯掺入细胞内部;
其外壳是由具有中性和/或阴离子基团组成, 从外面, 使纳米级颗粒呈中性或带负电荷的, 并且可通过人或动物体组织降解以高于最里面壳的速度暴露下面的壳, 但是其速度仍然是低的, 足以保证所述纳米级颗粒充分地分布在体组织内, 同时点状渗入体组织。
2. 按权利要求 1 所述的纳米级颗粒, 其中芯包括磁铁矿型、磁赤铁矿型或其化学计量的中间体形式。
3. 按权利要求 1 所述的纳米级颗粒, 其中芯的平均粒径为 1-40nm。
4. 按权利要求 3 所述的纳米级颗粒, 其中芯的平均粒径为 3-30nm。
5. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中芯是超顺磁性的。
6. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中所述芯被两层壳所包围。
7. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中最内层的壳是以氨基为特征。
8. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中最内层的壳是由水解的可缩聚的硅烷衍生的。
9. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中最内层的壳是由水解的可缩聚的氨基硅烷衍生的。
10. 按权利要求 1-4 中任一项所述纳米级颗粒, 其中最内层的壳平均具有至少 50 个带正电荷的基团。
11. 按权利要求 10 所述纳米级颗粒, 其中最内层的壳平均具有至少 100 个带正电荷的基团。
12. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中外壳包含经过改性的或未改性、自然界存在的物质。
13. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中外壳包含生物聚合物。

14. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中外壳包含经过改性或未改性的烃类。
15. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中外壳包含葡聚糖。
- 5 16. 按权利要求 14 所述的纳米级颗粒, 其中所述烃类是由羧基改性的。
17. 按权利要求 1-4 中任一项所述的纳米级颗粒, 其中一种或多种药理活性物质与最内层的壳连接。
18. 按权利要求 17 所述的纳米级颗粒, 其中一种或多种药理活性物质选自热敏剂和热敏化疗剂。
- 10 19. 用于导入人或动物体的磁流体, 含有权利要求 1 的所述的纳米级颗粒。
20. 权利要求 19 的用于导入人或动物体的磁流体, 其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 1-40nm。
21. 权利要求 20 的用于导入人或动物体的磁流体, 其中所述的纳米级
- 15 颗粒芯的平均粒径为 3-30nm。
22. 按权利要求 1 所述的纳米级颗粒在制造通过高温的肿瘤治疗用的磁流体中的应用。
23. 权利要求 22 的应用, 其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 1-40nm。
- 20 24. 权利要求 23 的应用, 其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 3-30nm。
25. 按权利要求 1 所述的纳米级颗粒在制造热诱导溶解微毛细管用的磁流体中的应用。
26. 权利要求 25 的应用, 其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为
- 25 1-40nm。
27. 权利要求 26 的应用, 其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 3-30nm。
28. 按权利要求 1 所述的纳米级颗粒在制造热切除用的磁流体中的应用。
- 30 29. 权利要求 28 的应用, 其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 1-40nm。

30. 权利要求 29 的应用，其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 3-30nm。

31. 按权利要求 1 所述的纳米级颗粒在制造药物的用途，该药物是用于均匀分布和/或局部性/区域性地提高的纳米级颗粒或耦合到所述纳米级
5 颗粒的物质的浓度和/或减少的在生物组织中洗出的纳米级颗粒或耦合到所述纳米级颗粒的物质的交流磁场治疗。

32. 按权利要求 31 所述的用途，其中所述偶联到纳米级颗粒的物质选自化疗剂和同位素。

具有至少两层包壳的含氧化
铁芯的纳米级颗粒

5

本发明涉及纳米级颗粒，它具有含氧化铁、铁、亚铁或(优选)超顺磁性的芯和至少两层包裹所述芯的外壳。所述颗粒可用于药物，尤其是用于通过高温的肿瘤治疗中。

- 一般认为与其良性的相应物相比较，大多数肿瘤的转化细胞(癌细胞)
- 10 都具有较高的吞噬活性。其原因被认为是进入相邻组织的侵入活性和与此有关的溶解酶的细胞排粒作用以及所述转化细胞的较高代谢活性。在争取更迅速的细胞增生的过程中，癌细胞进行仅分化而由此损失其向正常信号转导路径的部分特异性，并通常朝向横跨膜的过程。最近对这种变化通过例如细胞表面的重要细胞的粘附蛋白和糖蛋白的丧失/突变而有所认识，同
- 15 时认为这种变化还是恶性细胞无控生长前提中之一。因此已知类似的巨噬细胞、癌细胞掺入正常细胞或其他细胞碎片的片段中并且能内生性地将它们转化成为溶酶体内的可利用营养物。通过在肿瘤细胞内吞作用过程启动的信号识别在原理上尚不清楚。然而，根据对病灶内(intralesionally)使用颗粒悬浮体的体内研究，可以推断在组织内的分布和掺入肿瘤细胞主要依赖于颗粒的尺寸和电荷。在定向研究中本发明的发明者们观察到以中
- 20 性的到负性电荷的颗粒形式在肿瘤组织(例如乳房癌的组织)内分布进入组织(微细管、隔膜、小叶)的胞间质空间是非常高的。若这种颗粒的分布能通过热而得到促进，则均匀分布的过程能显著地提高。可以假设由中性到负性电荷颗粒与胞外受体分子和细胞膜扩区(glycocalyx)仅能微弱地相互作用。对其解释是细胞表面上的负电荷离子通道和整合蛋白经常很多。几
- 25 乎总是输入既起信号转导作用(例如在 Ca^{++} 的情况下)又起维持渗透平衡作用(例如 Na^+ 、 K^+)的正电荷离子。经胞外颗粒的带正电荷的基因可进行很多的非特异性掺入，因为在这种情况下细胞在大多数情况下都能输入可利用的生物分子。此外产生生命的糖也能被识别和输入，由于反分化的受体分子使所述输入就肿瘤细胞而言不太特异。由于肿瘤组织的较高的代谢活性和经常存在缺少氧供应，所以肿瘤细胞必须再进行厌氧的糖酵解，使其程
- 30

度较正常的细胞高得多，另外还部分因乳酸的积累而导致肿瘤环境的过度酸化。然而，其另一个结果还在于，由于厌氧代谢途径的能量产率要低得多，所以肿瘤细胞要消耗掉更多的高能含量的底物，由此不得不向细胞输入大量的高能含量底物。由于细胞的内吞作用也像这样是一种能量消耗过程，所以肿瘤细胞是处在时间压力条件下，尽管通过较高速率输入更多的底物，但是由于后来几乎没有提供能量产量，所以吸收的物质能量等级低许多。另外，连续的分裂和合成过程消耗如此多的能量，以致在这种情况下，通常严格控制从周围环境吸收物质是不够的，所以造成大量细胞死亡。因此，明白了肿瘤细胞具有带有高的非特异性胞内吸收的残存的边，因为它比在高选择性吸收更少，更特异性元素的情况下，能从“原料”元素的消化中必定更迅速地获得更多能量。

通过在细胞培养物和实验肿瘤中的多次观察，本发明的发明者们已发现了带(高)正电荷的颗粒进入肿瘤细胞的胞内掺入速度比中性或表面带负电荷的对比颗粒，要高达1000倍。这一点有助于带正电荷粒子在细胞表面上对许多带负电荷而整合蛋白和受体的高亲和力。当短时期例如6-48小时观察时，就代谢和分裂而言更具活性的肿瘤细胞吸收这种颗粒的数量较正常细胞多得多，甚至在颗粒对正常细胞表面的亲合力相同时也一样。若另外考虑到肿瘤细胞吸收特异性较低，在细胞吸收方面就存在着明显的总差异，从理论上这差异可用于治疗目的。为此目的没有系统增强的必要，而仅仅是巧妙地使用用于颗粒粘附到肿瘤细胞的细胞表面上的表面电荷。

具有最易实现外部正电荷的颗粒在数秒钟内能与细胞静电地结合并且在肿瘤细胞的情况下，颗粒在2-6小时内也能内在化，其量要仅使(纳米)颗粒紧密的细胞球的胞内部分通过外部交流磁场在体内加热(到45-47℃)并失活。但是，发现在体内这种(高)正电荷颗粒在组织内分布非常差。与此对照，中性或负电性颗粒在组织内的分布要好得多但输入细胞却欠佳并且主要被RES转移掉。例如在葡聚糖涂覆磁铁矿型颗粒方面的研究已经表明，葡聚糖能内生地降解并由此阻止肿瘤细胞内的最佳能量吸收。此外，本发明的发明者们还发现即使磁铁矿型颗粒具有正电荷的涂层(例如基于氧基硅烷)也不会内生降解，它们在组织内显示的分布很差。因此，要求具有有用的颗粒，这种颗粒是结合刚才提到的两种(磁铁矿型)颗粒的性能，即，一方面在肿瘤组织内表明非常好的分布，另一方面还能通过肿瘤细胞

很好的掺入。

根据本发明现已发现这种颗粒能够获得，即通过提供至少具有两层外壳(涂层)的含氧化铁芯(优选超顺磁性的)，紧靠芯的壳具有许多正电荷的官能团，它使这种包裹的含氧化铁的芯易于掺入肿瘤细胞的里面，另外所述内壳以这样低的速度被(肿瘤)组织降解，致使被所述壳包装的芯有足够的时间粘附到细胞表面上(例如，通过细胞表面上的所述正电荷基团和负电荷基团之间的静电作用)并随后掺入细胞的内部。与此对比，外壳(多层)是由这样一类物质组成，该类物质分别屏蔽(掩蔽)或补偿，甚至过补偿在下面的内壳的正电荷基团(例如通过带负电荷官能团)，致使具有所述外壳(多层)的纳米级颗粒似乎具有总的中性或负电性。此外，如果将它们以点状注入组织(例如，以磁流体形式)外壳(多层)以(明显)高于最内层的速度被体组织降解，但所述速度仍然低到足够使颗粒有足够的时间将其本身分布在组织内。在所述外壳(多层)降解的过程中，邻接芯的壳逐渐被暴露。其结果，涂覆的芯由于外壳(多层)(从外部看呈电中性或负电荷)开始就均匀地分布在组织内而且基于其分布它们也易于输入肿瘤细胞的内部(并且首先分别与其表面结合)，原因在于通过外壳(多层)的生物降解而使最里面壳体被暴露。

因此，本发明涉及纳米级颗粒，它具有含氧化铁芯(它是铁的、在铁的和优选超顺磁性的)和至少两层包裹所述芯的壳，靠近芯的(最内层)壳是涂层，以其能形成阳离子基团的基团为特征并且通过人体或动物体组织以如此低的速度降解以致被所述涂层包围的芯与细胞表面结合并使所述芯可掺入细胞内部，而外壳(多层)是由具有中性和/或阴离子基团的物质组成，从外面，它使纳米级颗粒呈中性的或负电荷并且通过人体或动物体组织以高于最里面壳的速度但仍然是足够低速进行降解，直到暴露下面的壳(多层)，所述低速足以保证所述纳米级颗粒能充分分布于已以点状渗入的体组织内。

优选用于芯的物质有纯氧化铁，尤其是磁铁矿型或磁赤铁矿型(γ - Fe_2O_3)。可用于本发明的芯的其它物质的实例是其它纯铁的氧化物但也可以是含铁的混合氧化物，例如那些通式为 $\text{Me}(\text{II})\text{Fe}_2\text{O}_4$ 的氧化物，式中 $\text{Me}(\text{II})$ 优选是 Zn 、 Cu 、 Co 、 Ni 或 Mn (在 $\text{Me}(\text{II})=\text{Fe}$ 时结果是磁铁矿型)。此外与上述金属不同的一些金属也可存在于芯中，例如碱土金属如 Ca 和 Mg 。一般说

来, 在用于芯的物质中的不同于铁原子的金属原子浓度优选不高于 70, 尤其是不高于 35 金属原子%。然而, 优选方案是所述氧化铁颗粒是纯氧化铁颗粒并且特别是那些含有 Fe(III) 和 Fe(II) 的氧化铁, 优选的 Fe(II)/Fe(III) 比例范围在 1/1-1/3。

- 5 用于本说明书和权利要求书中的术语“纳米级颗粒”, 指的是具有平均粒径不大于 100nm, 优选不大于 50nm, 特别是不大于 30nm 的颗粒。按本发明所述纳米级颗粒芯的平均粒径为 1-40nm, 更好的是 3-30nm; 不大于 30nm 的粒径的通常是超顺磁性的先决条件。

- 10 本发明纳米级颗粒的芯特别优选的方案是包括(超顺磁性的)磁铁矿型、磁赤铁矿型或其化学计量的中间形式。

本发明的纳米级颗粒通常只有两层壳体。然而, 还有可能提供一个以上的外壳, 例如, 由不同物质构成的两层壳体。

- 15 暴露的最里面的壳体(紧靠着芯)是一个涂层, 它以较低的速度通过人或动物体组织(尤其是肿瘤组织)降解并且分别具有阳离子基团或能形成阳离子基团的基团。通常所述基团是由(带正电荷的)氨基组成的, 尽管按照本发明, 其他正电荷或可充电的基团也同样可以使用。

根据本发明的纳米级颗粒, 其中最内层的壳是由水解的可缩聚的硅烷衍生的。优选地, 根据本发明的纳米级颗粒, 其中最内层的壳是由水解的可缩聚的氨基硅烷衍生的。

- 20 根据本发明的纳米级颗粒, 其中一种或多种药理活性物质与最内层的壳连接。优选地, 根据本发明的纳米级颗粒, 其中一种或多种药理活性物质选自热敏剂和热敏化疗剂。

- 25 对本发明纳米级颗粒芯可以以任何方式并且以本领域技术人员所熟知的方式提供最里面的壳体。然而, 必须保证最里面壳体能以足够低的速率在组织(肿瘤)内部降解, 以使颗粒粘附在细胞表面上并且使颗粒输入细胞(优选肿瘤细胞)内, 另外还要保证所述最里面的壳体具有一些, 优选是尽可能多的阳离子基团。通常最里面的壳体具有平均至少 50, 优选至少 100 和特别至少 500 个阳离子基团(例如, 带正电荷的氨基)。根据本发明的优选实施方案, 通过使用单体氨基硅烷如 3-氨基丙基三乙氧基硅烷、2-氨基
30 乙基-3-氨基丙基三甲氧基硅烷、三甲氧基甲硅烷基丙基二亚乙基三胺和 N-(6-氨基己基)-3-氨基丙基三甲氧基硅烷可提供涂层。优选的是所述硅烷

用已知方法施加在所述芯上并且然后经过缩聚作用的处理以达到高稳定性。适合用于所述目的的方法描述在例如 DE-A-19614136 中。相应的公开内容明显地涉及本发明。适于供给的另一方法是包围含氧化铁的芯，提供具有阳离子基团的最内层的壳体。这可引自例如 DE-A-19515820。当然别的方法也可同样用于所述的。

根据本发明可在所述最里面的壳体上提供一个或多个(优选一个)外壳。在下面讨论中，假定只有一个外壳。若要求一个以上的外壳，可用类似的方法提供另外的一些壳。

正如早已阐述的，外壳用于使具有所述内壳的含氧化铁芯在肿瘤组织内达到良好的分布，要求所述外壳在用作暴露其下面最里面壳的目的后要进行生物降解(即通过组织)，这样就可分别顺利地掺入细胞内部并且与细胞表面结合。外壳是由没有正电荷的官能基团所构成，但相反优选是具有负电荷的官能基团，以便从外部使所述纳米级颗粒呈现总体中性电荷(或借助于颗粒内部正电荷的屏蔽(掩蔽)和/或由例如可提供羧基的负电荷而中和)或者甚至是负电荷(例如由于过量的负电荷的基团)。按本发明为了所述目的可以使用例如易于(快速)生物降解的聚合物，该聚合物特性基团适于偶合到下面的壳体(尤其是最里面的壳)的基团，例如基于 α -羟基羧酸(例如聚乳酸、聚乙醇酸和所述酸的共聚物)的(共)聚合物或多酸(例如癸二酸)。使用任何改性的、自然存在的物质，尤其是生物聚合物，对于所述目的都是特别优选的。在生物聚合物中，可以举出如糖类(糖)，尤其是葡聚糖。为了在所述中性分子中产生负电荷的基团，可使用例如弱氧化剂，它能转化部分羟基或醛官能度为(带负电荷的)羧基。

然而，必须强调，在合成外涂层时，不限于糖类或者上面列举的其他物质，但相反，任何其它天然存在的或合成物质都可以使用，只要它们能分别满足生物降解性(例如酶催法)和电荷或电荷掩蔽诸项所要求的条件。

可以按本领域技术人员熟知的方式使外层偶联到内层(或下面的层)。偶联可以是例如静电型、共价型或配位型。在共价的相互作用情况中，例如可使用常规的有机化学的成键反应，例如酯形成、酰胺形成和亚胺形成。例如有可能使最里面壳的部分或全部氨基与用于合成外壳(多层)的相应物质的羧基或醛基反应，由此使所述氨基在形成(聚-)酰胺或亚胺时被消耗(屏蔽的)。然后通过所述键的裂解(例如酶催的)可进行外壳(多层)的生物

降解, 由此同时产生所述氨基。

尽管本发明纳米级颗粒的基本要素是(i)含氧化铁的芯, (ii)其暴露状态的
内层是带正电荷并且在较低速率下降解和(iii)外壳是以较高速率生物降解
并从外面使纳米级颗粒呈总的中性或负电荷, 但本发明颗粒仍可含有其它
5 的、另外成分。在本文中特别可列举的一些物质, 它们通过本发明的颗粒被
输入细胞(优选肿瘤细胞)内部以加强通过交流磁场激发的芯的作用或实现
其独立功能。这种物质优选经共价键或静电相互作用而与内壳偶合(优选在
外壳(多层)合成之前)。这可按照与外壳和内壳连接情况相同的机理而实现
的。例如, 在使用氨基硅烷作为构成内壳化合物时, 所存在的
10 部分氨基能用于连接这种化合物。但是, 在仍然必须保留足够数量氨基(外
壳降解后)的情况下, 以保证含氧化铁芯顺利地输入细胞内部。通常用于其
它物质输入细胞内部所消耗的存在氨基不超过 10%。然而, 还有可能以交
换或累积方式使用不同于氨基硅烷的硅烷且具有不同的用于内壳合成的官
能团, 还有可能接着利用所述不同的官能团使其它物质和/或外壳连接内
15 壳。其它官能团的实例是例如当它们通过例如具有(甲基)丙烯酸基团或环
氧基的硅烷提供时是不饱和键或环氧基。

按本发明特别优选的是连接内壳物质, 因为仅在本发明颗粒的含氧化
铁芯通过交流磁场的激发产生轻微提高的温度下, 才会变得十分有效, 例
如热敏化学药剂(抑制细胞生长剂、热敏剂如阿霉素、蛋白质等)。若例如
20 热敏剂是连结到最内层壳(例如经氨基)时, 相应的热敏剂分子仅在外壳(例
如葡聚糖的)降解后在热产生时(通过交流磁场)才能变成反应性的。

为了达到最佳结果, 例如在肿瘤治疗中, 交流磁场施加器的激发频率
必须调到本发明纳米颗粒的大小, 以达到最大能量产率。由于颗粒悬浮体
在肿瘤组织内的均匀分布, 按长度仅数微米的空间能桥接于由基因疗法已
25 知的所谓“旁观者”效应, 一方面通过热的产生而另一方面通过热敏剂的
效应, 尤其是通过交流磁场激发数次, 最终的结果是整个的肿瘤组织被破
坏。

离开肿瘤组织的颗粒通过毛细血管和淋巴系转移进入血流中, 并从这里
进入肝和脾。在所述器官内, 产生颗粒生物降解到芯(通常分别为氧化铁和
30 铁离子), 结果一方面使芯排泄而另一方面也成为再吸收并进入体内的铁
库。若在磁流体的病灶内的应用和由交流磁场激发之间存在至少 0.5-2 小

时的时间间隔,则肿瘤本身的周围环境就能“清除”磁颗粒本身,致使在交流场激发的过程中确定仅有损伤部位受热,而周围的附近区域不会受热。

与高分子量物质相反,纳米级颗粒不离开其进入的组织,而汇集在组织的小间隙内。在使用的过程中只有通过已穿孔的容器能把它们送出。另一方面,高分子量物质由于扩散和肿瘤压力或因生物降解失活而早已离开组织。所述过程不能和本发明的纳米颗粒发生,因为一方面它们已经小到足以穿透组织的小间隙(对 μm 级颗粒,例如脂质体是不可能的)而另一方面,大于分子,因此不能经扩散和毛细血管压力而离开组织。而且,在没有交流磁场时,纳米级颗粒缺乏渗透活性而难以影响肿瘤的生长,这一点对在肿瘤组织内的颗粒的最佳分布是绝对必要的。

若早期载有的原生肿瘤是有效的,则颗粒通过肿瘤细胞会大量掺入并且以后还能经亲代细胞质以50%的概率转移至子代细胞。这样,如果离肿瘤更远的外界和转移范围的已知位点,分别经过交流磁场的处理,则远离原生肿瘤的各个肿瘤细胞将同样受到处理的影响。尤其是有影响的淋巴结的治疗较化学疗法能更选择性地进行。在随后使用交流磁场的危险位点上,通过静磁场梯度的另外作用甚至可提高击中载有肿瘤细胞的数目。

如上面已指出的,热敏剂和/或抑制细胞生长剂是优选结合到本发明的纳米级颗粒上,(尤其是其内壳)。只有磁性颗粒与交流磁场磁偶合和由此产生热量的增加,会导致活化作用或释放具有细胞溶解作用的物质,该物质(优选)结合到本发明的颗粒上。

由于两段病灶内应用,所以没有必要选择累积。除了常规检验过程中所测定损伤的准确位置可用以定位方式或通过导航系统(机器人技术)进行的磁流体渗入任意小(或较大的)尺寸的靶区也是足够的。

与静磁场梯度的结合允许一种部位选择的化学栓塞(Chemoembolization),因为不仅优选通过加热活化存在于本发明颗粒上的抑制细胞剂,而且还可使颗粒逆聚集而因此通过静磁场可引起选择性栓塞(embolization)。

除了肿瘤治疗外,本发明的纳米级颗粒(任选无外壳)另外的用途是热诱导溶解任何定位在区域中的凝结的微毛细血管(血栓),这通过外科是达不到的,并连续溶解冠状血管中的血栓。例如在热作用下呈现增加活性高达10倍或者仅在加热时才能成为活性的溶血栓酶,当用于所述目的时可分别

与本发明颗粒的内壳偶合。在直接邻接阻塞处血管的动脉内穿刺后，颗粒将自动转移至“充血点”（例如在 MRT 控制下）。直径例如 0.5mm 的光导纤维温度探针用血管造影术方法引入并且在邻近充血点测量温度同时再次通过外部使用交流磁场，引起微小的局部加热以及所述蛋白溶解酶的活化。

- 5 在准确应用磁流体和 MRT 控制的情况下，在原理上温度测量甚至可以省去，基于所施加的磁流体量和已知场强度和频率，已能以较高准确度测定预期的能量吸收。在约 6-8 小时的间隔内可重新施加磁场。在没有激发的时间间隔内，身体有机会部分转移掉细胞碎片直到最后由身体本身支承，除去堵塞。由于本发明颗粒的尺寸小，所述颗粒的迁移通过心室和血管的要求
- 10 不高。最终颗粒通过 RES 再次到达肝和脾。

除了传统的温度高达 46/47℃ 的高温外，还可用本发明的纳米级颗粒，进行热切除 (Thermoablation)。根据现有技术的情况，部分用于外科的主要间隙激光系统可用于热切除的目的。该方法最大的缺点是微导管引导的光导纤维激光装置的高侵入性 (invasivity) 以及难以控制靶体积的膨胀。

- 15 本发明的纳米级颗粒能以低创伤方式用于该目的，在 MRT 辅助累积颗粒悬浮体于靶区域后，在交流场的较高振幅下，还可均匀地产生 50℃ 以上的温度。温度控制例如可通过直径低于 0.5mm 的特细的光导纤维探针来实现。这样的能量吸收是非侵入性的。

- 本发明提供一种用于导入人或动物体的磁流体，其含有纳米级颗粒；所
- 20 述的纳米级颗粒，具有含氧化铁的芯和包围所述芯的至少两层壳；其中

邻接芯的最里面壳是涂层，其特征是有能形成阳离子的基团，且其能通过人或动物体组织以这样一种低速度降解，致使在所述的最里面壳暴露之后，被所述涂层包围的芯与细胞表面结合并使所述芯掺入细胞内部；

- 其外壳是由具有中性和/或阴离子基团组成，从外面，使纳米级颗粒呈
- 25 中性或带负电荷的，并且可通过人或动物体组织降解以高于最里面壳的速度暴露下面的壳，但是其速度仍然是低的，足以保证所述纳米级颗粒充分地分布在体组织内，同时点状渗入体组织。

根据本发明上述的用于导入人或动物体的磁流体，其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 1-40nm。

- 30 根据本发明上述的用于导入人或动物体的磁流体，其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 3-30nm。

根据本发明的第一种应用,提供了纳米级颗粒在制造通过高温的肿瘤治疗用的磁流体中的应用;所述的纳米级颗粒,具有含氧化铁的芯和包围所述芯的至少两层壳;其中

邻接芯的最里面壳是涂层,其特征是有能形成阳离子的基团,且其能通过人或动物体组织以这样一种低速度降解,致使在所述的最里面壳暴露之后,被所述涂层包围的芯与细胞表面结合并使所述芯掺入细胞内部;

其外壳是由具有中性和/或阴离子基团组成,从外面,使纳米级颗粒呈中性或带负电荷的,并且可通过人或动物体组织降解以高于最里面壳的速度暴露下面的壳,但是其速度仍然是低的,足以保证所述纳米级颗粒充分地分布在体组织内,同时点状渗入体组织。

根据本发明的上述的第一种应用,其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 1-40nm。

根据本发明的上述的第一种应用,其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 3-30nm。

根据本发明的第二种应用,还提供所述的纳米级颗粒在制造热诱导溶解微毛细管用的磁流体中的应用;所述的纳米级颗粒,具有含氧化铁的芯和包围所述芯的至少两层壳;其中

邻接芯的最里面壳是涂层,其特征是有能形成阳离子的基团,且其能通过人或动物体组织以这样一种低速度降解,致使在所述的最里面壳暴露之后,被所述涂层包围的芯与细胞表面结合并使所述芯掺入细胞内部;

其外壳是由具有中性和/或阴离子基团组成,从外面,使纳米级颗粒呈中性或带负电荷的,并且可通过人或动物体组织降解以高于最里面壳的速度暴露下面的壳,但是其速度仍然是低的,足以保证所述纳米级颗粒充分地分布在体组织内,同时点状渗入体组织。

根据本发明的上述的第二种应用,其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 1-40nm。

根据本发明的上述的第二种应用,其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 3-30nm。

根据本发明的第三种应用,还提供纳米级颗粒在制造热切除用的磁流体中的应用;所述的纳米级颗粒,具有含氧化铁的芯和包围所述芯的至少两层壳;其中

邻接芯的最里面壳是涂层,其特征是有能形成阳离子的基团,且其能通过人或动物体组织以这样一种低速度降解,致使在所述的最里面壳暴露之后,被所述涂层包围的芯与细胞表面结合并使所述芯掺入细胞内部;

- 其外壳是由具有中性和/或阴离子基团组成,从外面,使纳米级颗粒呈
- 5 中性或带负电荷的,并且可通过人或动物体组织降解以高于最里面壳的速度暴露下面的壳,但是其速度仍然是低的,足以保证所述纳米级颗粒充分地分布在体组织内,同时点状渗入体组织。

根据本发明的上述的第三种应用,其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 1-40nm。

- 10 根据本发明的上述的第三种应用,其中所述的纳米级颗粒芯的平均粒径为 3-30nm。

- 根据本发明,还提供了一种均匀分布和/或局部性/区域性地提高纳米级颗粒或偶合到所述纳米级颗粒的物质的浓度和/或减少在生物组织中洗出的纳米级颗粒或偶合到所述纳米级颗粒的物质的方法,其中所述纳米级
- 15 颗粒是上述的本发明的颗粒和所述颗粒被暴露于交流磁场一次或数次。

根据本发明的上述方法,其中所述偶联到纳米级颗粒的物质选自化疗剂和同位素。