

(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
2006 年 5 月 18 日 (18.05.2006)



(10) 国际公布号
WO 2006/050649 A1

- (51) 国际专利分类号⁷: **A61K 31/401**, 47/02, A61P 9/04, 9/12
- (21) 国际申请号: PCT/CN2005/001463
- (22) 国际申请日: 2005 年 9 月 12 日 (12.09.2005)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200410090817.9
2004 年 11 月 15 日 (15.11.2004) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 北京化工大学 (BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路 15 号, Beijing 100029 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 段雪 (DUAN, Xue) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路 15 号, Beijing 100029 (CN)。张慧 (ZHANG, Hui) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路 15 号, Beijing 100029 (CN)。孙辉 (SUN, Hui) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路 15 号, Beijing 100029 (CN)。
- (74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100032 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告。
- 所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT 公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: MAGNETIC TARGETING AND SLOW-RELEASING CAPTOPRIL AND PREPARING METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 一种磁性靶向缓释型卡托普利及其制备方法

(57) Abstract: A magnetic targeting and slow-releasing captopril and its preparation method. Cpl-LDHs/MP is obtained by the process of self-assembling treatment using spinel Ferrite and Fe_3O_4 as crystal seeds, anionic layer material layered double hydroxides (LDHs) as main body, and captopril (Cpl) as intercalation guest. The magnetic targeting and slow-release captopril is shell-nucleus structure, i.e. magnetic nanoparticles coated by Cpl-LDHs as layer shape materials, which the specific saturation magnetization is 1.0-6.0 emu/g, and the particles size distribution remains 20-200 nm. The mass percentage content of captopril in said magnetic targeting and slow-releasing agent is 10-50%. And its release continuous effective period can be up to 0.4-13 hours.

(57) 摘要: 本发明涉及一种磁性靶向缓释型卡托普利及其制备方法。本发明以尖晶石型铁氧体及四氧化三铁为磁性物种, 阴离子层状材料 LDHs 为主体, 卡托普利为插层客体, 通过自组装实现了 Cpl-LDHs/MP 的结构设计。该磁性卡托普利缓释剂为壳核型结构, 即在磁性纳米颗粒外包覆层状材料 Cpl-LDHs, 比饱和磁化强度为 1.0-6.0 emu/g, 其颗粒粒度分布在 20-200 nm。该磁性缓释剂中卡托普利质量百分含量为 10-50%; 缓释持效期可达到 0.4h-13h。

WO 2006/050649 A1

一种磁性靶向缓释型卡托普利及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种磁性靶向缓释型卡托普利及其制备方法。

5

背景技术

在临床治疗疾病的过程中往往需要提高药物的靶向性，以期最大限度地增强药物的疗效，同时使药物的不良反应降至最低，因此靶向给药系统 (targeted drug delivery system) 已成为现代药剂学的重要内容。靶向给药体系指药物与载体结合或被载体包裹能将药物直接定位于靶区，或给药后药物集结于靶区，使靶区药物浓度高于正常组织的给药体系。靶向给药可减少用药剂量，提高药物疗效，降低药物的毒副作用，增强药物对靶组织的特异性。靶向给药常见的类型有：①被动靶向制剂，如脂质体、毫微囊等；②主动靶向制剂，如前体药物靶向制剂、含单克隆抗体的药物载体；③物理化学靶向制剂，如磁性制剂、pH 敏感的靶向制剂、栓塞靶向制剂、热敏靶向制剂。在各种靶向制剂中，磁性微球制剂属第四代靶向给药系统。该剂型的特点是把药物和适当的磁性成分（如 Fe_3O_4 ）配制在药物稳定系统中，在足够强的外磁场作用下，渐渐地把载体定向于靶位、使其所含药物得以定位释放，集中在病变部位发挥作用从而达到高效、速效、低毒的新型制剂。由于其所包裹的纳米磁粉具有超顺磁性，它可通过外磁场的作用进行快速富集，而当外磁场撤消后，又可完成消磁，被重新分散，从而避免了因刚性微球聚集后阻塞微血管而导致的严重后果。

10

15

20

卡托普利 (Cp1) 是第一代血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂，它作用于肾素-血管紧张素系统，从而调节血压、电解质及体液的平衡，近年来在治疗高血压、改善心功能和肾功能方面的作用日益被临床认识和肯定，已成为治疗高血压及心力衰竭的一线药物。该药物的临床表现为普通制剂溶

25

出快，体内消除半衰期短，且峰谷浓度差值较大。因此关于卡托普利靶向缓释剂型的研究一直是热点之一，然而关于磁靶向卡托普利缓释剂的研究尚属空白。

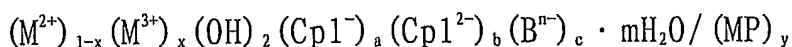
文献(Yoichi Ikeda, Kenya Kimura, Fumitoshi Hirayama, Hidetoshi Arima, Kaneto Uekama, Journal of Controlled Release 66 (2000) 271-280)以 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin(β -CyD)及 hydrophobic perbutanoyl- β -cyclodextrin (TB- β -CyD) 作为基质材料制备卡托普利缓释剂，但所得的缓释剂中卡托普利的释放速度较快。

文献(Abubakr O. Nur, Jun S. Zhang, Int. J. Pharm. 194 (2000) 139-146)对卡托普利控制释放的进展进行了综合论述，文中并未提及借助外加磁性物质来提高药物治疗效果；同时以酸溶性的无机材料水滑石为载体制备卡托普利缓释剂也未见说明。

发明内容

本发明的一个目的是制备一种具有磁性靶向效果的缓释型卡托普利。本发明的另一个目的是提供一种磁性靶向缓释型卡托普利的制备方法。

本发明的磁性卡托普利缓释剂型 Cp1-LDHs/MP (其中 MP 为磁性颗粒)，其化学式为：



其中 M^{2+} 是 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 中的任何一种，较优的是 Zn^{2+} 或 Mg^{2+} ； M^{3+} 是 Al^{3+} 、 Fe^{3+} 、 Cr^{3+} 、 V^{3+} 、 Co^{3+} 、 Ga^{3+} 、 Ti^{3+} 中的任何一种，较优的是 Al^{3+} ；

Cp1⁻、Cp1²⁻ 分别代表层间一价、二价卡托普利阴离子；

B^n 为荷电量为 n 的无机阴离子， B^n 可以不存在或为 CO_3^{2-} 、 NO_3^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 中的任何一种；

$0.1 < x < 0.8$ ；a、b、c 分别为 Cp1⁻、Cp1²⁻、 B^n 的数量，且 $a + 2 \times b + n \times c$

= x; m 为结晶水数量, $0.01 < m < 4$; y 为 MP 的数量, $0.001 < y < 1$;

MP 为磁性物质 MgFe_2O_4 、 NiFe_2O_4 、 CoFe_2O_4 、 ZnFe_2O_4 、 MnFe_2O_4 及 Fe_3O_4 中的任何一种, 优选 MgFe_2O_4 、 NiFe_2O_4 及 Fe_3O_4 。

该磁性缓释剂的化学结构为壳核型, 即在磁性纳米颗粒外包覆层状材料 Cp1-LDHs, 其比饱和磁化强度为 1.0–6.0 emu/g, 粒度分布在 20–200 nm。

该磁性缓释剂中卡托普利质量百分含量为 10–50%, 较佳的为 20–40%; 缓释持效期可达到 0.4 h – 13 h, 一般的可达到 0.5 h – 4 h。

本发明磁性卡托普利缓释剂具体制备过程如下:

步骤 1: 将可溶性二价金属盐 M^{2+}Y_1 和可溶性三价金属盐 M^{3+}Y_2 按 $\text{M}^{2+}/\text{M}^{3+} = 1-8: 1$ 的摩尔比用脱二氧化碳去离子水配成混合盐溶液 A, 其中 $[\text{M}^{2+}]$ 为 0.01–1 mol/l; 另将 NaOH 与卡托普利原药按 2–9: 1 的摩尔比用脱二氧化碳去离子水配成碱溶液 B, 其中卡托普利与 M^{2+} 的摩尔数之比为 1–4: 1; 再将磁性物质 MP 按 $\text{M}^{2+}/\text{MP} = 1-10: 1$ 的质量比投入到溶液 B 中, 剧烈搅拌使其均匀分散;

其中 M^{2+} 是 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 中的任何一种, 较优的是 Zn^{2+} 或 Mg^{2+} ; M^{3+} 是 Al^{3+} 、 Fe^{3+} 、 Cr^{3+} 、 V^{3+} 、 Co^{3+} 、 Ga^{3+} 、 Ti^{3+} 中的任何一种, 较优的是 Al^{3+} ; $\text{M}^{2+}/\text{M}^{3+}$ 较优摩尔比为 1–4: 1; Y_1 、 Y_2 代表可溶性 M^{2+} 、 M^{3+} 盐的阴离子 NO_3^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 H_2PO_4^- 、 CO_3^{2-} 中的任意一种, Y_1 、 Y_2 可以相同也可以不同, 较佳的为 NO_3^- 、 Cl^- 、 CO_3^{2-} ; MP 为 MgFe_2O_4 、 NiFe_2O_4 、 CoFe_2O_4 、 ZnFe_2O_4 、 MnFe_2O_4 及 Fe_3O_4 中的任何一种, 优选 MgFe_2O_4 、 NiFe_2O_4 及 Fe_3O_4 ;

步骤 2: 将溶液 B 置于带搅拌的反应容器中, 在滴定速率为 0.001–1 ml/s 条件下将混合盐溶液 A 缓慢加入, 至反应体系的 pH 为 6–10 左右停止, 转入晶化釜中;

步骤 3: 在 N_2 保护下, 使晶化釜内反应浆液在 25–70 °C 温度下晶化 12–64 h, 再经抽滤、用脱二氧化碳去离子水洗至中性, 在 15–70 °C 干燥 25–60 h, 得到 Cp1-LDHs/MP。

将得到的 Cp1-LDHs/MP 进行 X 射线粉末衍射和 IR 表征, 结果显示 Cp1 已插入层间, 并通过氢键与层板发生作用并具有水滑石类材料的晶体结构; 通过 XPS 表征证实 Cp1-LDHs 同 MP 两相之间以晶格氧形式连接; 振动样品磁强计显示出 Cp1-LDHs/MP 具有明显的磁性。

- 5 靶向性能表征: 将产物 Cp1-LDHs/MP 均匀分散到乙醇溶液中, 取一滴悬浊液置于玻璃片上, 在液滴的一侧放置磁铁, 立即可以在显微镜下观察到固体不溶颗粒迅速地向磁铁方向移动, 并在靠近磁铁的一侧聚集。几分钟后, 几乎全部固体颗粒都聚集在磁铁的一侧, 说明固体颗粒具有良好的磁性。若将含固体颗粒的液滴与磁铁的距离加大, 由于固体颗粒所受的磁力减小, 运动速度明显减慢, 但仍可见固体颗粒沿磁力线方向呈串珠状排列。这是由于在磁场的作用下, 固体颗粒自身被磁化而成为小磁铁, 因相互吸引前后连接而形成串珠状聚集。
- 10

- Cp1-LDHs 释放实验: 取两份 0.5g 的 Cp1-LDHs/MP, 分别置于两个盛有 pH 缓冲溶液 (4.6 和 7.4) 的锥形瓶中, 然后将锥形瓶放入水浴恒温振荡器中连续振荡, 按一定时间间隔取少量悬浮液, 所取悬浮液经离心分离后, 根据中国药典, 用分光光度法测量其中卡托普利的浓度。由图 3 看出 Cp1-LDHs/MP 的缓释效果受 pH 影响显著, 且在不同 pH 值环境中均具有一定的缓释能力。
- 15

- 本发明的优点是: 使药物承载磁性, 在外磁性的引导下可靶向药物至病灶部位, 减少用药剂量, 提高药物疗效, 降低药物的毒副作用, 增强药物对靶组织的特异性。由于水滑石类层状材料能同肠道内磷酸根阴离子发生离子交换作用, 进而释放出层间 Cp1 达到控制释放的效果, 因此可作为缓释骨架材料。
- 20

25 附图说明

图 1 为实施例 1 条件下 Cp1-LDHs/MP 的 X 射线粉末衍射图。

图 2 为实施例 1 条件下 Cp1-LDHs/MP 的 IR 谱图。

图 3 为实施例 1 条件下 Cp1-LDHs/MP 在磷酸根缓冲溶液 (pH 4.6 和 pH 7.4) 中卡托普利的释放曲线。

图 4 为实施例 1 条件下 Cp1-LDHs/MP 的电镜照片。

5

具体实施方式

实施例 1

1. 将 3.0795 g 的 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 2.2507 g 的 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 用 50 ml 水配成 Mg/Al 摩尔比等于 2 的混合盐溶液 A; 另将 1.5 g 的 NaOH 与 2.6097 g 的卡托普利原药用 150 ml 水配成混合碱溶液 B, 再将 0.0576 g 的 MgFe_2O_4 投入到其中;

2. 在 N_2 保护下将混合盐溶液 A 缓慢滴入到剧烈搅拌的混合碱溶液 B 中, 当 pH 值为 10 左右时停止加入;

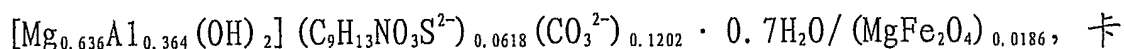
3. 所得浆液于 25 °C 晶化 48 h, 抽滤、洗涤, 室温真空干燥 60 h, 得到磁性卡托普利缓释剂。过程中所用水均为脱二氧化碳去离子水。

图 1 为 Cp1-LDHs/ MgFe_2O_4 的 X 射线粉末衍射表征结果, 具有水滑石类材料的晶体结构。

图 2 为 Cp1-LDHs/ MgFe_2O_4 的 IR 表征结果, 证实 Cp1 已插入层间, 并通过氢键与层板发生作用, 并能观察到 MgFe_2O_4 的特征吸收峰。

图 3 为 Cp1-LDHs/ MgFe_2O_4 在磷酸根缓冲溶液 (pH4.6 和 pH7.4) 中卡托普利的释放曲线。

采用 TG/DTA、ICP 及元素分析方法对产品进行分析、表征, 确定其经验化学式为:



托普利质量含量为 19.65%, 比饱和磁化强度为 1.04 emu/g。

实施例 2

将实施例 1 步骤 1 中 MgFe_2O_4 用相同质量的 NiFe_2O_4 替代, 其它部分同实施例 1。

将得到的样品采用与实施例 1 相同的方法进行分析, 其经验化学式为:

5 $[\text{Mg}_{0.632}\text{Al}_{0.368}(\text{OH})_2] (\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}^{2-})_{0.0736} (\text{CO}_3^{2-})_{0.1104} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O} / (\text{NiFe}_2\text{O}_4)_{0.0152}$, 卡托普利质量含量为 20.40%, 比饱和磁化强度为 1.30 emu/g。

实施例 3

将实施例 1 步骤 1 中 MgFe_2O_4 用相同质量的 Fe_3O_4 替代, 其它部分同实施例 1。

10 将得到的样品采用与实施例 1 相同的方法进行分析, 其经验化学式为:

$[\text{Mg}_{0.642}\text{Al}_{0.358}(\text{OH})_2] (\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}^{2-})_{0.0667} (\text{CO}_3^{2-})_{0.1123} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O} / (\text{Fe}_3\text{O}_4)_{0.0194}$, 卡托普利质量含量为 21.72%, 比饱和磁化强度为 3.64 emu/g。

实施例 4

1. 将 4.2241 g 的 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 1.3317 g 的 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 用 60 ml
15 水配成 Zn/Al 摩尔比等于 4 的混合盐溶液 A; 另将 1.988 g 的 NaOH 和 3.0854 g 的卡托普利原药用 100 ml 水配成混合碱溶液 B, 再将 0.093 g 的 MgFe_2O_4 投入到其中;

2. 在 N_2 保护下将混合盐溶液 A 缓慢滴入到剧烈搅拌的混合碱溶液 B 中, 当反应体系的 pH 值为 9 左右时停止加入;

20 3. 浆液于 25 °C 晶化 48 h, 抽滤、洗涤, 室温真空干燥 60 h, 得到磁性卡托普利缓释剂。

过程中所用水均为脱二氧化碳去离子水。

将得到的样品采用与实施例 1 相同的方法进行分析, 得到其经验化学式为:

25 $[\text{Zn}_{0.608}\text{Al}_{0.392}(\text{OH})_2] (\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}^{2-})_{0.196} \cdot 0.9\text{H}_2\text{O} / (\text{MgFe}_2\text{O}_4)_{0.0165}$, 卡托普利质量

含量为 28.61%，比饱和磁化强度为 1.23 emu/g。

实施例 5

将实施例 4 步骤 1 中 MgFe_2O_4 用相同质量的 NiFe_2O_4 替代，其它部分同实施例 4。

5 将得到的样品采用与实施例 1 相同的方法进行分析，其经验化学式为：

$[\text{Zn}_{0.606}\text{Al}_{0.394}(\text{OH})_2](\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}^{2-})_{0.197} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}/(\text{NiFe}_2\text{O}_4)_{0.0174}$ ，卡托普利质量含量为 28.60%，比饱和磁化强度为 1.42 emu/g。

实施例 6

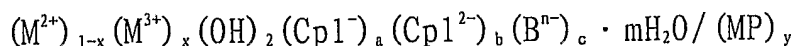
10 将实施例 4 步骤 1 中 MgFe_2O_4 用相同质量的 Fe_3O_4 替代，其它部分同实施例 4。

将得到的样品采用与实施例 1 相同的方法进行分析，其经验化学式为：

$[\text{Zn}_{0.618}\text{Al}_{0.382}(\text{OH})_2](\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}^{2-})_{0.196} \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}/(\text{Fe}_3\text{O}_4)_{0.0194}$ ，其中的卡托普利质量含量为 30.23%，比饱和磁化强度为 4.68 emu/g。

权利要求书

1. 一种磁性靶向缓释型卡托普利，其化学式为：



其中 M^{2+} 是二价金属离子 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 中的任何一种； M^{3+} 是三价金属离子 Al^{3+} 、 Fe^{3+} 、 Cr^{3+} 、 V^{3+} 、 Co^{3+} 、 Ga^{3+} 、 Ti^{3+} 中的任何一种；

$Cp1^-$ 、 $Cp1^{2-}$ 分别代表层间一价、二价卡托普利阴离子；

B^{n-} 为荷电量为 n 的无机阴离子， B^{n-} 可以不存在或为 CO_3^{2-} 、 NO_3^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 中的任何一种；

10 $0.1 < x < 0.8$ ； a 、 b 、 c 分别为 $Cp1^-$ 、 $Cp1^{2-}$ 、 B^{n-} 的数量，且 $a+2 \times b+ n \times c = x$ ； m 为结晶水数量， $0.01 < m < 4$ ；

MP 代表磁性物质 $MgFe_2O_4$ 、 $NiFe_2O_4$ 、 $CoFe_2O_4$ 、 $ZnFe_2O_4$ 、 $MnFe_2O_4$ 或 Fe_3O_4 中的任何一种； y 为 MP 的数量， $0.001 < y < 1$ ；

15 该磁性缓释剂的比饱和磁化强度为 $1.0-6.0 \text{ emu/g}$ ，粒度分布在 $20-200 \text{ nm}$ ，磁性缓释剂中卡托普利质量百分含量为 $10-50\%$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的磁性靶向缓释型卡托普利，其特征在于 M^{2+} 是 Zn^{2+} 或 Mg^{2+} ， M^{3+} 是 Al^{3+} ； MP 是 $MgFe_2O_4$ 、 $NiFe_2O_4$ 或 Fe_3O_4 ；

磁性缓释剂中卡托普利质量百分含量为 $20-40\%$ 。

3. 一种磁性靶向缓释型卡托普利的制备方法，制备步骤如下：

20 步骤 1：将可溶性二价金属盐 $M^{2+}Y_1$ 和可溶性三价金属盐 $M^{3+}Y_2$ 按 $M^{2+}/M^{3+} = 1-8:1$ 的摩尔比用脱二氧化碳去离子水配成混合盐溶液 A，其中 $[M^{2+}]$ 为 $0.01-1 \text{ mol/l}$ ；另将 $NaOH$ 与卡托普利原药按 $2-9:1$ 的摩尔比用脱二氧化碳去离子水配成碱溶液 B，其中卡托普利与 M^{2+} 的摩尔数之比为 $1-4:1$ ；再将磁性物质 MP 按 $M^{2+}/MP=1-10:1$ 的质量比投入到溶液 B 中，剧烈搅拌使其

均匀分散;

步骤 2: 将上述碱溶液 B 置于带搅拌的反应容器中, 在滴定速率为 0.001-1 ml/s 条件下将混合盐溶液 A 缓慢加入, 至反应体系的 pH 为 6-10 时停止, 转入晶化釜中;

- 5 步骤 3: 在 N_2 保护下的, 使晶化釜内反应浆液在 25-70 °C 温度下晶化 12-64 h, 再经抽滤、用脱二氧化碳去离子水洗至中性, 在 15-70 °C 干燥 25-60 h, 得到 Cp1-LDHs/MP;

步骤 1 中 M^{2+} 代表二价金属离子 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 中的任何一种; M^{3+} 代表三价金属离子 Al^{3+} 、 Fe^{3+} 、 Cr^{3+} 、 V^{3+} 、 Co^{3+} 、 Ga^{3+} 、
10 Ti^{3+} 中的任何一种; Y_1 、 Y_2 代表可溶性 M^{2+} 、 M^{3+} 盐的阴离子 NO_3^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 CO_3^{2-} 中的任意一种, Y_1 、 Y_2 可以相同也可以不同; MP 代表磁性物质 $MgFe_2O_4$ 、 $NiFe_2O_4$ 、 $CoFe_2O_4$ 、 $ZnFe_2O_4$ 、 $MnFe_2O_4$ 或 Fe_3O_4 中的任何一种。

4. 根据权利要求 3 所述的磁性靶向缓释型卡托普利的制备方法, 其特征在于步骤 1 中 M^{2+} 是 Zn^{2+} 或 Mg^{2+} , M^{3+} 是 Al^{3+} , Y_1 、 Y_2 为 NO_3^- 、 Cl^- 或 CO_3^{2-} ; MP
15 是 $MgFe_2O_4$ 、 $NiFe_2O_4$ 或 Fe_3O_4 ; $[M^{2+}]/[M^{3+}]$ 摩尔比为 1-4: 1;

步骤 2 中至反应体系的 pH 为 8-10 时停止反应。

1/2

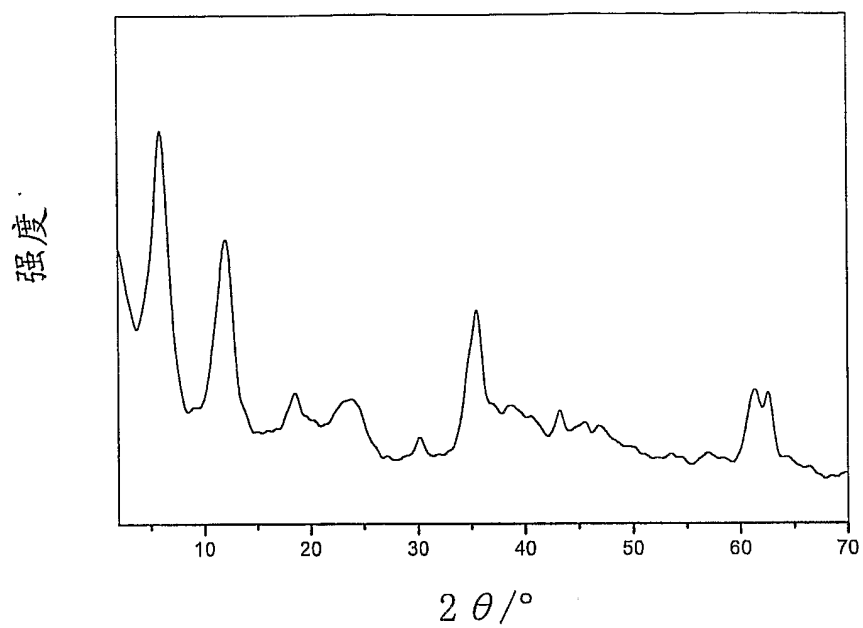


图 1

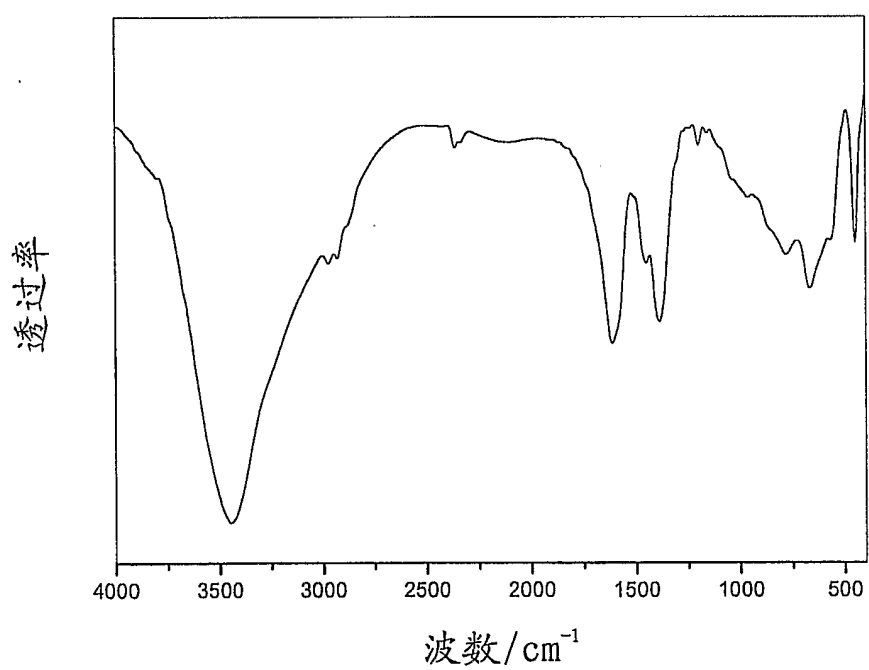


图 2

2/2

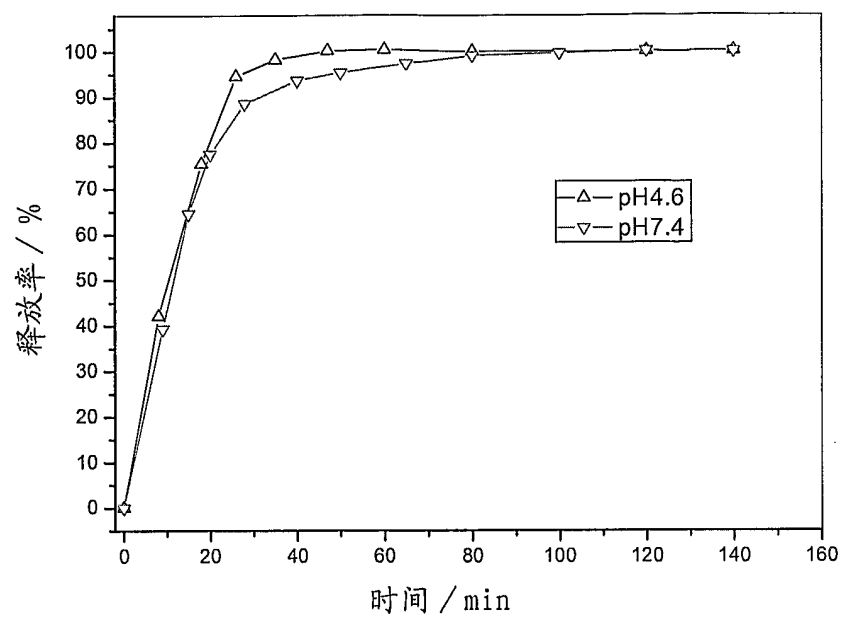


图 3

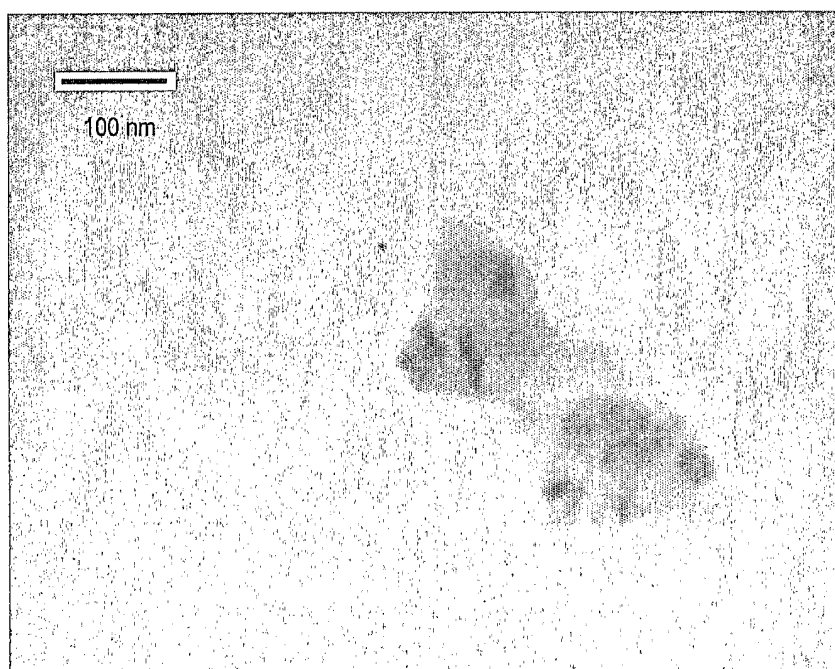


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/001463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ A61K 31/401, A61K 47/02, A61P 9/04, A61P 9/12

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)

IPC⁷ A61K 31, A61K 47, A61P 9

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

CPRS, CNKI (CN)

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

WPI, EPODOC, PAJ, BA, MEDLINE, EMBASE, CA

captopril, hydrotalcite, supramolecular, layered double hydroxides, magnetic etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	Chinese Science Bulletin, 2004,49(24) Sun hui et al. "Structural design and characterization of magnetic drug-inorganic nanocomposite materials" 30.Dec.2004 (30.12.2004) pp.2525-2530	1-4
PA	CN 1640395 A (BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 20.Jul.2005 (20.07.2005) See the whole document.	1-4
A	Wuji Huaxue Xuebao, 2002,18(2), Zhang, Haiyong et al." New magnetic nanometric functional Mg-Al hydrotalcites." Feb.2002 (02.2002) pp.185-189	1-4
A	Huaxue Tongbao, 2001, (11), Ren Lingling et al. " Intercalation and assembly of anion pillared materials." 2001 (2001) Pp.686-691	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

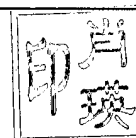
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&"document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 01. Dec.2005 (01.12.2005)	Date of mailing of the international search report 22 · DEC, 2005 (22 · 12 · 2005)
--	---

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. (86-10)62085253



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001463

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1640395 A	2005-07-20	NONE	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2005/001463

A. 主题的分类

IPC⁷ A61K 31/401, A61K 47/02, A61P 9/04, A61P 9/12

按照国际专利分类表(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)

IPC⁷ A61K 31, A61K 47, A61P 9

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CPRS, CNKI (CN)

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)) WPI, EPODOC, PAJ, BA, MEDLINE, EMBASE, CA 卡托普利, 超分子, 水滑石, 层状双氢氧化物, 磁性等.

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
PX	科学通报,2004,49(24), 孙辉等:“磁性药物-无机纳米复合材料的结构设计 与表征” 30.12 月 2004 (30.12.2004) pp.2525-2530	1-4
PA	CN 1640395 A (北京化工大学) 20. 7 月 2005 (20.07.2005) 全文	1-4
A	无机化学学报,2002,18(2), 张海永等:“一种新型的纳米功能材料: 磁性纳 米镁铝水滑石” 2 月 2002 (02.2002) pp.185-189	1-4
A	化学通报,2001,(11), 任玲玲等:“阴离子型层柱材料的插层组装” 2001 (2001) pp.686-691	1-4

☐ 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

“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

01. 12 月 2005 (01.12.2005)

国际检索报告邮寄日期

22 · 12 月 2005 (22 · 12 · 2005)

中华人民共和国国家知识产权局(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

受权官员

电话号码: (86-10)62085253



国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/001463

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1640395 A	2005-07-20	无	