

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
B82B 3/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680038223.0

[43] 公开日 2008 年 10 月 15 日

[11] 公开号 CN 101287674A

[22] 申请日 2006.10.11

[21] 申请号 200680038223.0

[30] 优先权

[32] 2005.10.14 [33] US [31] 11/250,290

[86] 国际申请 PCT/US2006/039727 2006.10.11

[87] 国际公布 WO2007/047307 英 2007.4.26

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.14

[71] 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 克里斯汀·E·莫兰

哈桑·萨霍阿尼 拉里·D·伯德曼
萨纳特·莫汉蒂

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 郁春艳 郭国清

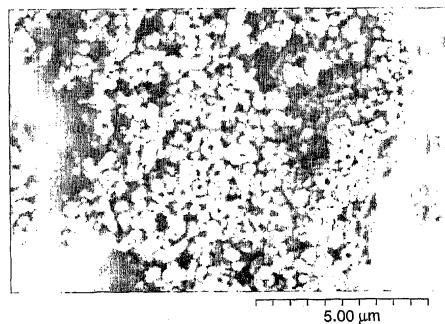
权利要求书 5 页 说明书 25 页 附图 2 页

[54] 发明名称

制备有色纳米粒子的方法

[57] 摘要

本发明公开了一种有色纳米粒子混合物，所述有色纳米粒子混合物通过混合(i)水溶性聚合物连续相和(ii)包含有色材料的不连续有色相并且使所得有色纳米粒子与多价阳离子盐非共价交联来制备。



1. 一种制备有色粒子分散体的方法，包括：
 - (a) 提供水性混合物，所述水性混合物包含 (i) 水溶性聚合物连续相，和 (ii) 包含有色材料的不连续有色相；
 - (b) 使所得的有色纳米粒子与多价阳离子盐非共价交联。
2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述粒子为纳米粒子。
3. 根据权利要求 2 所述的方法，所述方法还包括使所述交联的有色纳米粒子与表面改性剂溶液接触的步骤，所述表面改性剂选自碳、硫和磷的有机含氧酸。
4. 根据权利要求 2 所述的方法，其中通过将水溶性聚合物的水溶液与有色材料的中和水溶液混合来制备所述水性混合物。
5. 根据权利要求 2 所述的方法，其中将所述混合物加入到所述多价阳离子盐的水溶液中，所述混合物包含 (i) 水溶性聚合物连续相，和 (ii) 包含有色材料的不连续有色相。
6. 根据权利要求 4 所述的方法，其中通过用碱金属或碱土金属氢氧化物或碳酸盐处理有色材料来制备所述有色材料的中和水溶液。
7. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述多价阳离子盐中的所述多价阳离子选自 Ca^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 和 Al^{3+} 。
8. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述水溶性聚合物与所述有色材料的重量比为 5:1 至 99:1。
9. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述水溶性聚合物与所述

有色材料的重量比为 5:1 至 15:1。

10. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述水溶性聚合物的浓度为所述水性混合物的 15 重量% 至 25 重量%。

11. 根据权利要求 2 所述的方法，其中有色材料的浓度为所述水性混合物的 0.25 重量% 至 7 重量%。

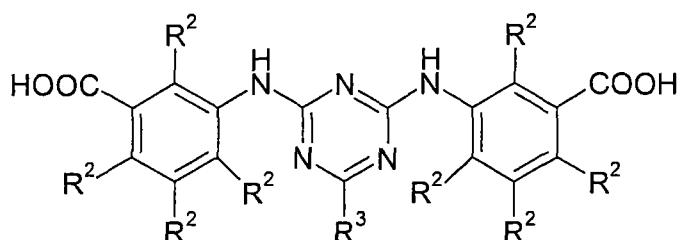
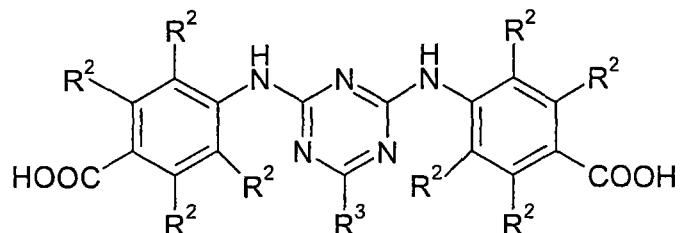
12. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述有色纳米粒子小于 1000 纳米。

13. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述水溶性聚合物选自乙烯醇聚合物、聚（天冬氨酸）、聚（丙烯酸）、聚（甲基丙烯酸）、聚（丙烯酰胺）、聚（乙烯基吡咯烷酮）、聚（烯化氧）、聚（乙烯基甲基醚）、磺化聚酯、络合碳水化合物、瓜耳胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、松胶、刺梧桐胶、刺槐豆胶、琼脂、藻酸盐、红藻胶、果胶、纤维素和纤维素衍生物、淀粉和改性淀粉、以及它们的组合。

14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中所述水溶性聚合物为羟丙基甲基纤维素。

15. 根据权利要求 13 所述的方法，其中所述水溶性聚合物为淀粉或改性淀粉。

16. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述有色材料选自一个或多个以下通式的物质，以及它们的两性离子、质子互变异构体和盐：

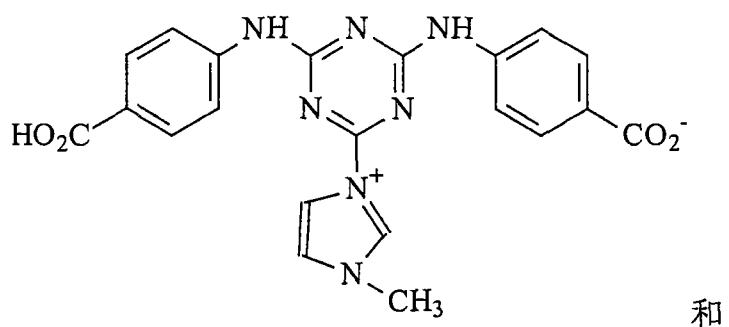


其中

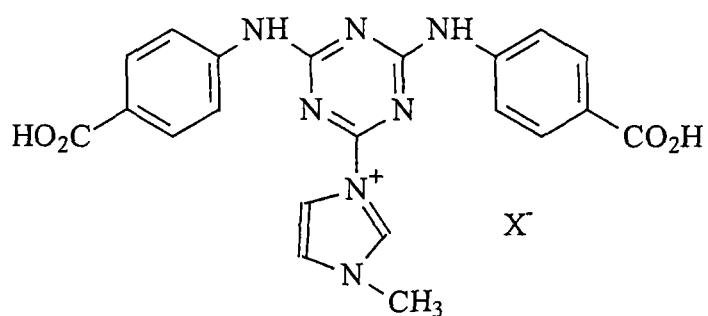
每个 R^2 独立地选自供电子基团、吸电子基团和电中性基团，并且

R^3 选自取代和未取代的杂芳环、以及取代和未取代的杂环，所述环通过 R^3 环中的氮原子与所述三嗪基团连接。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中所述有色材料选自一个或多个以下通式的物质：



和



其中 X^- 为抗衡离子。

18. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述水性组合物还包含贵金属盐。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中所述金属盐选自由银盐、金盐、铂盐、以及它们的混合物组成的组。

20. 根据权利要求 18 所述的方法，所述贵金属盐包含在所述交联的有色纳米粒子中。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，所述方法还包括将所包含的贵金属盐还原成元素性贵金属以获得包含在所述交联的有色纳米粒子中的元素性贵金属纳米粒子的悬浮液的步骤。

22. 根据权利要求 21 所述的方法，所述方法还包括使所述交联纳米粒子与一价金属盐的水溶液接触以反转所述交联并且释放所包含的元素性贵金属纳米粒子的步骤。

23. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述金属纳米粒子为球形。

24. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述金属纳米粒子为针状。

25. 根据权利要求 20 所述的方法，其中将包含贵金属盐的所述交联的有色纳米粒子涂布在基底上。

26. 根据权利要求 25 所述的方法，所述方法还包括还原所述贵

金属盐以制得被涂布基底的步骤，所述被涂布基底包含水溶性聚合物的连续涂层和包含在所述有色纳米粒子中的元素性贵金属纳米粒子的不连续涂层。

27. 根据权利要求 26 所述的方法，所述方法还包括从所述涂层中除去所述水溶性聚合物的步骤。

28. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述粒子的平均粒度小于 1000 纳米。

29. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述粒子的平均粒度小于 500 纳米。

30. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述粒子的平均粒度小于 100 纳米。

31. 一种有色纳米粒子分散体，所述分散体包含 i) 水溶性聚合物连续相，和 (ii) 不连续有色相，所述不连续有色相包含有色材料和贵金属或复合在其中的贵金属盐。

32. 根据权利要求 27 所述的分散体，其中所述有色纳米粒子被表面改性。

制备有色纳米粒子的方法

技术领域

本发明涉及使用有色材料制备纳米粒子的方法，所述有色纳米粒子可选地包含金属或生物活性化合物。

背景技术

近年来，越来越多的研究专注于研发纳米级范围（也就是说，0.1至 100nm 范围）内的金属结构以用于多种技术应用中，例如电子和光学装置、生物材料的标记、磁记录介质和量子计算。

直径为约 1 至 100 纳米 (nm) 的金属纳米粒子是重要的应用材料，所述应用包括半导体技术、磁存储、电子制造和催化作用。可通过气体蒸发；通过在流动气流中蒸发；通过机械磨擦；通过溅射；通过电子束蒸发；通过热蒸发；通过电子束引发的二元金属叠氮化物雾化；通过金属蒸汽在超声波自由射流中的扩展；通过逆胶束技术；通过激光溅射；通过激光引发的有机金属化合物的分解；通过机金属化合物的热解；通过有机金属化合物的微波等离子分解；以及通过其它方法，来制备金属纳米粒子。

已知金属纳米粒子具有独特的光学特性。具体地讲，金属纳米粒子显示具有显著的光学谐振。这种所谓的等离子谐振归因于金属球中的传导电子对入射电磁场的协同耦合作用。可根据相对于入射电磁辐射波长的纳米粒子半径，通过吸收或散射，来控制这种谐振。与这种等离子谐振相关的是金属纳米粒子内部的强局域场增加。可制造多种可能有用的装置来利用这种特殊的光学特性。例如，已制造了基于表面增强拉曼散射 (SERS) 的光学滤波器或化学传感器。

U.S. 6,344,272 (Oldenburg 等人) 描述了由被导电性物质围绕的非传导性内层构成的纳米粒子。非传导性层厚度与传导性外壳厚度的比率决定粒子的最大吸收或散射的波长。所述参考文献指出，对实现固体金属纳米粒子的许多应用的严重实际限制是：在所期望波长下，无法将等离子谐振定位。例如，直径为 10nm 的固体金纳米粒子具有以 520nm 为中心的等离子谐振。这种等离子谐振无法通过改变粒径或具体的包埋介质来可控地移动约 30 纳米以上。

表面等离子谐振 (SPR) 是金属和电介质界面处振荡游离电荷的谐振激发。当生成并采集 SPR 光谱时，它们可用于确定与两种或更多种分子间相互作用相关的特异性、动力学、亲和力和浓度，其中有一种分子键合到固体传感表面上。反应动力学对应于缔合和离解速率。在此速率下，分析物与所键合的检测分子相互作用。亲和力是指分析物与检测分子键合的强度。特异性是指分子键合检测分子而排斥其它分子的倾向。SPR 光谱已用于涉及许多类型分子的研究中，所述分子包括蛋白、肽、核酸、碳水化合物、类脂、以及低分子量物质（例如激素和药物）。

已研发出基于 SPR 的生物感测技术，能够直接测量配体与受体的缔合，而无需使用间接标记，诸如荧光标记和放射性分子标记。这种无标记的直接感测技术减少了进行测定所需的时间和工作量，并且最大程度地降低了由于使用间接标记引起分子变化而导致产生不确切结果的可能性。生物感测技术的另一个重要方面在于：与传统“端点”分析方法相比，基于 SPR 的生物感测技术能够连续和实时测量生物分子交互作用，从而能够确定缔合和离解动力学数据。

近来，在已知领域中进行了传感器装置的研发，以充分利用这些纳米粒子的独特光学特性。已使用金纳米粒子悬浮液，通过监测胶态悬浮液的吸光度实时检测生物分子交互作用，来进行 SPR 测量。

在过去的十年中，在为激发表面等离子而使用结合了这些金属纳米粒子的悬浮液和薄膜以能够检测 SPR 光谱方面，对于金属纳米粒子独特光学特性的关注显著增加了。此外，还可检测表达红外吸收光谱信息的表面增强拉曼光谱（SERS）和表达增强的荧光放射增强作用的表面增强荧光。纳米粒子是直径小于 100 纳米的粒子。金属纳米粒子在可见波长光谱中显示具有大的吸收带，产生有色的胶态悬浮液。光吸收的物理源归因于入射光能量对金属纳米粒子上导电带电子相干振荡的耦合。对于离散纳米粒子以及由纳米粒子形成的膜（称为金属单元膜）而言，这种入射光耦合是独特的。用普通块材获得 SPR，需要使用棱镜、光栅或光学纤维来增加入射光波矢的水平分量（即获得所需的耦合）。

向生物活体递送生物活性化合物通常受除生物活性化合物实际化学特性和药理学活性之外的众多参数的影响。通常使用除生物活性化合物之外的制剂添加剂来改变具有生物活性功能的产品的物理化学特性。例如，药物剂型（即包含药物或活性药物成分的剂型）通常包含一种或多种称为赋形剂的无药物活性的成分。赋形剂具有多种用途，但是其中仅有一些实例是调节剂型的物理形式（例如，形成片剂，半固体中的粘度调节），辅助药物溶解或稳定，或增强药物在生物活体中的摄入（例如，增强渗透，选择性位点定向）。

发明内容

根据上述内容，人们认识到需要一种制备有色纳米粒子的方法，所述方法可提供对纳米粒子大小和形状的控制。如本文所用，“纳米粒子”是指小于 1000 纳米的粒子。

简而言之，在一个方面，本发明提供了一种制备有色纳米粒子分散体的方法，所述方法包括提供水性混合物，所述混合物包含 (i) 水溶性聚合物连续相，和 (ii) 包含有色材料的不连续有色相；并且使所得有色纳米粒子与多价阳离子盐非共价交联。所述方法还可选地包括

使所述有色纳米粒子与表面改性剂接触。本发明的方法能够制备具有相对一致大小和形状的金属纳米粒子。因此，本发明的方法满足了本领域对改善金属纳米粒子制备方法的需要。

在另一方面，本发明提供了一种有色纳米粒子分散体，所述分散体包含 (i) 水溶性聚合物连续相，和 (ii) 包含非共价交联有色材料的不连续有色相。所述有色纳米粒子还可包含含于或夹带于有色纳米粒子基质中的贵金属盐、元素性贵金属、或生物活性化合物。连续相中含有水溶性聚合物能够更好地控制所得有色纳米粒子的大小和形状。

如本文所用，“有色材料”（或“有色化合物”）是指大的多环分子，其通常通过存在被多种亲水性基团包围的疏水性核来表征（参见，例如，Attwood, T.K. 和 Lydon, J.E. 的 “Molec. Crystals Liq. Crystals” 108, 349 (1984)）。所述疏水性核可包含芳环和/或非芳性环。当在溶液中时，这些有色材料趋于聚集形成向列排序，其通过长程有序来表征。

如本文所用，“分散体”是指分散或悬浮在液体连续相中的固体有色纳米粒子，其在使用期间，例如几分钟、几小时或几天内，不会发生分离。

本发明还提供了一种制备贵金属纳米粒子涂层的方法，所述方法包括 (a) 将由包含贵金属盐的非共价交联有色材料构成的含水组合物施用到基底表面上；和 (b) 还原贵金属盐，以制得具有水溶性聚合物连续涂层并且其中分散有有色金属元素纳米粒子的被涂布基底。

在另一方面，本发明提供了包含有色基质和金属纳米粒子的制品。如本文所用，“有色基质”是指聚集形成向列排序的有色材料。

附图说明

图 1 是实例 1 中纳米粒子的数字图象。

图 2 是实例 6 中纳米粒子的数字图象。

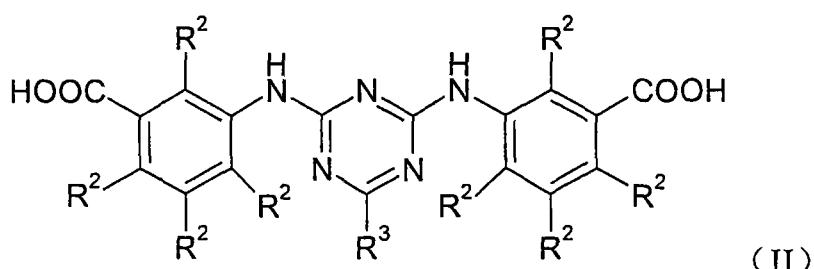
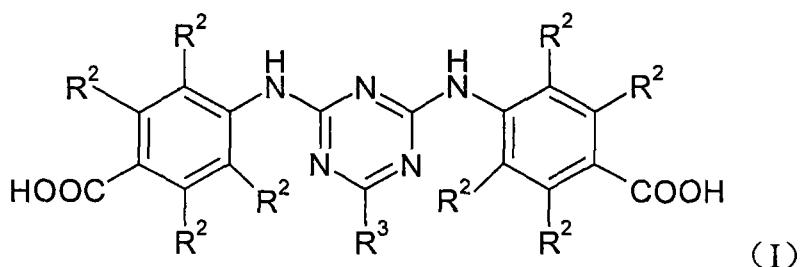
图 3 是实例 7 中纳米粒子的数字图象。

图 4 是实例 8 中纳米粒子的数字图象。

具体实施方式

任何有色材料均可用于本发明的方法中。形成有色相的化合物是本领域已知的，并且包括例如黄素（例如，偶氮染料和花青染料）和二萘嵌苯（参见，例如，Kawasaki 等人的“Langmuir”16, 5409 (2000)，或 Lydon, J. 的“Colloid and Interface Science”8, 480 (2004)）。可用有色材料的代表性实例包括单碳价有机基（organyl）二钯和单碳价有机基一钯、氨磺酰取代的铜酞菁、和六芳基苯并菲。

优选的有色材料包括由以下通用结构中的一种表示的那些：



其中

每个 R² 独立地选自供电子基团、吸电子基团和电中性基团，并且

R³ 选自取代和未取代的杂芳环、以及取代和未取代的杂环，所述

环通过 R³ 环中的氮原子与三嗪基团连接。

如上所述，有色化合物为中性，但是它可以替代形式存在，诸如两性离子或质子互变异构体（例如，氢原子从一个羧基上脱离，并且与三嗪环中的一个氮原子相连的情况）。所述有色化合物还可以是盐，例如羧酸盐。

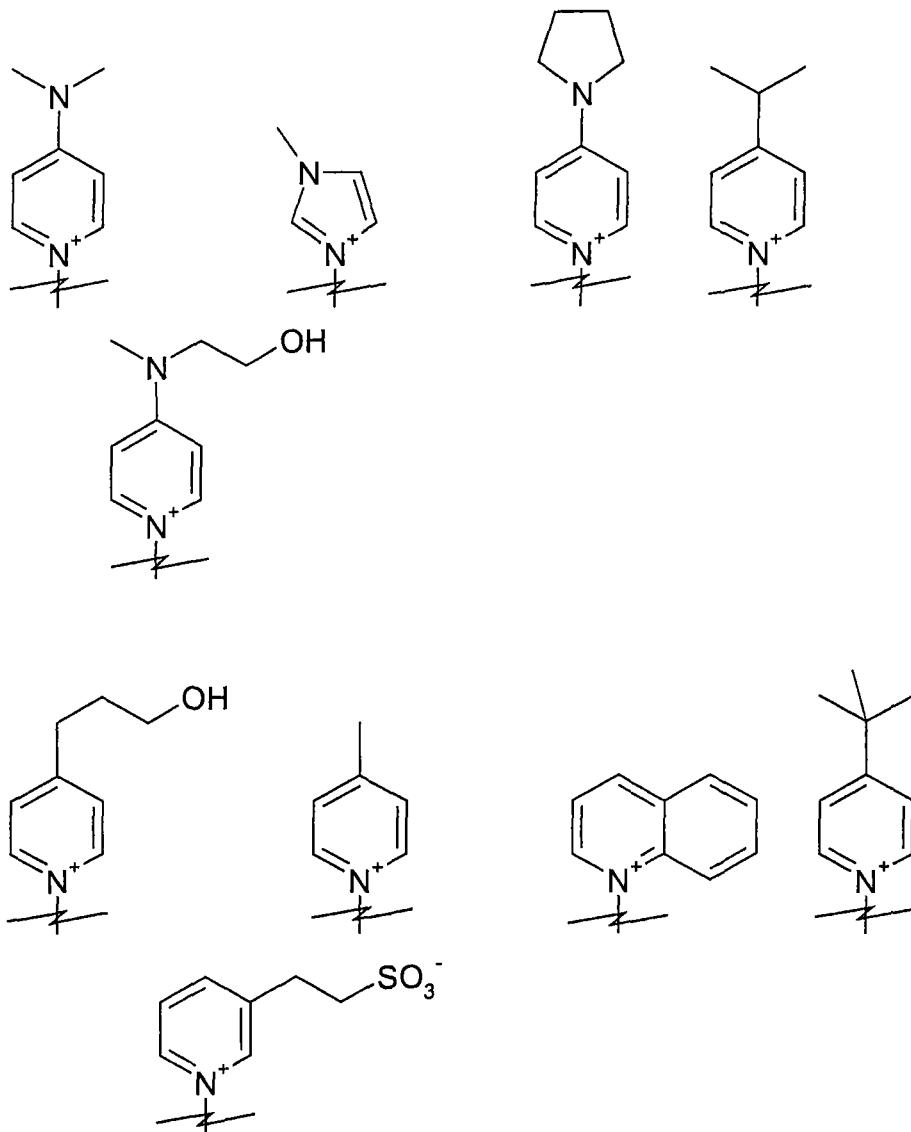
上文通用结构表示了取向，其中羧基位于和化合物三嗪主链相连的氨基的对位（化学式 I），以及其中羧基位于和三嗪主链相连的氨基的间位（化学式 II）。所述羧基还可以为对位和间位取向的组合（未示出）。所述取向优选为对位取向。

每个 R² 优选为氢，或取代或未取代的烷基。更优选地，R² 独立地选自氢、未取代的烷基、羟基或卤化物官能团取代的烷基、以及含有醚、酯或磺酰基的烷基。最优选地，R² 为氢。

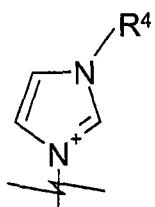
R³ 可以是但不限于衍生自吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、杂氧二唑、噻二唑、吡唑、三唑、三嗪、喹啉和异喹啉的杂芳环。R³ 优选包括衍生自吡啶或咪唑的杂芳环。杂芳环 R³ 的取代基可选自但不限于取代和未取代的烷基、羧基、氨基、烷氧基、硫基、氰基、酰胺、磺酰基、羟基、卤化物、全氟烷基、芳基、醚和酯基。优选地，R³ 的取代基选自烷基、磺酰基、羧基、卤化物、全氟烷基、芳基、醚，以及羟基、磺酰基、羧基、卤化物、全氟烷基、芳基或醚取代的烷基。当 R³ 为取代的吡啶时，所述取代基优选位于 4 位。当 R³ 为取代的咪唑时，所述取代基优选位于 3 位。

R³ 的代表性实例包括下面所示的 4-(二甲基氨基)吡啶鎓-1-基、3-甲基咪唑鎓-1-基、4-(吡咯烷-1-基)吡啶鎓-1-基、4-异丙基吡啶鎓-1-基、4-[(2-羟乙基) 甲基氨基]吡啶鎓-1-基、4-(3-羟丙基) 吡啶鎓-1-基、4-甲基吡啶鎓-1-基、喹啉鎓-1-基、4-叔丁基吡啶鎓-1-基、和 4-(2-

碘乙基)吡啶鎓-1-基。



R^3 还可由以下通用结构表示：

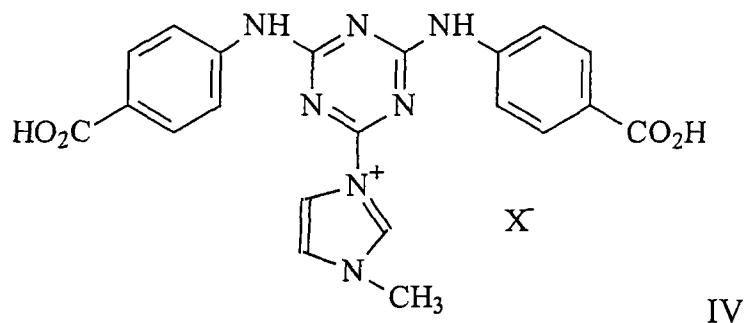
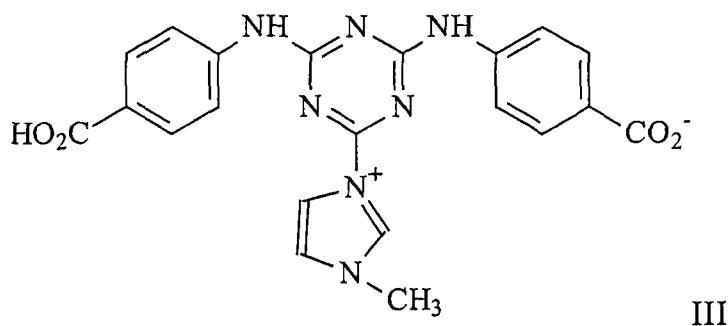


其中 R^4 为氢、或取代或未取代的烷基。更优选地， R^4 选自由氢、未取代的烷基，以及羟基、醚、酯、磺酸酯或卤化物官能团取代的烷

基。最优先选地， R^4 选自丙磺酸、甲基和油基。

R^3 还可选自杂环，例如吗啉、吡咯烷、哌啶和哌嗪。

优先用于本发明方法中的有色化合物可由以下结构中的一种表示：



其中 X^- 为抗衡离子。 X^- 优先选自： HSO_4^- 、 Cl^- 、 CH_3COO^- 、和 CF_3COO^- 。

化学式 III 描述了为其两性离子形式的化合物。因此，咪唑氮携带正电荷，并且一个羧基官能团携带负电荷 (COO^-)。

所述化合物还可以其它互变异构形式存在，诸如其中两个羧基官能团均携带负电荷，并且其中三嗪基团中的一个氮原子和咪唑基团上的氮携带正电荷。

如美国专利 No.5,948,487(Sahouani 等人)中所述，由化学式 I 表

示的三嗪衍生物可被配制成水溶液。上文化学式 I 中所示的三嗪分子的典型合成路线涉及两步工艺。用 4-氨基苯甲酸处理氰尿酰氯，以获得 4-{[4-(4-羧基苯胺基)-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基]氨基}苯甲酸。用取代或未取代的含氮杂环处理此中间体。杂环中的氮原子取代三嗪上的氯原子，以形成相应的氯化物盐。两性离子衍生物，诸如上文化学式 III 中所示那些，可通过将所述氯化物盐溶解于氢氧化铵中，使其向下通过阴离子交换柱以用氢氧根离子置换氯离子，然后移除溶剂，来制备。可供选择的结构，诸如上文化学式 II 中所示那些，可通过使用 3-氨基苯甲酸而不是 4-氨基苯甲酸来获得。

当溶解于水溶液（优选碱性水溶液）中时，有色材料能够形成有色相或组分。有色相或组分是本领域中熟知的（参见，例如，《Handbook of Liquid Crystals》第 2B 卷第 XVIII 章“Chromonics”，John Lydon，第 981 - 1007 页，1998），并且可由平多环芳族分子叠层构成。所述分子构成了由亲水性基团围绕的疏水性核。所述叠层可采取多种形态，但是通常通过趋于形成由叠层产生的柱来表征。所形成的有序分子叠层随着浓度的增加而生长。

优选将所述有色材料放置于含有一种或多种 pH 调节化合物和任选含有表面活性剂的水溶液中。加入 pH 调节化合物化合物，可使所述有色材料能够更易溶于水溶液中。适宜的 pH 调节化合物包括任何已知的碱，例如氢氧化铵或各种胺。可将表面活性剂加入到水溶液中以促进药物掺入到有色纳米粒子基质中。适宜的表面活性剂包括离子和非离子表面活性剂（优选非离子）。也可加入可选的添加剂，诸如粘度调节剂（例如聚乙二醇）和/或粘结剂（例如，低分子量水解淀粉）。

通常，所述有色材料可在低于约 40°C（更通常在室温下）的温度下溶解于水溶液中，并且通过加入碱被中和至 pH 6 至 8。然后将中和的有色材料与水溶性聚合物溶液混合。然而，本领域的技术人员将认识到，所得金属纳米粒子的几何形状和大小可在一些程度上通过改

变温度来控制。

此外，已发现，特定的水溶性聚合物可影响金属纳米粒子的形状。在大多数情况下，获得球形金属纳米粒子。在另一个实施例中，由于使用改性的淀粉，可获得针状（类似于针的）金属纳米粒子。金属纳米粒子的纵横比在 1:4 至 1:10 的范围内，并且具有 300 纳米至约 5 毫米的长度。在本发明的又一个实施例中，可获得椭球形或环形。

包含有色材料的含水组合物可与包含水溶性聚合物的无色相混合。所述水溶性聚合物优选具有小于约 20,000 的分子量。

可用的水溶性聚合物包括例如基于乙烯聚合物的水溶性聚合物、聚羧酸盐、聚丙烯酸盐、聚酰胺、聚胺、聚乙二醇、纤维质、淀粉和改性淀粉等、以及它们的混合物。共聚物，例如嵌段或无规共聚物也是可用的。优选的水溶性聚合物包括例如纤维质、淀粉（包括改性的淀粉，诸如膦酸化或碘化淀粉）、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚（乙烯乙二醇）-共-（丙二醇）、以及它们的混合物。

所述水溶液中每种组分的相对浓度将随所得纳米粒子的期望大小以及它们的预期应用而变化。然而一般来讲，所述有色材料加入到水溶性聚合物溶液中的量将足以使得所述有色相是不连续的，而所述水溶性聚合物相是连续的。通常选择所述水溶性聚合物和有色材料的量，以使得以干重为基准，所述比率为至少约 5:1 且小于约 99:1，并且优选为 3:1 至 15:1。一般来讲，所述水溶性聚合物包含 15 至 25 重量% 的水性混合物。一般来讲，有色材料的浓度为水性混合物的 0.25 至 7 重量%。

可选地，可加入增加表面张力或促进涂布的表面活性剂和其它添加剂（例如，短链醇诸如乙醇）。

本发明的水不溶性不连续相由通过多价阳离子非共价交联的有色材料构成。这种交联形成了不溶于水的三维基质。非共价是指交联不涉及永久形成的共价（或化学）键。也就是说，交联不由致使形成较大新分子的化学反应产生，而是由阳离子与主体分子的缔合产生，所述缔合足够强以能够不经历化学反应而将它们结合在一起。这些交互作用通常是离子性的，并且可由主体分子上的形式负电荷与多价阳离子的形式正电荷交互作用而产生。由于所述多价阳离子具有至少两个正电荷，因此其能够与两个或更多个有色分子形成离子键。也就是说，在两个或更多个有色分子间形成交联。优选二价和/或三价阳离子。更优选大多数多价阳离子为二价。适宜的阳离子包括任何二价或三价阳离子，尤其优选钙、镁、锌、铝和铁。

一般来讲，在形成包含水溶性聚合物连续相和有色材料不连续相的分散体之后，有色材料被交联。通常，将所述分散体加入到含过量多价阳离子盐的溶液中。

非共价交联后，所述纳米粒子可与表面改性剂接触，以使得所述粒子更加亲水、疏水、生物适合或具有更大的生物活性。所述表面基团在粒子表面上的含量足以形成表面改性的有色纳米粒子，所述粒子随后能够分散于连续相中而不会聚集。优选在有色纳米粒子表面上含有足量的表面基团以形成单层，优选连续单层。一般来讲，首先将交联的有色纳米粒子从水溶性聚合物分散体中分离出来，然后再悬浮于表面改性剂溶液中。

表面改性基团可衍生自表面改性剂。表面改性剂可示意性地由化学式 A-B 表示，其中 A 基团能够与有色纳米粒子表面连接，而 B 基团为赋予所期望亲水性、疏水性或生物相容性的增容基团。可选择增容基团，以使得粒子相对极性增强、相对极性减弱、或相对非极性。

适宜的表面改性剂类别包括碳、硫和磷的有机含氧酸，例如，烷

基羧酸盐、烷基硫酸盐、烷基磺酸盐、烷基磷酸盐和烷基膦酸盐、配糖膦酸酯、以及它们的组合。

具有羧酸官能团的极性表面改性剂的代表性实例包括酸或盐形式的具有化学结构 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{COOH}$ ($n=2-50$) 的聚(乙烯乙二醇)一羧酸，和具有化学结构 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$ 的 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸。

具有羧酸官能团的非极性表面改性剂的代表性实例包括酸或盐形式的辛酸、十二酸和油酸。对于包含烯属不饱和度的羧酸诸如油酸而言，碳-碳双键可以 Z 或 E 立体异构体形式存在，或者为它们的混合物。

适宜的含磷酸的实例包括酸或盐形式的烷基膦酸，包括例如辛基膦酸、癸基膦酸、十二烷基膦酸、十八烷基膦酸、油基膦酸和具有化学结构 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ($n=2-50$) 的聚(乙烯乙二醇)一膦酸。对于包含烯属不饱和度的膦酸诸如油基膦酸而言，碳-碳双键可以 Z 或 E 立体异构体形式存在，或者为它们的混合物。

适宜的含磷酸的其它实例还包括烷基磷酸酯，诸如磷酸一酯和二酯，包括例如磷酸辛酯、磷酸十二烷酯、磷酸油酯、磷酸二油酯、磷酸油基甲酯、和具有化学结构 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$ ($n=2-50$) 的聚(乙烯乙二醇)一磷酸。

在一些改性形式中，表面改性剂 A-B 中的 B 基团还可包含额外的特定官能团，以进一步调节有色纳米粒子的亲水性、疏水性或生物相容性。适宜的官能团包括但不限于羟基、羰基、酯、酰胺、醚、氨基和季铵官能团。

如果需要生物相容性，则所述有色纳米粒子可用配糖膦酸酯例如

磷酸的葡糖昔、甘露糖昔和半乳糖昔来表面改性。

包含有色材料和水溶性聚合物的含水组合物可与贵金属盐溶液混合以形成金属有色纳米粒子。随后，可使所述混合物与多价阳离子盐接触，以非共价交联有色材料，并掺入贵金属盐。

优选的金属盐包括银盐（例如，硝酸银、乙酸银等）、金盐（例如硫代苹果酸钠金、氯化金等）、铂盐（例如硝酸铂、氯化铂等）、以及它们的混合物。最优选的金属盐包括，硝酸银、乙酸银、硫代苹果酸钠金、氯化金、以及它们的混合物。也可使用其它过渡金属盐。具体地讲，可使用一价过渡金属阳离子的盐。

将所得混合物施用到基底表面上。适宜的基底包括接受所述混合物施用的任何固体材料（例如，玻璃或聚合物薄膜）。

在将所述混合物施用到基底表面上之前或之后，可通过本领域已知的还原方法将所述金属盐还原。例如，通过使用还原剂（例如，三（二甲基氨基）硼烷、硼氢化钠、硼氢化钾或硼氢化铵）、电子束（电子束）处理、或紫外（UV）光来实施还原。

在金属盐被还原后，干燥所涂布的层，并且除去有色材料，以仅使金属纳米粒子保留在上述基底上。所述方法可用于制备基本均匀间隔在基底表面上的球形金属纳米粒子。

可通过任何提供有色材料有序布置方式的可用方法来施用所述混合物，例如通过涂层技术，诸如线绕涂布棒或挤出模方法，以形成其中具有金属纳米粒子涂层的被涂布基底，其中掺有贵金属盐的交联有色纳米粒子。在施用期间或施用之后，可选地向所述混合物施加剪切取向或磁性取向。向所述混合物施加剪切力或磁力，可有助于促进有色材料排列成行，以在干燥时获得定向结构或基质。

使用任何适用于干燥水性涂层的方法来实施所涂布层的干燥。可用的干燥方法不会损坏涂层或显著破坏涂层或施用期间赋予的所涂布层的取向。

干燥后，除去有色材料，以仅使金属纳米粒子保留在基底上。可使用任何方法，例如通过加热至分解（例如通过加热至约 300°C 以上），来除去有色材料。作为另外一种选择，如果所述基底是玻璃，则可用碱性溶液来除去有色材料。

干燥后，可除去水溶性聚合物，以仅使有色基质（包含金属性或金属纳米粒子）保留在基底上，作为离散的纳米粒子。例如，水溶性聚合物浓度越高，有色纳米粒子间的间隔越大。

有利的是，与实现相分离的其它体系（例如聚合物-聚合物体系）不同，所述水溶性聚合物易于从有色材料中除去。例如，可通过加热至比水溶性聚合物分解温度高但比有色材料分解温度低的温度（例如，加热至约 200°C 至 350°C 之间），来除去水溶性聚合物。作为另外一种选择，可使所述有色材料不溶解（例如，通过质子化或酰胺化（也就是说，通过与二胺反应），或通过加热至约 250°C 来热分解铵盐），并且使所述水溶性聚合物可用水除去。

所述金属有色纳米粒子可用于众多应用中，诸如医学影像、光学开关装置、光学通讯体系、红外光检测器、红外隐形装置、化学传感器、无源太阳辐射积聚或偏转装置等。

在另一个实施例中，本发明提供了用于包封并可控释放的组合物，所述组合物包含水不溶性基质，所述基质包含被多价阳离子非共价交联的有色主体分子。所述组合物的特征在于可将生物活性化合物包封于基质并随后释放。

所述组合物的特征在于可包封和释放客体分子。可用客体分子的实例包括染料、美容剂、香料、调味剂和生物活性化合物，诸如药物、除草剂、杀虫剂、信息素和杀真菌剂。本文中的生物活性化合物定义为旨在用于疾病诊断、治疗、缓解、处理或预防，或旨在用于影响生物活体结构或功能的化合物。药物（即药物活性成分）是尤其可用的旨在对生物体具有治疗功效的客体分子。作为另外一种选择，除草剂和杀虫剂是旨在对生物活体诸如植物或害虫具有不利功效的生物活性化合物实例。虽然任何类型的药物均可与本发明的组合物一起使用，但是尤其适宜的药物包括当配制成固体剂型时较不稳定的那些，受胃的低 pH 环境不利影响的那些，受胃肠道中酶作用不利影响的那些，以及适于经由持续或可控释放供给患者的那些。

客体-主体配合物将选择性地使药物免受某些环境状况的作用，然后在其它环境条件下可控地释放药物。在一个方面，当向动物给药时，所述基质在胃的酸性环境中是稳定的，而在进入肠的非酸性环境时溶解，即 pH 变化的结果。在另一方面，所述基质将使药物免受酶降解作用。

本发明还提供了一种基质，所述基质可有效地分离粒子中的药物分子，以避免组合剂型中不同药物间的不宜交互作用（例如化学反应）、单独药物组分的不宜变化（例如奥斯特瓦尔德熟化或粒子增长，晶形的变化）、和/或药物与一种或多种赋形剂间的不宜交互作用。在一个方面，本发明的基质可将原本在彼此存在下不稳定的两种药物配制成为稳定的剂型。在另一个方面，本发明的基质可将原本在彼此存在下不稳定的药物和赋形剂配制成为稳定的剂型。

本发明还提供了一种通过将有色主体分子、客体生物活性分子和多价交联离子直接混合的工艺来制备基质的方法，所述基质将选择性地使药物免受某些环境状况的作用。

通过将有色主体分子与多价阳离子混合可制备纳米粒子。通常，这可通过将有色主体分子溶于水溶液中，随后加入多价阳离子以致使纳米粒子沉淀，或者通过将溶解有色主体分子的水溶液加入到多价阳离子溶液中来完成。通过在沉淀之前，将药物加入到主体分子水溶液中或多价阳离子溶液中来将药物（或其它客体分子）包含或复合在基质中。作为另外一种选择，在与主体分子或多价阳离子溶液混合之前，可将药物分散或溶解在另一种赋形剂或媒介物中，诸如油或推进剂。粒子可通过例如过滤、喷雾、或其它方法来收集，并且干燥以除去含水载体。

在一个方面，在加入有色主体分子加入到包含分散剂的含水溶液中之前，将客体分子诸如药物溶解于所述溶液中。适宜的分散剂包括烷基磷酸盐、膦酸盐、磺酸盐、硫酸盐或羧酸盐，包括长链饱和脂肪酸或醇以及单或多不饱和脂肪酸或醇。油基膦酸是适宜分散剂的实例。虽然不受任何具体理论的束缚，但是据认为，所述分散剂有助于分散客体分子以使得它被更好地包封。

可在加入有色主体分子之前，将碱性化合物加入到客体分子溶液中。作为另外一种选择，可在客体分子与有色主体分子溶液混合之前，将碱性化合物加入到有色主体分子溶液中。适宜碱性化合物的实例包括乙醇胺、氢氧化纳或氢氧化锂、或胺，诸如一胺、二胺、三胺或多胺。虽然不受理论的束缚，但是据认为，碱性化合物有助于溶解主体化合物，尤其是当主体化合物为三嗪化合物时，诸如上文化学式 I 和 II 所描述的那些。

虽然可制备大粒子（例如，直径大约为若干毫米），但是本发明粒子的质量中值直径尺寸通常小于 1000 纳米，通常小于 500 纳米，并且在一些情况下小于 100 纳米。在某些实例中，期望粒子具有大于 $1\mu\text{m}$ 的尺寸。具体地讲，这些粒度适用于口腔递送由于某些酶的存在

而在肠中不稳定的药物。上述药物的实例包括蛋白、肽、抗体，以及其它对主体的酶作用尤其敏感的生物分子。在上述情况下，这些小粒子可被直接吸收到肠壁中，以使得粒子在通过肠道屏障后基本溶解，以致最大程度地降低了与肠内环境作用的敏感药物的量。粒子它们一般的形状通常为球形，但是也可采用任何其它适宜的形状，诸如针形、圆柱形或板形。

所述粒子可溶解于一价阳离子或其它非离子化合物诸如表面活性剂的水溶液中。代表性的一价阳离子包括钠和钾。需要溶于粒子中的一价阳离子的浓度将取决于主体分子的类型和在基质中的量，但是为了使粒子完全溶解，一般来讲应至少使一价阳离子的摩尔数等同于基质中羧基的摩尔数。如此，每个羧基至少有一个一价阳离子缔合。

还可通过调节用于交联的多价阳离子的类型和量来调节粒子溶解的速率。虽然二价阳离子足以交联所述基质，但是更高化合价的阳离子将会提供额外的交联并导致溶解速率减缓。除了化合价以外，溶解速率还取决于具体的阳离子类型。例如，与配位二价阳离子诸如钙或锌相比，非配位的二价阳离子诸如镁通常将致使溶解更快，所述配位的二价阳离子具有能够与自由电子对形成配位键的空电子轨道。

可将不同的阳离子类型混合，以获得非整数的平均阳离子化合价。具体地讲，二价和三价阳离子的混合物通常导致溶解速率比其中所有阳离子均为二价的类似基质更慢。在一个方面，所有的客体分子将随时间而被释放，但是在某些应用中，期望仅使得部分客体分子被释放。例如，可调节主体分子和多价阳离子的类型或量，以使得被释放的客体分子总量变化取决于它们被放置的环境。在一个实施例中，所述粒子不溶于酸性溶液中，从而使酸敏性客体分子免于降解。在另一个实施例中，所述粒子不溶于包含一价阳离子的酸性溶液中，从而使酸敏性客体分子免于降解。

在其中客体分子为药物的特定情况下，所期望的两种普通类型的常见释放特征形式是立即释放或持续释放。使用立即释放，通常期望大部分药物在小于约 4 小时、通常小于约 1 小时、通常小于约 30 分钟、以及在一些情况下小于约 10 分钟的期间内释放。在一些情况下，期望药物释放几乎是瞬时的，也就是说在大约几秒内发生。使用持续（或可控）释放，通常期望大部分药物在大于或等于约 4 小时的期间内释放。在例如各种可植入应用中，可能需要一个月或更长的周期。口服持续释放剂型通常在约 4 小时至约 14 天，有时约 12 小时至约 7 天的期间内，释放大部分药物。在一个方面，期望在约 24 至约 48 小时的期间内，释放大部分药物。

当例如剂型提供初始猝然释放以快速缓解特定病症，随后持续释放以提供病症的延续治疗时，立即释放和持续释放的组合也是期望的。

在一些情况下，可理想地具有脉动式或多峰式的药物释放，以使得释放速率随时间变化，例如增加或降低，以匹配生物体生理节奏的节律。同样，可理想地提供药物延时释放，以使得在便利时进行剂型给药，诸如在即将睡觉之前，却又可阻止药物释放，直至稍后其更为有效的时期，诸如即将醒来之前。一种实现脉动式、多峰式或延时释放特征形式的方法是：混合两种或更多种具有不同药物释放特征形式的粒子。作为另外一种选择，可形成具有两个或更多个不同相的粒子，诸如具有不同药物释放特征形式的内核和外壳。

发现本发明包封药物的纳米粒子在口服剂型药物递送中具有特殊的用途。代表性口服剂型包括固体剂型，诸如片剂和胶囊，但是还可包括其它口服给药的剂型，诸如液态悬浮液和糖浆。在一个方面，本发明的组合物是在酸性溶液中稳定，并且可溶于一价阳离子水溶液中的粒子。在另一个方面，当向动物给药时，所述粒子在胃的酸性环境中是稳定的，并且在进入肠的非酸性环境时溶解。当所述粒子在酸性溶液中稳定时，所述粒子通常可稳定的时段超过 1 小时，有时超过 12

小时，并且当存在于 pH 小于 7.0，例如小于约 5.0，并且在某些情况下小于约 3.0 的酸性环境中时，可稳定超过 24 小时。

下面的实例进一步说明了本发明的目标和优点，但是这些实例中所提到的具体材料和数量以及其它条件和细节，均不应被解释为是对本发明的不当限制。

实例

下面的例进一步说明了本发明的目的和优点，但这些实施例中列举的特定物质和用量以及其它条件和细节不应当解释为是对本发明的不当限制。

除非另外指明，所有的试剂和溶剂均得自或可得自 Sigma-Aldrich Co. (St.Louis, MO)。

如本文所用，“HPMC”是指具有的数均分子量为约 10,000 的羟丙基甲基纤维素；

“纯化水”是指可以商品名“OMNISOLVE”得自 EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown, NJ) 的水。

制备性实例 1

制备油基膦酸酯

搅拌 60.0g (0.209mol) 油基氯（得自 TCI America (Portland, OR)）和 84.2g (0.525mol) 亚磷酸三乙酯（得自 Alfa Aesar (Ward Hill, MA)）的混合物，并在 150°C 下加热。2 天后，再加入 87.0g (0.524mol) 亚磷酸三乙酯，并持续加热。再经过 6 天后，再加入 87.0g (0.524mol) 亚磷酸三乙酯，并且将反应温度升至 170°C。再经过 14 天后，在减压下蒸馏混合物，然后瓶对瓶减压蒸馏浓缩的混合物，得到 78.3g 油基膦酸二乙酯，为透光的无色液体 (4Pa (0.03mmHg) 下的沸点为 170-185°C)。在搅拌下，向 48.6g (0.125mol) 油基膦酸二乙酯的 150mL

二氯甲烷溶液中，滴加 42.1g (0.275mol) 三甲基溴硅烷。室温下 24 小时后，使用旋转蒸发器浓缩溶液，然后将所得混合物溶于 250mL 甲醇中。在室温下将此溶液搅拌 1 小时，然后使用旋转蒸发器浓缩所述混合物。将溶于甲醇并浓缩重复两次。将所得产物溶于 500mL 己烷中，并且将此溶液过滤。将滤液在干冰中冷却，然后通过过滤收集沉淀出的固体，并且用冷的己烷洗涤，得到 28.6g 油基膦酸，为白色固体。产物的 ¹H、¹³C、和 ³¹P NMR 光谱与所指定的结构相符。

制备性实例 2

制备聚(乙烯乙二醇)膦酸

在 60°C 下，向具有的数均分子量为约 2000 的 750.0g 聚(乙烯乙二醇)甲基醚(得自 Clariant Corp. (Mount Holly, NC))中，于搅拌下滴加 59.5g 亚硫酰氯。析出的气体通过包含 25% 氢氧化钠水溶液的 U 形管排出。加入完成后，将反应混合物的温度升至 70°C。5h 后，当温度升至 90°C 时，缓慢地使氮气鼓泡通过混合物，并且使反应混合物在 90°C 下保持过夜，同时持续用氮气鼓泡。通过在 125 °C 下，减压加热 90 分钟来分离出残余的挥发性物质，并且粗产物无需进一步纯化即可使用。

将此粗产物与 187g 亚磷酸三乙酯的混合物搅拌并在 150°C 下加热。3 天后，再加入 187g 亚磷酸三乙酯，并且将温度升至 160°C。再过 2 天后，于 160°C 下加入第三部分的 187g 亚磷酸三乙酯，并且在 160°C 下再持续加热 6 天。然后在 6.67Pa (0.05mmHg) 下，从所述混合物中蒸馏出挥发性组分，直至最终浴温为 130°C，并且所述粗产物无需进一步纯化即可使用。

向此产物的 1 升二氯甲烷溶液中，加入 153.1g 三甲基溴硅烷。将此混合物在室温下搅拌 18 小时，然后将溶液在减压下浓缩，直至最终浴温为 110°C。使浓缩物冷却至 50°C，将产物溶于 750mL 甲醇中，并且在室温下将所得溶液搅拌过夜。在减压下浓缩所述混合物，

直至最终浴温为 110°C，再次将浓缩物溶于 750mL 甲醇中，并且将所得溶液在 40°C 下搅拌过夜。再次浓缩所述混合物，并且在真空下，使浓缩物在 80°C 下维持过夜，以除去挥发性组分。冷却至室温，得到 757g 白色蜡质固体。最终产物和所有中间体的 ¹H、¹³C、和 ³¹P NMR 光谱与所指定的结构相符。

实例 1

制备有色纳米粒子

使用纯化水制备水溶液，所述水溶液包含 20% 重量的具有化学式 IV 结构的有色化合物，和 0.8% 重量的油基膦酸（以总溶液重量为基准）。将按重量计一份的此溶液与按重量计 15 份 25% 重量的 HPMC 水溶液混合，并且使用机械搅拌器搅拌所述混合物。将一滴此溶液加入到 10% 重量的 ZnCl₂ (3mL) 水溶液中，并且使所述混合物在室温下不搅拌静置 4 小时。其后，将包含有色纳米粒子的产物混合物转移到聚（乙烯）离心管中。将所述混合物离心 15 分钟，然后滗析出上层清液。将纯化水加入到离心管中，并且将所述混合物再次离心 15 分钟。滗析出上层清液，获得产物。使用 ZEN3600 型粒度分析仪（可得自 Malvern Instruments (Southborough, MA)），通过动态光散射进一步分析产物，并且发现具有约 662 纳米的平均粒度。

实例 2

制备有色纳米粒子

依照实例 1 的工序；不同的是使用 25% 重量的 HPMC 水溶液中的 20%。使用 ZEN3600 型粒度分析仪（可得自 Malvern Instruments (Southborough, MA)），通过动态光散射分析产物，并且发现具有约 569 纳米的平均粒度。

实例 3

制备有色纳米粒子

通过将 2.02g 由化学式 IV 表示的有色化合物、7.67g 纯化水搅

拌在一起，随后向此混合物中加入八滴 50% 重量的 NaOH 水溶液、五滴 25% 重量的 NaOH 水溶液和两滴 5% 重量的 NaOH 水溶液，来制备所述有色化合物的水溶液。所得混合物的 pH 为约 7.5。然后，向搅拌着的此 3.02g 部分混合物中，加入 0.087g 3% 重量的油基膦酸水溶液。在机械搅拌下，将 0.32g 有色/油基膦酸部分混合物加入到 6.42g 25% 重量的 HPMC 水溶液中。将一滴此混合物加入到 3 毫升 10% 重量的 ZnCl₂ 水溶液中，并且使所述溶液在室温下静置 30 分钟。其后，将包含有色纳米粒子的产物混合物转移到聚（乙烯）离心管中。将所述混合物离心 15 分钟，然后滗析出上层清液。将纯化水加入到离心管中，并且将所述混合物再次离心 15 分钟。滗析出上层清液，获得产物。

实例 4

制备包含牛胰岛素的有色纳米粒子

通过将 3.34g 由化学式 IV 表示的有色化合物、6.59g 纯化水、20 滴 50% 重量的 NaOH 水溶液和 2 滴 1N 的 HCl 水溶液搅拌在一起，来制备所述有色化合物的水溶液。所得有色溶液的 pH 为 7.25。通过首先将 0.043 g 得自牛胰腺的牛胰岛素（得自 Sigma-Aldrich Co. (St.Louis, MO)）与 2.6g 纯化水搅拌在一起，然后接着向搅拌的所述混合物中，加入 100 微升 1N 的 HCl 水溶液、100 微升 3% 重量的油基膦酸水溶液、100 微升 5% 重量的 NaOH 水溶液和一滴 1N HCl 水溶液，以获得 pH 为 7.2 的混合物，来制备胰岛素溶液。将 1.6g 部分胰岛素混合物加入到搅拌着的 2.04g 部分有色混合物中。然后将 0.5g 胰岛素/有色部分混合物与 2.51g 25% 重量的 HPMC 水溶液在一起机械搅拌。持续搅拌 15 分钟，其后将 0.63g 所搅拌的部分混合物加入到 14.03g 含 1% 重量 ZnCl₂ 和 9% 重量 CaCl₂ 的水溶液中。使此溶液在室温下静置 15 分钟，其后用手将其轻轻振荡。然后，将包含有色纳米粒子的产物混合物转移到聚（乙烯）离心管中。将所述混合物离心 15 分钟，然后滗析出上层清液。将纯化水加入到离心管中，并且将所述混合物再次离心 15 分钟。滗析出上层清液，获得

产物。

实例 5

制备有色纳米粒子

通过将 1.99g 由化学式 IV 表示的有色化合物、8.14g 纯化水、9 滴 50% 重量的 NaOH 水溶液和 4 滴 1N 的 HCl 水溶液搅拌在一起，来制备所述有色化合物的水溶液。所得有色溶液的 pH 为 7.4。分别地，通过将 0.194g PEG 酸酐、1.94g 纯化水、一滴 25% 重量的 NaOH 水溶液和一滴 1N 的 HCl 水溶液搅拌在一起，制备 MPEG 酸酐的水溶液此 PEG 酸酐溶液的 pH 为 8.36。将 1.07g 部分 PEG 酸酐溶液与 8.02g 25% 重量的 HPMC 水溶液搅拌在一起。向此搅拌着的 2.07g 部分 HPMC 混合物中，加入 0.17g 有色溶液。将 0.55g 此部分混合物加入到 12.39g 10% 重量的 ZnCl₂ 水溶液中，并且使此混合物静置一小时。然后，将包含有色纳米粒子的产物混合物转移到聚（乙烯）离心管中。将所述混合物离心 15 分钟，然后滗析出上层清液。将纯化水加入到离心管中，并且将所述混合物再次离心 15 分钟。滗析出上层清液，获得产物。通过扫描电子显微镜法，分析所述产物。图 1 为所述有色纳米粒子的扫描电子显微图。

实例 6

制备包含银纳米粒子的有色纳米粒子

将硝酸银（0.44g）溶于两毫升纯化水中。然后，将 30% 重量的氢氧化铵水溶液滴加到搅拌着的硝酸银溶液中，直至所述溶液颜色变成褐色，然后变成无色。将 0.2g 此部分硝酸银溶液与 0.8g 33% 重量的具有化学式 IV 结构的有色化合物水溶液搅拌在一起。然后将 0.5g 此部分混合物与 6g 25% 重量的 HPMC 水溶液在一起机械搅拌。在具有三（二甲基氨基）硼烷敞开容器的密闭室中，使含有此混合物的敞开容器放置过夜，以将银盐还原成元素银纳米粒子。然后，将 0.6g 此部分混合物加入到过量的 10% 重量氯化锌水溶液中，并且使此混合物静置 15 分钟，然后轻轻振荡约一个小时。然后，将由包含银纳米粒

子的有色纳米粒子构成的产物混合物转移到聚（乙烯）离心管中。在 3200 转每分钟下，将所述混合物离心 20 分钟，然后滗析出上层清液。将纯化水加入到离心管中，并且将所述混合物轻轻振荡约 30 分钟，并且再次离心 15 分钟。滗析出上层清液，获得产物。

实例 7

使用阳离子淀粉，制备有色纳米粒子

在搅拌下，以按重量计一份有色溶液对按重量计十二份改性淀粉溶液的比率，将 20% 重量的由化学式 III 表示的有色化合物水溶液加入到 10% 重量的 STA-LOK 156（改性的淀粉，可得自 Tate & Lyle PLC (London, United Kingdom)) 水溶液中。30 分钟后，将此混合物的等分试样加入到过量的 10% 重量的 $ZnCl_2$ 水溶液中，并使所述混合物静置。然后，将产物混合物转移到聚（乙烯）离心管中。在 3200 转每分钟下，将所述混合物离心 20 分钟，然后滗析出上层清液。将纯化水加入到离心管中，并且将所述混合物轻轻振荡约 30 分钟，并且再次离心 15 分钟。滗析出上层清液，获得产物。在 100X 下拍摄的产物光学显微图示于图 3 中。

实例 8

制备包含荧光牛血清白蛋白的有色纳米粒子

在搅拌下，以按重量计一份有色溶液对按重量计十二份改性淀粉溶液的比率，将含 20% 重量由化学式 III 表示的有色化合物与 1% 重量荧光异硫氰酸酯共轭牛血清白蛋白（可得自 Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO)) 的溶液加入到 10% 重量的 STA-LOK 156（改性的淀粉，可得自 Tate & Lyle PLC (London, United Kingdom)) 水溶液中。30 分钟后，将此混合物的等分试样加入到过量的 10% 重量的 $ZnCl_2$ 水溶液中，并使所述混合物静置。然后，将产物混合物转移到聚（乙烯）离心管中。在 3200 转每分钟下，将所述混合物离心 20 分钟，然后滗析出上层清液。将纯化水加入到离心管中，并且将所述混合物轻轻振荡约 30 分钟，并且再次离心 15 分钟。滗析出上层清液，获

得产物。在 100X 下拍摄的产物光学显微图示于图 4 中。

在不偏离本发明的范围和精神的前提下，对本发明的各种改进和改变对于本领域技术人员将是显而易见的。应该理解，本发明不限于以上提供的示例性实施例和实例，上述实例和实施例仅以举例的方式提出，而且本发明的范围仅受以下所附的权利要求书的限制。

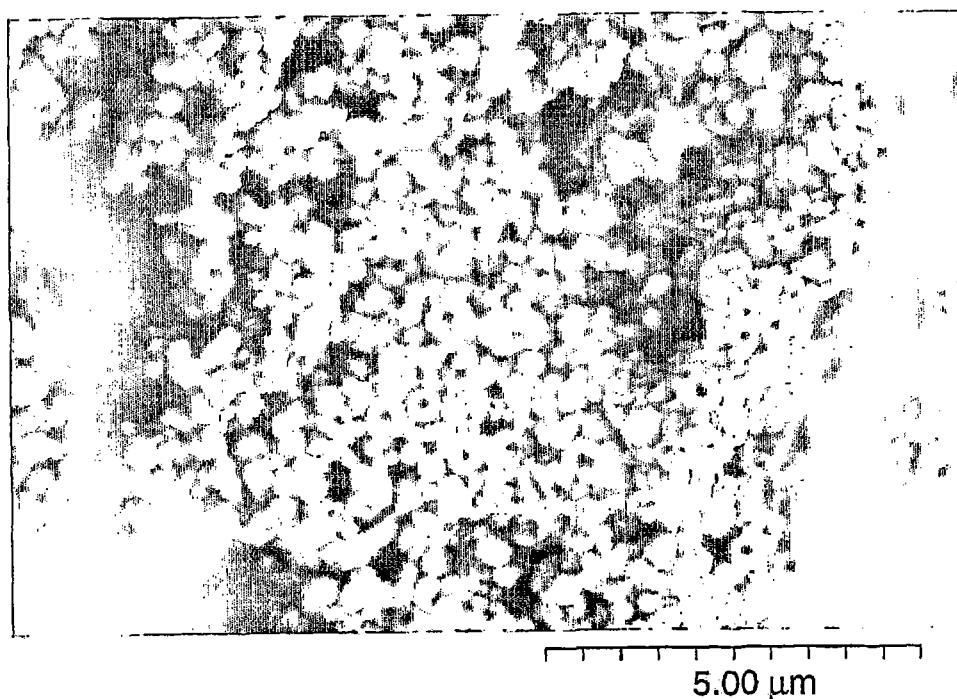


图1



图2

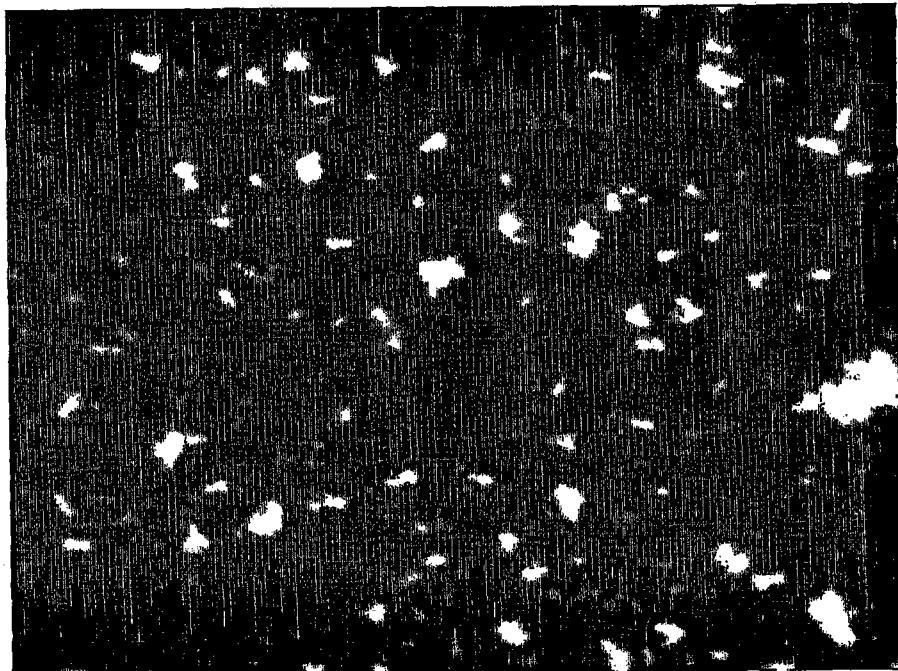


图3

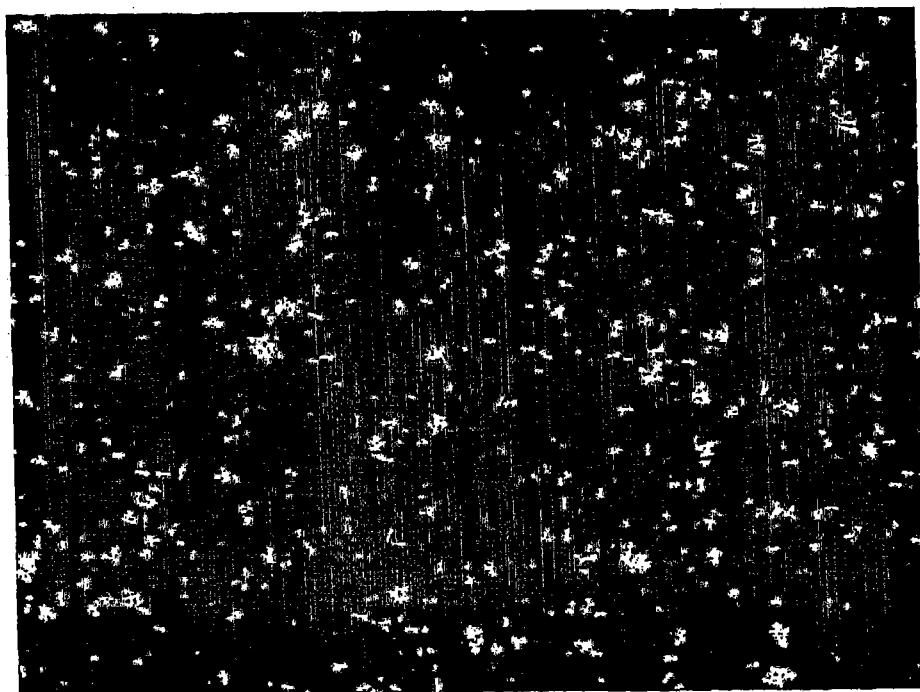


图4