

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 3 月 31 日 (31.03.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/061981 A1

(51) 国际专利分类号:
C01G 31/00 (2006.01) *C01G 39/06* (2006.01)
C01G 23/00 (2006.01) *A61K 41/00* (2020.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/120747

(22) 国际申请日: 2020 年 10 月 14 日 (14.10.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011026526.9 2020 年 9 月 25 日 (25.09.2020) CN

(71) 申请人: 苏州大学(SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/
CN]; 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路
199 号, Jiangsu 215000 (CN)。

(72) 发明人: 程亮(CHENG, Liang); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。
刘庄(LIU, Zhuang); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。 雷华俐(LEI, Huali); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 苏州市中南伟业知识产权代理
事务所(普通合伙)(CENTRAL SOUTH WELL
INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE); 中国江
苏省苏州市吴中区石湖西路 188 号吴
中万达广场 A 座苏州大学国家科技园
2303, Jiangsu 215000 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

(54) Title: DOPED METAL SULFIDE AND PREPARATION AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 掺杂型金属硫化物及其制备和应用

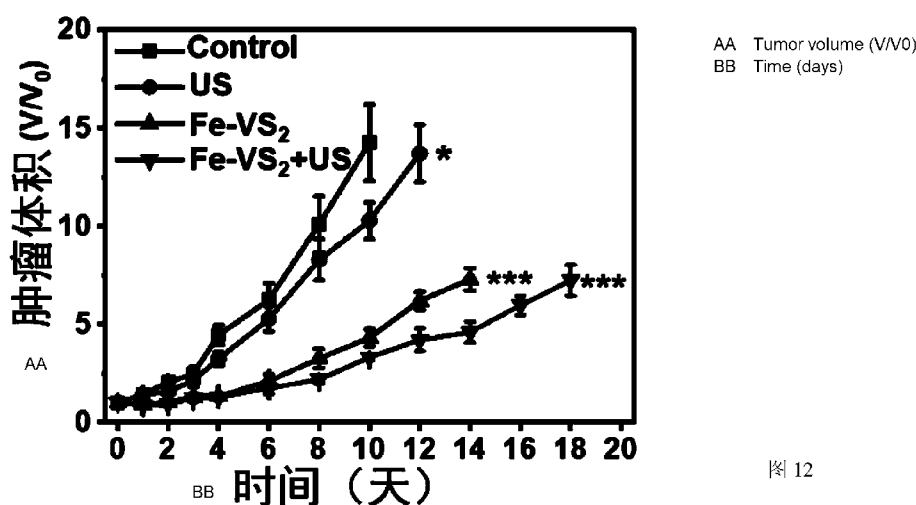


图 12

(57) Abstract: The present invention relates to a doped metal sulfide and preparation and application thereof. The method for preparing the doped metal sulfide of the present invention comprises the following steps: in a protective atmosphere, uniformly mixing a doping metal source and a doped metal source in the oil phase at 100-160° C, then reacting the resultant mixture with a sulfur source, the reaction temperature being 240 - 320 ° C, and obtaining, after the reaction is complete, the doped metal sulfide; also disclosed by the present invention is an application of the described doped metal sulfide in the preparation of an acoustic sensitizer. The doped metal sulfide of the present invention can be used to prepare an acoustic sensitizer, has a favorable killing effect on tumors, and also has good biosafety and biodegradability.

(57) 摘要: 本发明涉及一种掺杂型金属硫化物及其制备和应用。本发明的掺杂型金属硫化物的制备方法, 包括以下步骤: 在保护气氛下, 将掺杂金属源与被掺杂金属源在油相中于 100~160℃ 下混合均匀, 然后将得到的混合物与硫源反应, 反应温度为 240~320℃, 反应完全后得到所述掺杂型金属硫化物; 本发明还公开了上述掺杂型金属硫化物在制备声敏剂中的应用。本发明的掺杂型金属硫化物可用于制备声敏剂, 其既可以对肿瘤具有良好杀伤作用, 同时又具有良好的生物安全性及生物可降解性。

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

掺杂型金属硫化物及其制备和应用

技术领域

本发明涉及功能纳米材料及肿瘤治疗制剂领域，尤其涉及一种掺杂型金属硫化物及其制备和应用。

背景技术

癌症是 21 世纪威胁人类健康的主要疾病之一。目前主流的治疗方法，包括手术、化疗、放疗，都存在不同程度的副作用，对转移灶的治疗也存在很大局限性，严重影响了患者的生活质量。

声动力疗法（Sonodynamic therapy, SDT）是一种新型的高渗透性肿瘤治疗方法，其主要的杀伤机制是声敏剂在超声作用下产生的活性氧（ROS）和超声辐照产生的空化效应。ROS 包括羟基自由基（ $\cdot\text{OH}$ ）、单线态氧（ $^1\text{O}_2$ ）等，可引起细胞内线粒体膜电位降低、DNA 断裂、细胞骨架收缩、染色质浓缩等一系列生化反应，导致肿瘤细胞凋亡。

现有的声敏剂主要包括卟啉及其衍生物等有机声敏剂和以二氧化钛（ TiO_2 ）为代表的无机声敏剂。然而，有机声敏剂不易溶于水，且具有一定的光毒性，而无机声敏剂由于声动力学效率低，并且长期在体内滞留，具有较大的潜在毒性。因此，开发一种安全、高效的肿瘤声敏制剂，是声动力治疗癌症过程中需要解决的关键问题。

发明内容

为解决上述技术问题，本发明的目的是提供一种掺杂型金属硫化物及其制备和应用，本发明的掺杂型金属硫化物可用于制备声敏剂，其既可以对肿瘤具有良好杀伤作用，同时又具有良好的生物安全性及生物可降解性。

本发明的第一个目的是提供一种掺杂型金属硫化物的制备方法，包括以下步骤：

在保护气氛下，将掺杂金属源与被掺杂金属源在油相中于 100~160℃ 下混合均匀，然后将得到的混合物与硫源反应，反应温度为 240~320℃，反应完全后得到所述掺杂型金属硫化物；

其中，所述掺杂金属源为铁盐、锰盐和铜盐中的一种或几种；

所述被掺杂金属源为钒盐、钛盐和钼盐中的一种或几种。

优选地，掺杂金属源为铁盐，被掺杂金属源为钒盐，所制备的掺杂型金属硫化物为

Fe-VS₂, VS₂ 作为一种半导体材料, 通过掺杂与其原子半径和电负性均相近的元素, 可以降低其在外界能量激发下的带隙, 进而提高其声动力学效应。本发明的 Fe-VS₂ 的带隙约为 2.33 eV, 而 VS₂ 的带隙约为 2.48 eV。

此外, 掺杂元素 Fe 不仅可以提高声动力学效应, 同时还具有一些治疗效果, 如参与芬顿反应, 将肿瘤细胞中高浓度过氧化氢 (H₂O₂) 转化为羟基自由基, 进而达到杀伤肿瘤细胞的作用。

进一步地, 掺杂金属源中的金属与被掺杂金属源中的金属的摩尔比为 1: (4~10)。

进一步地, 铁盐选自三氯化铁、乙酰丙酮铁和乙酰丙酮亚铁中的一种或几种。优选地, 铁盐为三氯化铁。

进一步地, 钒盐选自氯化钒 (VCl₄) 和/或乙酰丙酮钒。优选地, 钒盐为氯化钒。

进一步地, 所述硫源选自硫单质和/或硫代乙酰胺。优选地, 硫源为硫单质。

进一步地, 硫源与被掺杂金属源中的金属的摩尔比为 (2~5): 1。

进一步地, 所述油相包括油胺和十八烯。

进一步地, 所述油胺和十八烯的的摩尔比为 1: (0.5~1.5)。

进一步地, 与硫源反应的反应温度为 300~320℃, 反应时间为 0.5~2h。

进一步地, 保护气氛为氮气等惰性气体氛围。

进一步地, 反应完全后还包括向产物中加入乙醇, 离心取沉淀并进行洗涤的步骤。

优选地, 掺杂型金属硫化物的制备方法, 包括以下步骤:

A) 将掺杂金属源、油胺和十八烯混合均匀, 加热至 120~160℃;

B) 保持温度在 120~160℃, 加入被掺杂金属源, 反应得到初级反应物;

C) 加热至 240~320℃, 加入硫源, 反应后得到掺杂型金属硫化物。在以上温度下, 硫源可直接与金属发生反应。

本发明的第二个目的是提供一种上述制备方法所制备的掺杂型金属硫化物, 所述掺杂型金属硫化物的粒径为 80~150 纳米。

优选地, 本发明的掺杂型金属硫化物为 Fe 掺杂的 VS₂ (Fe-VS₂)。

本发明的第三个目的是公开上述掺杂型金属硫化物在制备声敏剂中的应用。

进一步地, 掺杂型金属硫化物连接有两亲性高分子, 所述两亲性高分子的亲水链段的分子量为 2kDa-5kDa。由于掺杂型金属硫化物表面为疏水性, 在实际应用时, 两亲性高分子的疏水端与金属硫化物表面的疏水端通过静电相互作用, 亲水端包裹在两亲性高分子的疏水端与金属硫化物的外部。这样既可以提高掺杂型金属硫化物的水溶性, 又可以提高其生物相容性。

进一步地，两亲性高分子的疏水链段为 C₁₈-PMH。亲水端为聚乙二醇（PEG）。

优选地，两亲性高分子为 C₁₈-PMH-PEG，其合成方法参考文献“Wang, C. , Cheng, L. ,& Liu, Z. . (2011). Drug delivery with upconversion nanoparticles for multi-functional targeted cancer cell imaging and therapy. *Biomaterials*, 32(4), 1110-1120”。

进一步地，声敏剂用于肿瘤的声动力治疗。

进一步地，声动力治疗的超声功率为 2~10 W/cm²，频率为 10~50 kHz，作用时间为 1~30 min。实际应用中用超声探头作为触发器用于超声辐照的声源。

进一步地，肿瘤包括乳腺癌、结肠癌、膀胱癌等。

在外界能量激发下，如超声条件下，价带（VB）中的电子被激发到导带（CB）中，在价带上形成空穴。为了成为自由电子或空穴，束缚电子必须获得足够的能量从价带过渡到导带。这个能量的最小值是带隙。带隙越小，电子跃迁越容易。本发明的掺杂金属源和被掺杂金属源均为过渡金属元素。被掺杂金属的硫化物为半导体，通过与其原子半径和电负性均相近的元素，通过掺杂与其原子半径和电负性均相近的元素，可以降低其在外界能量激发下的带隙，进而提高其声动力学效应。

含本发明的掺杂型金属硫化物的声敏剂通过静脉注射并到达病灶部位后，通过超声辐照，能够显著抑制肿瘤生长，这种掺杂型金属硫化物声敏剂在癌症的治疗方面展现了巨大的应用价值。

借由上述方案，本发明至少具有以下优点：

- （1）本发明制备的掺杂型金属硫化物具有较低的带隙，具有良好的声动力学效应。
- （2）本发明得到的掺杂型金属硫化物作为声敏剂时，对肿瘤具有良好杀伤作用。
- （3）本发明得到的掺杂型金属硫化物作为声敏剂时，可生物代谢，具有良好的生物安全性。

上述说明仅是本发明技术方案的概述，为了能够更清楚了解本发明的技术手段，并可依照说明书的内容予以实施，以下以本发明的较佳实施例并配合详细附图说明如后。

附图说明

图 1 是实施例一中合成 Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂透射电子显微镜图像；

图 2 是实施例一中合成 Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂 X-射线衍射图谱；

图 3 是实施例一中合成 Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂的元素 TEM-mapping 表征结果；

图 4 是实施例二中用 DPBF 探针检测 Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂在超声辐照下的 ROS 释放；

图 5 是实施例二中用 TMB 探针检测 Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂在超声辐照下的 ROS 释放；

图 6 是实施例三中不同浓度 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂对人脐静脉内皮细胞的杀伤作用；

图 7 是实施例三中不同浓度 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂联合超声辐照对小鼠乳腺癌细胞的杀伤作用；

图 8 是实施例四中静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂后小鼠在不同时间点的磁共振成像图片；

图 9 是实施例四中静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂后小鼠在不同时间点的磁共振信号强度；

图 10 是实施例四中静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂后小鼠在不同时间点的光声成像图片；

图 11 是实施例四中细静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂后小鼠在不同时间点的光声信号强度；

图 12 是实施例五中静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂后小鼠肿瘤生长曲线；

图 13 是实施例五中静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂后小鼠生存曲线；

图 14 是实施例五中静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂 4 天后肿瘤苏木精-伊红染色图像；

图 15 是实施例六中静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂 0.5 天、1 天、7 天和 30 天后小鼠主要脏器中 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂的含量；

图 16 是实施例六中静脉注射 PBS 和静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂 7 天和 30 天后小鼠主要脏器苏木精-伊红染色图像；

图 17 是实施例六中静脉注射 PBS 和静脉注射 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂 7 天和 30 天后小鼠血生化指标和血常规检测数据。

具体实施方式

下面结合实施例，对本发明的具体实施方式作进一步详细描述。以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

实施例一：合成和表征 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂：

通过高温油相法合成 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂，步骤如下：

第一步，将掺杂金属源 $FeCl_3$ 、油胺和十八烯均匀混合（油胺与十八烯的摩尔比为：1:0.5~1.5），在氮气保护下加热反应体系至 $120^{\circ}C$ ；

第二步，保持体系温度在 $120^{\circ}C$ ，向上述混合物中加入被掺杂金属源 VCl_4 ；其中， VCl_4 和 $FeCl_3$ 的摩尔比为 9.5:1；

第三步，继续加热反应体系至 $300^{\circ}C$ ，向上述混合物中加入硫源（溶解于油胺中的单质

硫), 硫源中的 S 与 VCl_4 的摩尔比为 2.5:1, 然后在 320°C 下充分反应 1 小时, 停止加热, 待反应体系温度降至室温;

第四步, 向反应产物中加入无水乙醇, 离心取沉淀, 用环己烷反复多次洗涤, 得到粒径为 80~150 纳米的 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂。

然后对 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂进行表征, 透射电子显微镜图像如图 1 显示, 结果表明, Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂为二维纳米片结构。Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂的 X-射线衍射图谱如图 2, 结果显示 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂存在明显的 VS_2 特征峰。Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂的元素 TEM-mapping 表征结果如图 3 所示, 图 3a 为图 3b-d 的元素合并图, 图 3b、c、d 依次为 Fe 元素、S 元素、V 元素图, 结果表明三种元素均在其中均匀分布, 证明 Fe 成功被掺杂到了 VS_2 当中。

实施例二: Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂修饰及超声辐照下 ROS 释放

将 10 mg 实施例一制备的 Fe 掺杂的 VS_2 超声分散在二氯甲烷中, 加入 20 mg C_{18} -PMH-PEG, 在室温搅拌反应 30 分钟, 除去二氯甲烷后超声分散在水中, 得到 Fe 掺杂的 VS_2 -PEG 水溶液。

用 1,3-联苯基异香豆酮 2,5-二苯基-3,4-苯并呋喃(DPBF)和 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)两种探针检测上述 Fe 掺杂的 VS_2 -PEG 声敏剂在超声辐照下的 ROS 释放, 其中超声辐照条件为 40 kHz, 3 W/cm^2 , 声敏剂的浓度为 $5 \mu\text{g/mL}$ 。结果如图 4 所示, 在超声辐照下, Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂可以产生单线态氧, 使 DPBF 在 416 纳米处的紫外吸收特征峰降低; 如图 5 所示在超声辐照下, Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂可以产生羟基自由基, 使 TMB 在 654 纳米处的紫外吸收特征峰升高。且图 4-5 中, 随着超声辐照时间的延长, DPBF 在 416 纳米处的紫外吸收特征峰越低、TMB 在 654 纳米处的紫外吸收特征峰越高, 说明超声辐照时间越长, 单线态氧和羟基自由基的产量越多。

实施例三: Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂对肿瘤细胞的杀伤:

将实施例二制备的不同浓度的 Fe 掺杂的 VS_2 -PEG 声敏剂与人脐静脉内皮细胞(HUVEC)和小鼠乳腺癌细胞(4T1)孵育 12 小时, 分别记为 HUVEC 组和 Fe- VS_2 组。另外, 部分孵育后小鼠乳腺癌细胞用功率为 4.5 W/cm^2 超声探头辐照 5 分钟, 记为 Fe- VS_2 +US 组。结果如图 6 和 7 所示, 在 $3.13\text{-}100 \mu\text{g/mL}$ 浓度下, Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂对正常细胞(人脐静脉内皮细胞)没有显著的细胞毒性。而对小鼠乳腺癌细胞具有较强的细胞杀伤效果, 且随着 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂的浓度的升高, 对小鼠乳腺癌细胞的杀伤力越大。此外, 从图 7 中可看出, Fe- VS_2 +US 组对小鼠乳腺癌细胞的杀伤力高于不加超声探头辐照的 Fe- VS_2 组。

实施例四：Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂在肿瘤内的滞留成像：

通过静脉注射的方式将实施例二制备的 Fe 掺杂的 VS₂-PEG 声敏剂水溶液注射到皮下乳腺癌模型的小鼠中，将肿瘤部位暴露于超声辐照，测试其磁共振信号，其中声敏剂浓度为 1mg/mL，注射剂量为 150 μ L，磁共振条件为 TR（重复时间）3000ms，TE（回波时间）82ms。如图 8 和 9 所示在注射前（图 8a，图 9 中 Pre）、后（图 8b，图 9 中 post（i.v.））小鼠肿瘤部位可以观察到明显的磁共振信号；在不同时间点，光声成像如图 10 和 11，图 10a、b、c、d 分别为磁共振测试第 0h、2h、12h、24h 的结果，结果显示 Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂可以很快富集到肿瘤部位。

实施例五：Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂对肿瘤的声动力治疗

设置四组实验组，分别为对照组（Control 组）、US 组、Fe-VS₂ 组和 Fe-VS₂+US 组。其中，对照组通过静脉注射的方式将 PBS 注射到皮下乳腺癌模型的小鼠中。Fe-VS₂ 组和 Fe-VS₂+US 组是将实施例二制备的 Fe 掺杂的 VS₂-PEG 声敏剂水溶液，其中声敏剂浓度为 1mg/mL，注射剂量为 150 μ L，Fe-VS₂+US 组另外在 40 kHz，6.5 W/cm² 条件下进行辐照 10 分钟。US 组也在相同的条件下进行辐照 10 分钟。

在不同时间点使用游标卡尺测量不同实验组小鼠的肿瘤体积。小鼠肿瘤的生长曲线如图 12 显示，相对于 Control 组，只进行超声辐照（US 组）对肿瘤没有明显的抑制作用；Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂处理（Fe-VS₂ 组）对肿瘤生长有一定的抑制作用；Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂结合超声辐照处理（Fe-VS₂+US 组）对中的生长有明显的抑制作用。小鼠生存曲线如图 13 显示，Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂结合超声辐照（Fe-VS₂+US 组）可以大幅延长小鼠的生存期。在小鼠治疗 4 天后的肿瘤进行 HE 染色如图 12 示，图 12a、b、c、d 依次为 Control 组、US 组、Fe-VS₂ 组和 Fe-VS₂+US 组的试验结果，结果表明，Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂结合超声辐照处理后小鼠的肿瘤细胞核固缩，表明癌细胞凋亡。

实施例六：Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂的生物相容性及降解性能评价

通过静脉注射的方式将 PBS 和实施例二制备的 Fe 掺杂的 VS₂-PEG 声敏剂注射到健康小鼠体内，其中声敏剂浓度为 1mg/mL，注射剂量为 200 μ L。注射 PBS 的小鼠记为对照组（Control 组）。注射后 0.5 天、1 天、7 天和 30 天随机处死小鼠，解剖后取出心脏组织、肝脏组织、脾脏组织、肺组织和肾脏组织，并各分为两份，将一份的器官固定在 4% 甲醛溶液（福尔马林）中，嵌入石蜡，按常规程序进行进一步 H&E 染色，评定 Fe 掺杂的 VS₂ 声敏剂注射后的安全

性。将各器官和组织的另一份，在王水中溶解，然后测定各器官中钒元素的含量。同时采集血样进行血生化和血常规检测。钒元素在小鼠不同器官中的含量测试结果表明，随着时间的增加，小鼠各器官和组织中的钒元素含量明显下降，表明 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂会逐渐从小鼠机体中代谢出去（图 15）。同时，对主要器官的组织学检查进一步证实，Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂注射后对小鼠无明显副作用（图 16），图 16 a1-a5 中 0 天的结果为对照组的结果。与对照组相比，Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂注射后小鼠的血生化指标和血液学检测数据均为正常（图 17）。以上结果均证明了 Fe 掺杂的 VS_2 声敏剂的生物安全性和生物可降解性。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，并不用于限制本发明，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明技术原理的前提下，还可以做出若干改进和变型，这些改进和变型也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1、一种掺杂型金属硫化物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

在保护气氛下，将掺杂金属源与被掺杂金属源在油相中于 100~160℃下混合均匀，然后将得到的混合物与硫源反应，反应温度为 240~320℃，反应完全后得到所述掺杂型金属硫化物；

其中，所述掺杂金属源为铁盐、锰盐和铜盐中的一种或几种；

所述被掺杂金属源为钒盐、钛盐和钼盐中的一种或几种。

2、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于：掺杂金属源中的金属与被掺杂金属源中的金属的摩尔比为 1：(4~10)。

3、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于：所述硫源选自硫单质和/或硫代乙酰胺。

4、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于：所述油相包括油胺和十八烯。

5、根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于：所述油胺和十八烯的的摩尔比为 1：(0.5~1.5)。

6、一种权利要求 1-5 中任一项所述的制备方法所制备的掺杂型金属硫化物，所述掺杂型金属硫化物的粒径为 80~150 纳米。

7、权利要求 6 所述的掺杂型金属硫化物在制备声敏剂中的应用。

8、根据权利要求 7 所述的应用，其特征在于：所述掺杂型金属硫化物连接有两亲性高分子，所述两亲性高分子的亲水链段的分子量为 2kDa-5kDa。

9、根据权利要求 7 所述的应用，其特征在于：所述声敏剂用于肿瘤的声动力治疗。

10、根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于：声动力治疗的超声功率为 2~10 W/cm²，频率为 10~50 kHz，作用时间为 1~30 min。

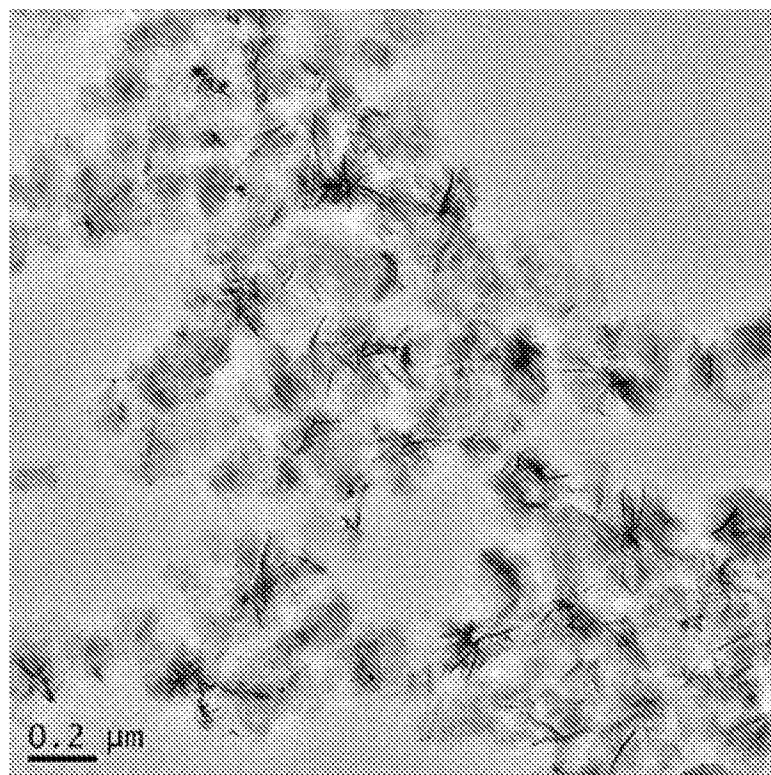


图 1

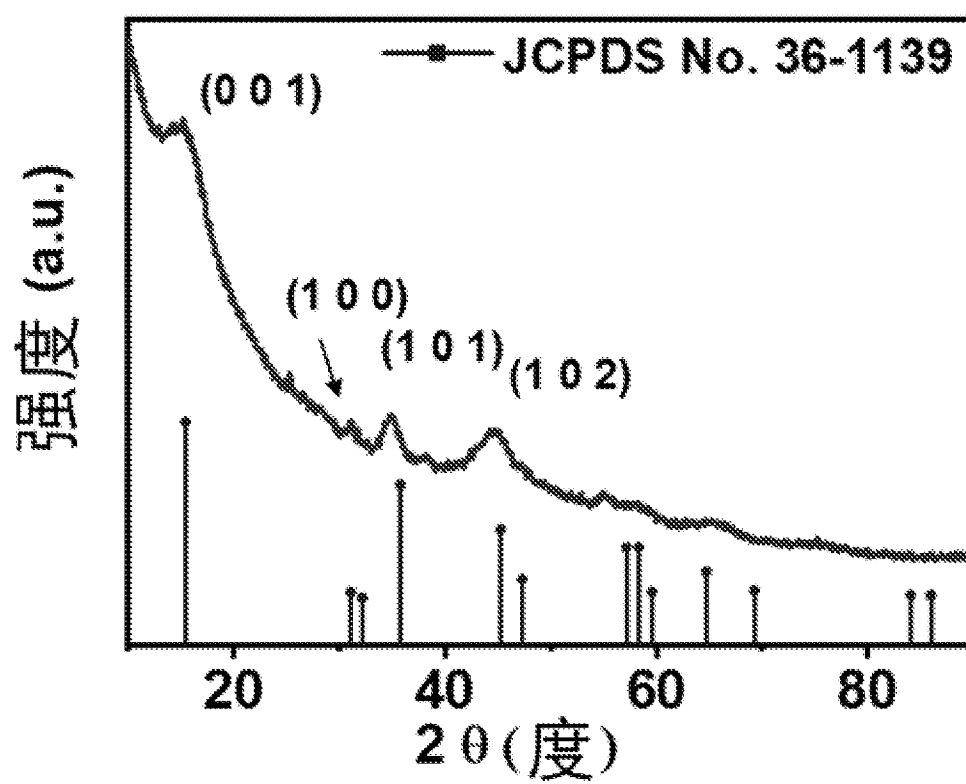


图 2

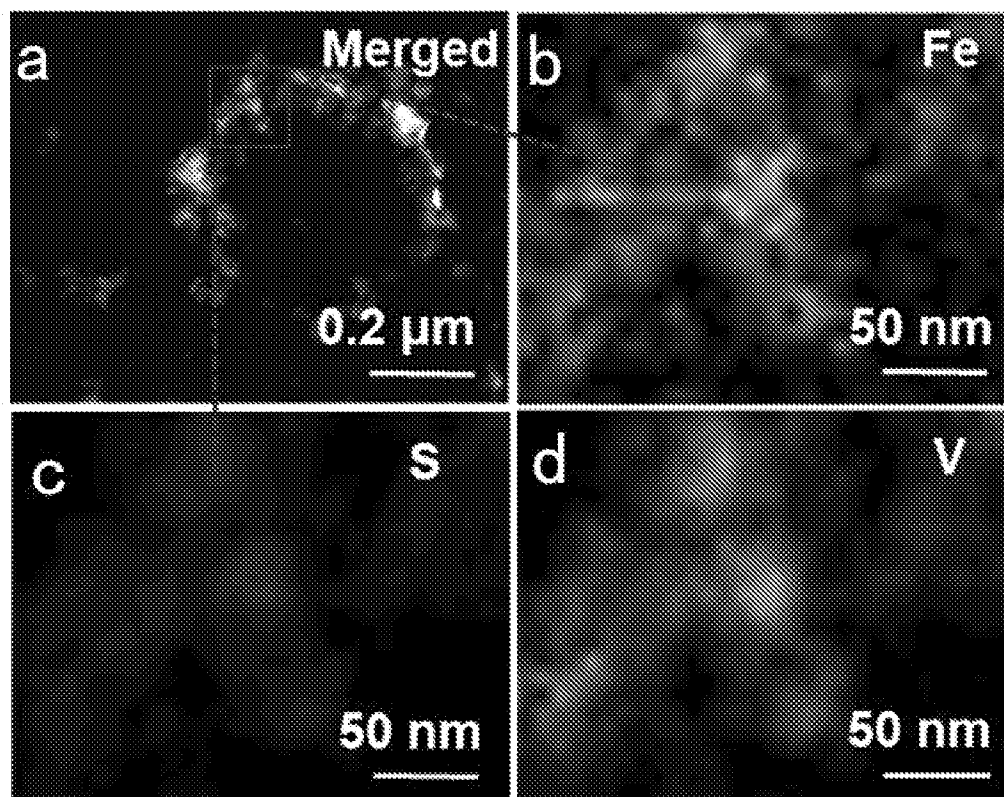


图 3

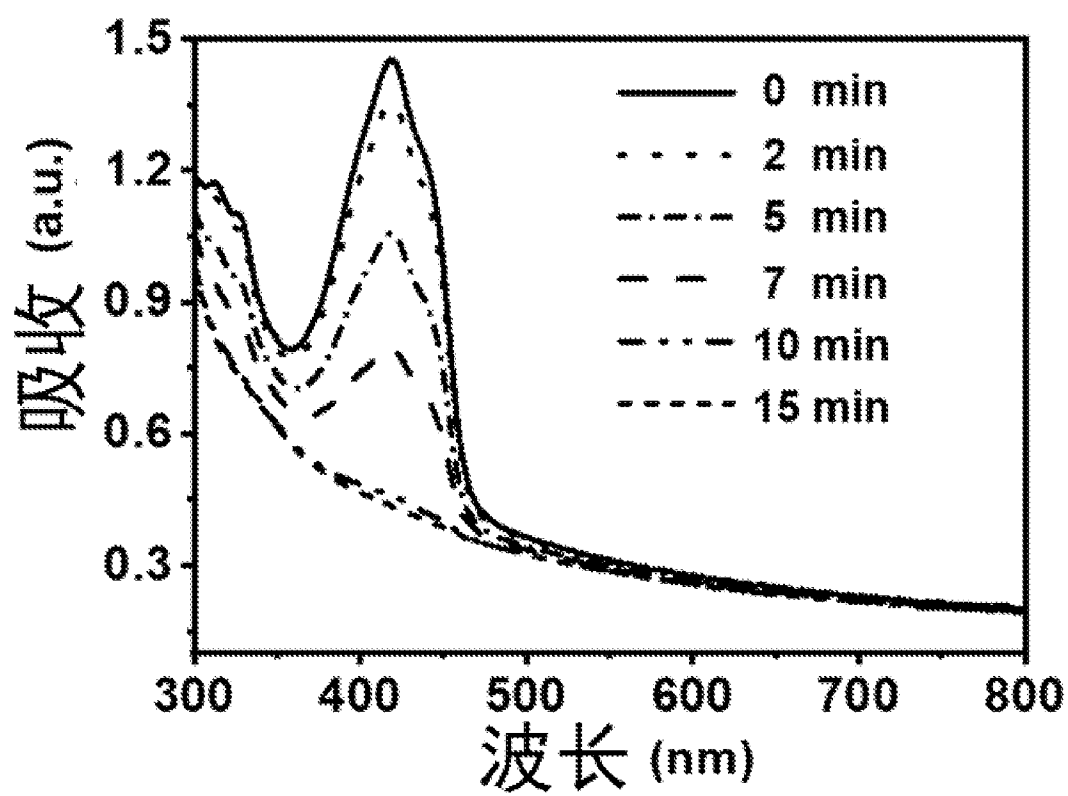


图 4

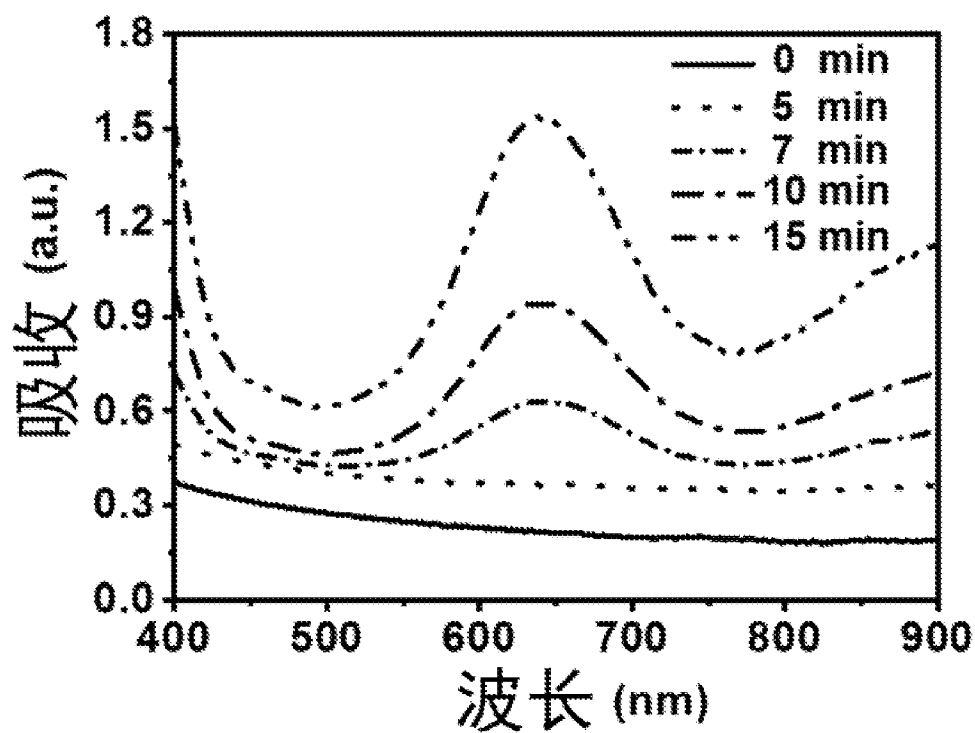


图 5

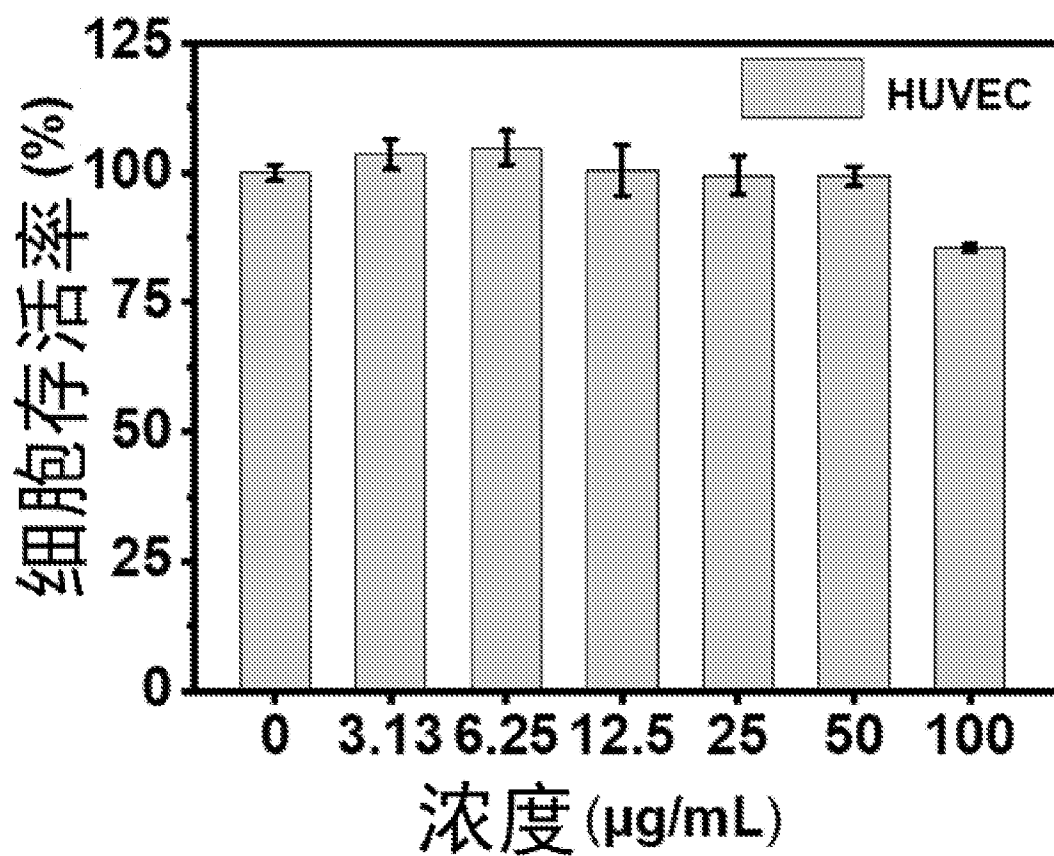


图 6

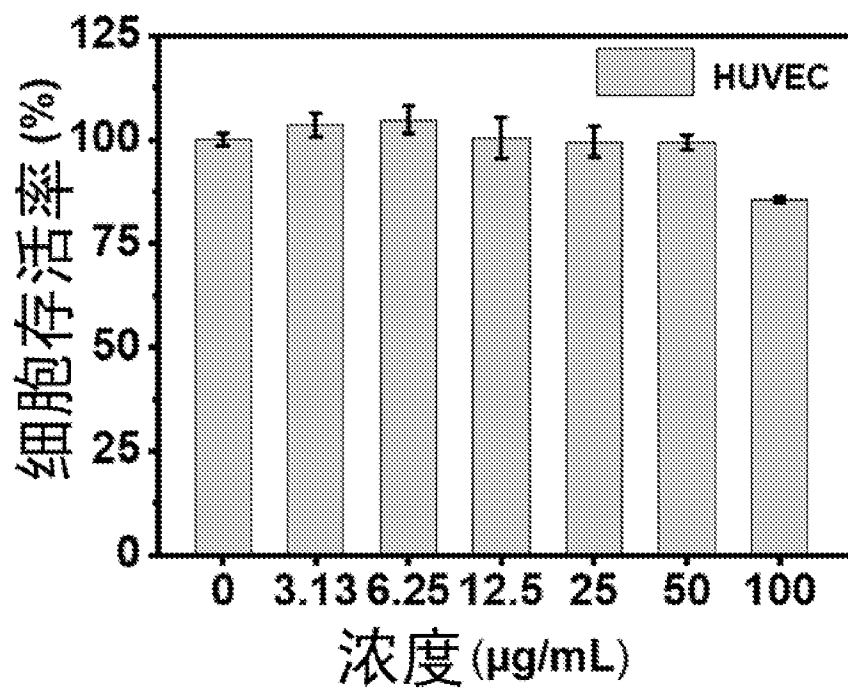


图 7

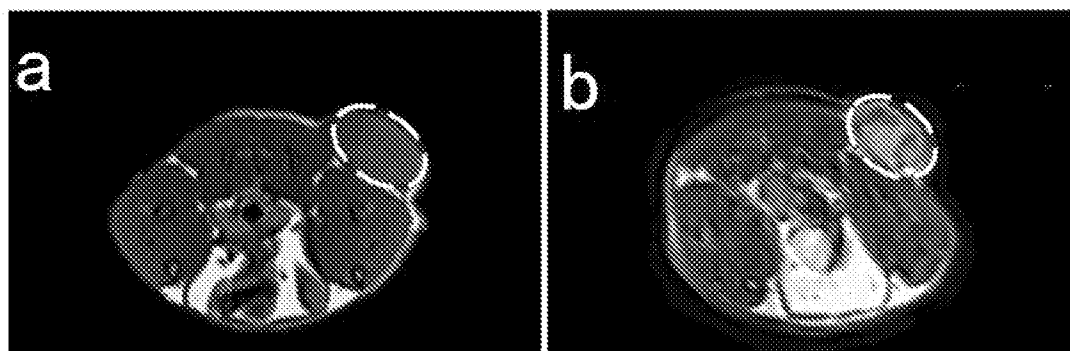


图 8

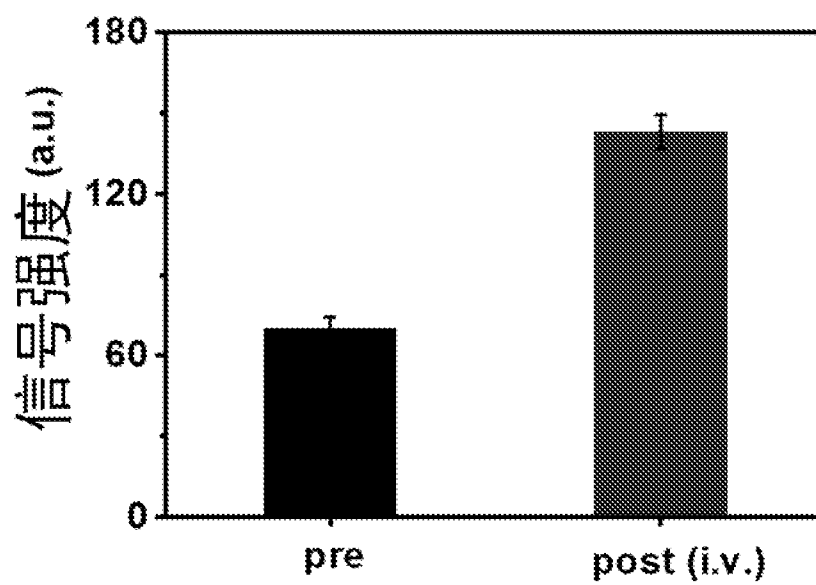


图 9

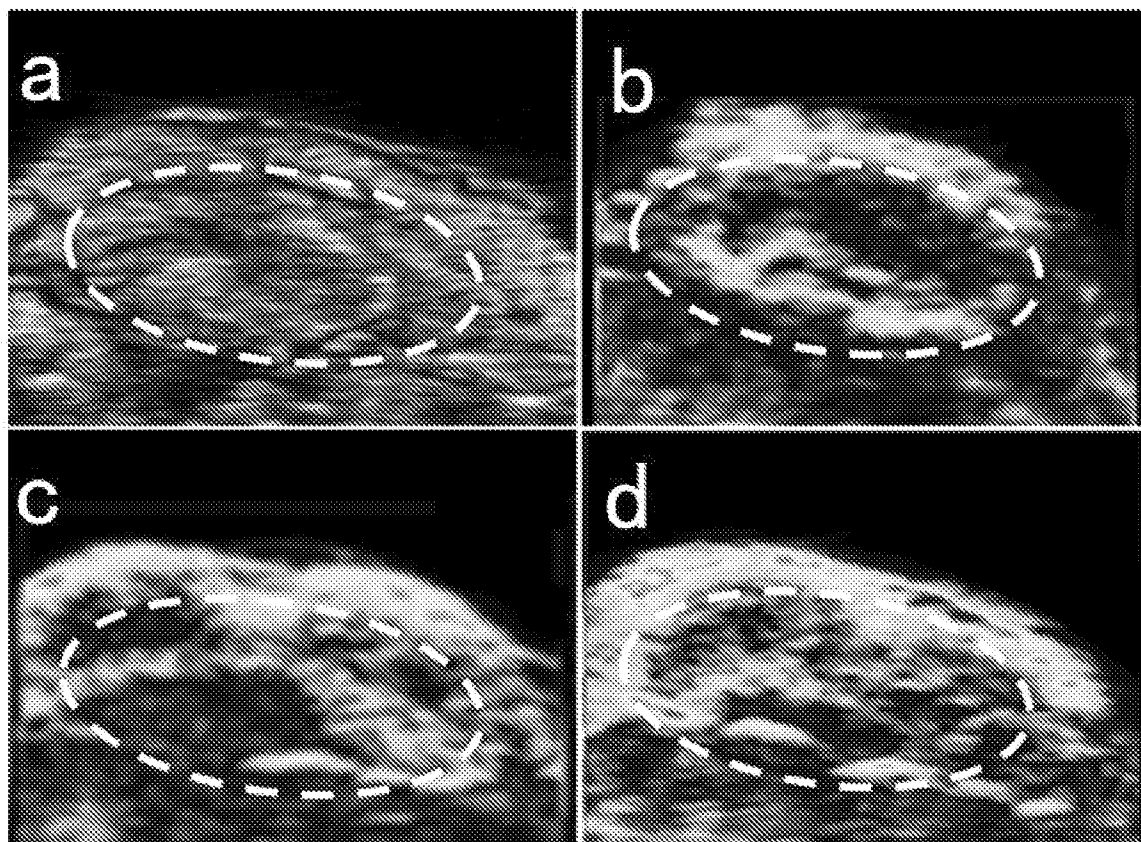


图 10

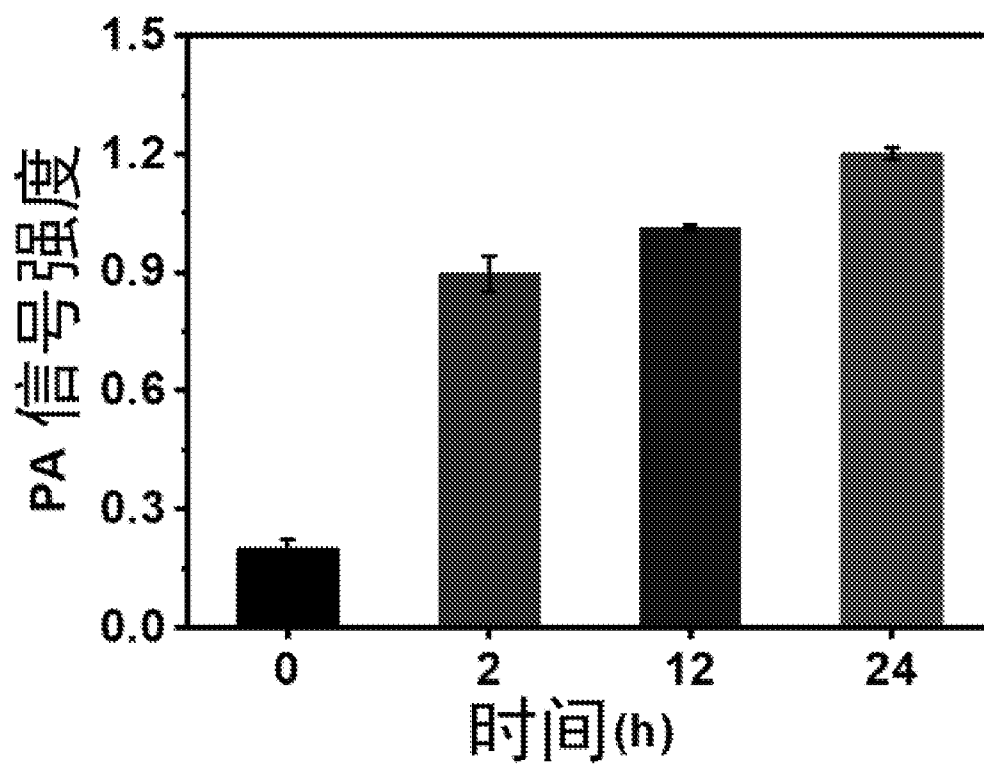


图 11

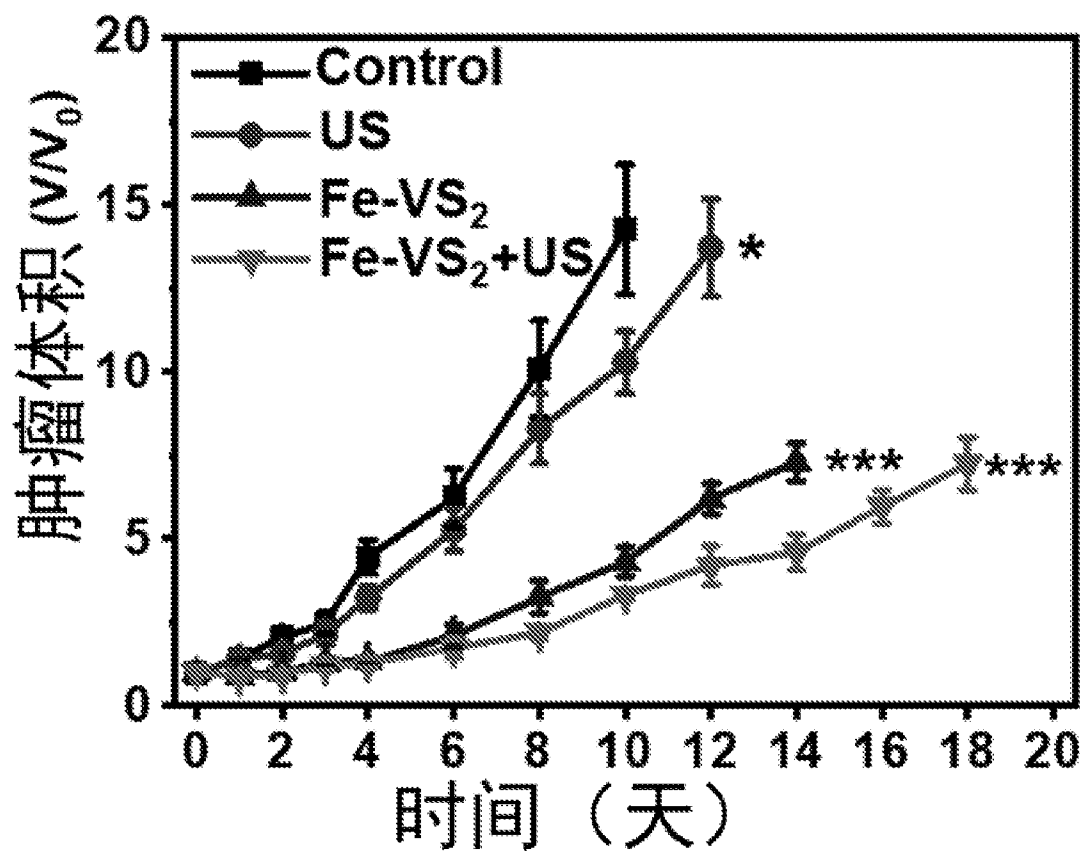


图 12

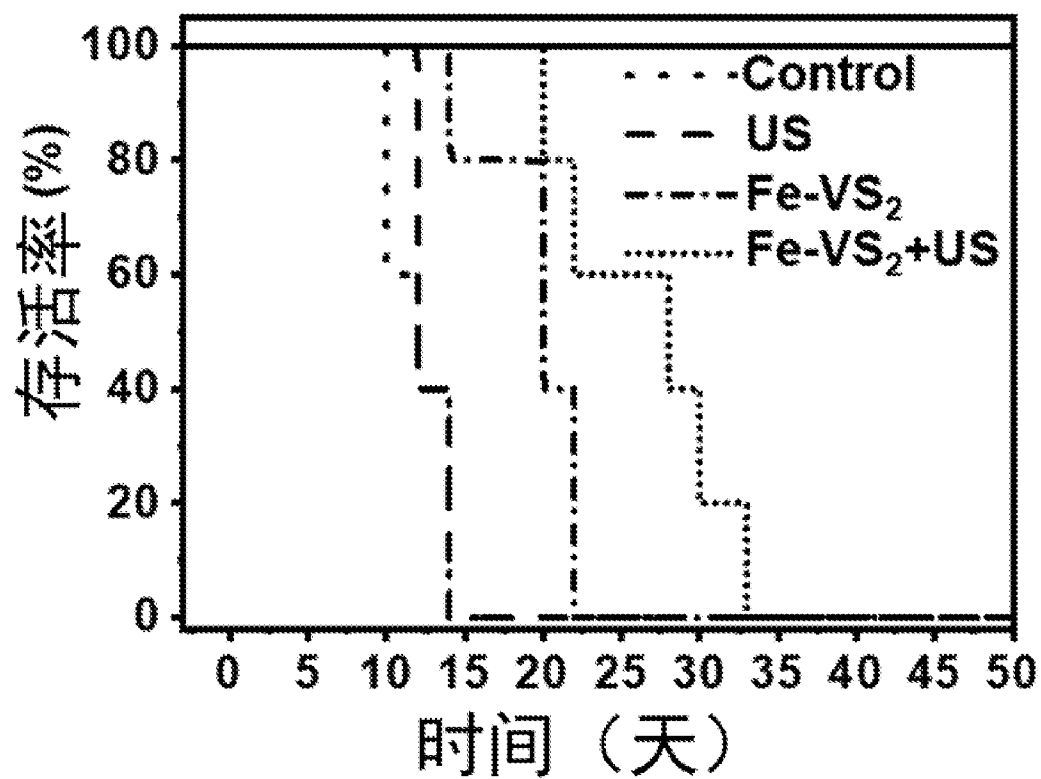


图 13

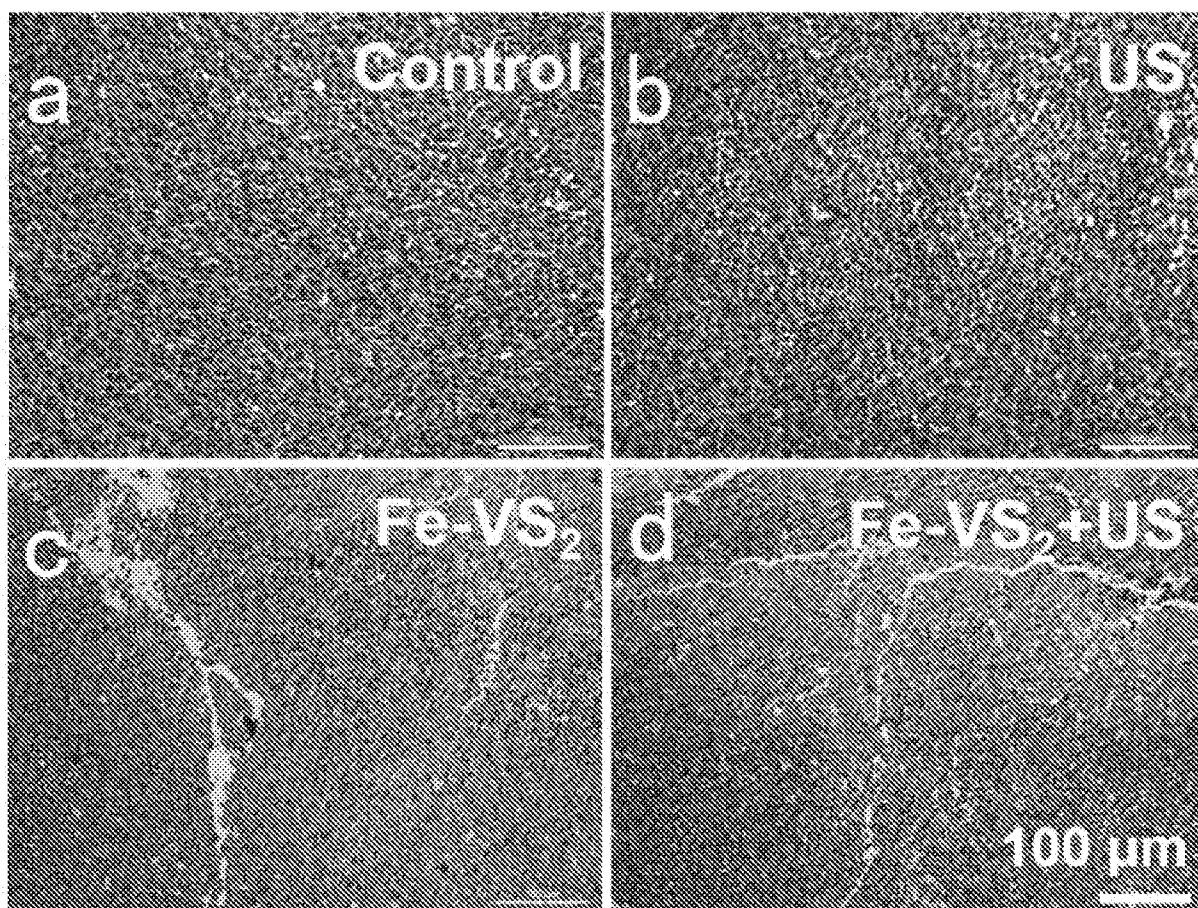


图 14

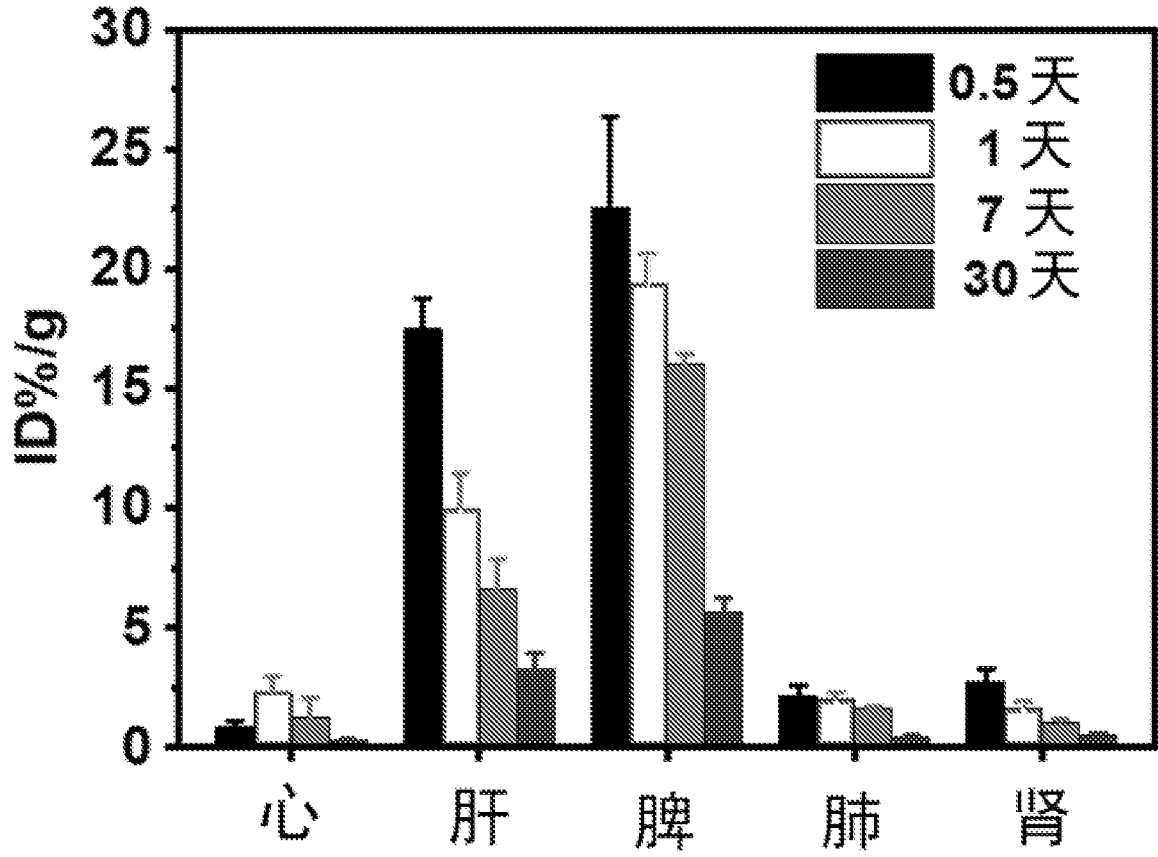


图 15

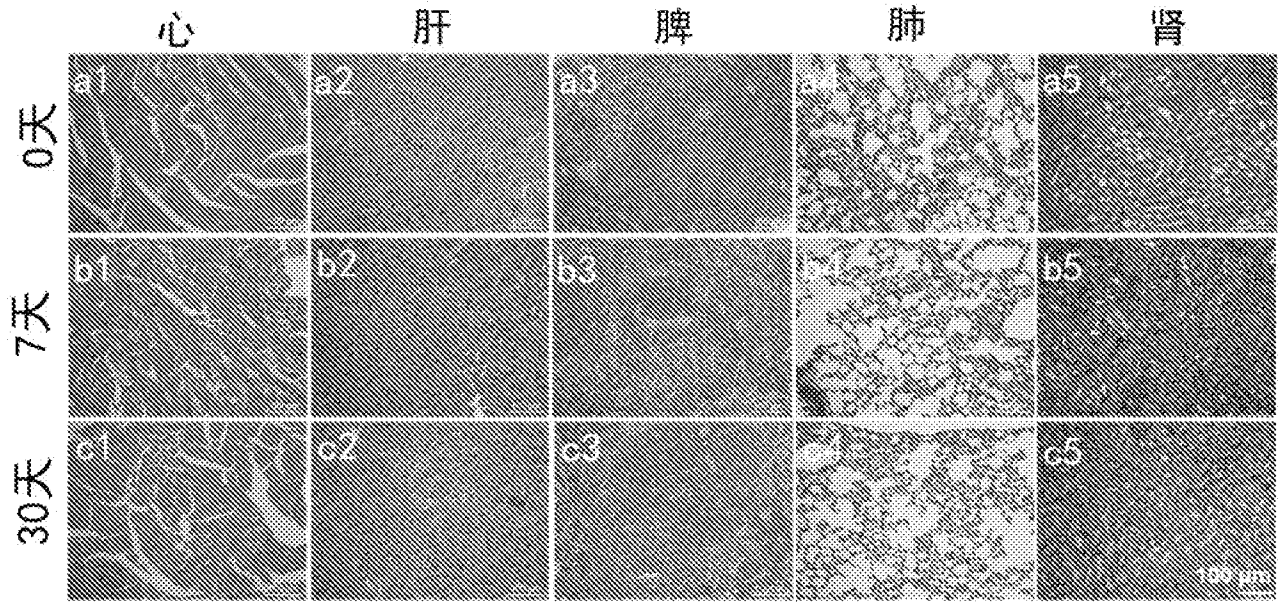


图 16

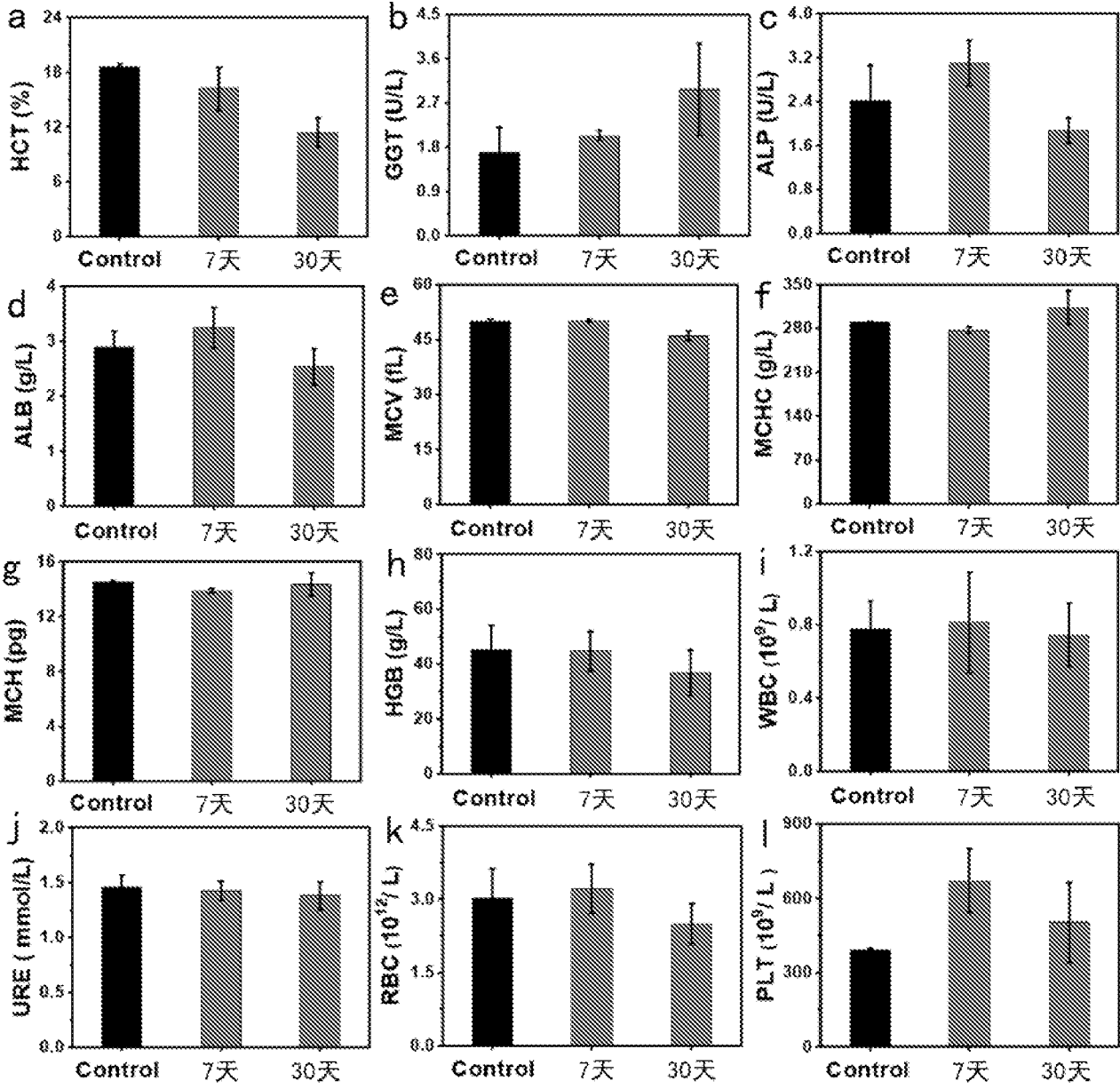


图 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/120747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C01G 31/00(2006.01)i; C01G 23/00(2006.01)i; C01G 39/06(2006.01)i; A61K 41/00(2020.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C01G,A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI, Web of science, 苏州大学, 程亮, 刘庄, 雷华俐, 硫化钒, 硫化钛, 硫化钼, 金属硫化物, 掺杂, 油胺, 十八烯, 声敏剂, VS2, TiS2, MoS2, vanadium disulfide, titanium disulfide, molybdenum disulfide, metal sulfide, doped, oleylamine, octadecene, sonosensitizer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Liang Cheng et al. "Bottom-Up Synthesis of Metal-Ion-Doped WS ₂ Nanoflakes for Cancer Theranostics" <i>《ASC Nano》</i> , Vol. 11, No. 11, 07 October 2015 (2015-10-07), page 11091 paragraphs 1-4, page 11092 paragraph 2, page 11098 last paragraph, page 11099 paragraphs 1-3	1-6
Y	Liang Cheng et al. "Bottom-Up Synthesis of Metal-Ion-Doped WS ₂ Nanoflakes for Cancer Theranostics" <i>《ASC Nano》</i> , Vol. 11, No. 11, 07 October 2015 (2015-10-07), page 11091 paragraphs 1-4, page 11092 paragraph 2, page 11098 last paragraph, page 11099 paragraphs 1-3	7-10
Y	Xianwen Wang et al. "Multifunctional two-dimensional nanocomposites for photothermal-based combined cancer therapy" <i>Nanoscale</i> , Vol. 11, No. 34, 03 July 2019 (2019-07-03), page 15687 paragraphs 3-7, page 15695 paragraph 2, page 15696 paragraph 1, page 15697 paragraph 1	7-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 2021

Date of mailing of the international search report

24 June 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/120747

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Yuyan Chen et al. "Degradable Vanadium Disulfide Nanostructures with Unique Optical" <i>Angew. Chem.</i> , Vol. 129, No. 42, 16 August 2017 (2017-08-16), pp. 13171-13176	1-10
A	CN 102134093 A (DONGHUA UNIVERSITY) 27 July 2011 (2011-07-27) entire document	1-10
A	CN 109876160 A (NANFANG HOSPITAL OF SOUTHERN MEDICAL UNIVERSITY) 14 June 2019 (2019-06-14) entire document	1-10
A	CN 106430283 A (YANTAI SMITHDE ELECTROMECHANICAL EQUIPMENT) 22 February 2017 (2017-02-22) entire document	1-10
A	CN 103991900 A (NANJING UNIVERSITY OF SCIENCE & TECHNOLOGY) 20 August 2014 (2014-08-20) entire document	1-10
A	CN 108529678 A (TCL GROUP CO., LTD.) 14 September 2018 (2018-09-14) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/120747

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102134093	A	27 July 2011	None			
CN	109876160	A	14 June 2019	None			
CN	106430283	A	22 February 2017	None			
CN	103991900	A	20 August 2014	CN	103991900	B	04 November 2015
CN	108529678	A	14 September 2018	CN	108529678	B	23 June 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/120747

A. 主题的分类

C01G 31/00(2006.01)i; C01G 23/00(2006.01)i; C01G 39/06(2006.01)i; A61K 41/00(2020.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C01G, A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI, Web of science, 苏州大学, 程亮, 刘庄, 雷华俐, 硫化钨, 硫化钛, 硫化钼, 金属硫化物, 掺杂, 油胺, 十八烯, 声敏剂, VS₂, TiS₂, MoS₂, vanadium disulfide, titanium disulfide, molybdenum disulfide, metal sulfide, doped, oleylamine, octadecene, sonosensitizer

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	Liang Cheng等. "Bottom-Up Synthesis of Metal-Ion-Doped WS ₂ Nanoflakes for Cancer Theranostics" 《ASC Nano》, 第11卷, 第11期, 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07), 第11091页第1-4段, 第11092页第2段, 第11098页倒数第1段, 第11099页第1-3段	1-6
Y	Liang Cheng等. "Bottom-Up Synthesis of Metal-Ion-Doped WS ₂ Nanoflakes for Cancer Theranostics" 《ASC Nano》, 第11卷, 第11期, 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07), 第11091页第1-4段, 第11092页第2段, 第11098页倒数第1段, 第11099页第1-3段	7-10
Y	Xianwen Wang等. "Multifunctional two-dimensional nanocomposites for photo-thermal-based combined cancer therapy" 《Nanoscale》, 第11卷, 第34期, 2019年 7月 3日 (2019 - 07 - 03), 第15687页第3-7段, 第15695页第2段, 第15696页第1段, 第15697页第1段	7-10
A	Yuyan Chen等. "Degradable Vanadium Disulfide Nanostructures with Unique Optical" 《Angew. Chem.》, 第129卷, 第42期, 2017年 8月 16日 (2017 - 08 - 16), 第13171-13176页	1-10

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2021年 3月 30日

国际检索报告邮寄日期

2021年 6月 24日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

费良浩

电话号码 86-(20)-28950861

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 102134093 A (东华大学) 2011年 7月 27日 (2011 - 07 - 27) 全文	1-10
A	CN 109876160 A (南方医科大学南方医院) 2019年 6月 14日 (2019 - 06 - 14) 全文	1-10
A	CN 106430283 A (烟台史密得机电设备制造有限公司) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 全文	1-10
A	CN 103991900 A (南京理工大学) 2014年 8月 20日 (2014 - 08 - 20) 全文	1-10
A	CN 108529678 A (TCL集团股份有限公司) 2018年 9月 14日 (2018 - 09 - 14) 全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/120747

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102134093	A	2011年 7月 27日	无			
CN	109876160	A	2019年 6月 14日	无			
CN	106430283	A	2017年 2月 22日	无			
CN	103991900	A	2014年 8月 20日	CN	103991900	B	2015年 11月 4日
CN	108529678	A	2018年 9月 14日	CN	108529678	B	2020年 6月 23日