

(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 2 月 24 日 (24.02.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/037262 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 51/02 (2006.01) *A61K 103/00* (2006.01)

A61K 51/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

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。

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/102962

(22) 国际申请日: 2021 年 6 月 29 日 (29.06.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202010847923.6 2020 年 8 月 21 日 (21.08.2020) CN

(71) 申请人: 上海交通大学 (SHANGHAI JIAO TONG
UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市闵行区东
川路 800 号, Shanghai 200240 (CN)。

(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))。

(72) 发明人: 张春富 (ZHANG, Chunfu); 中国上海市闵
行区东川路 800 号, Shanghai 200240 (CN)。

(74) 代理人: 上海旭诚知识产权代理有
限公司 (SUNRAY INTELLECTUAL PROPERTY
ATTORNEYS); 中国上海市浦东新区东
方路 710 号汤臣金融大厦 1806 室, 郑立,
Shanghai 200122 (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,
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,

(54) **Title:** METAL NANOPARTICLE CONTAINING RADIONUCLIDE, NANOMATERIAL, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF IN PREPARATION OF TARGETED DRUG

(54) 发明名称: 含有放射性核素的金属纳米颗粒、纳米材料及其制备方法和在制备靶向药物中的应用

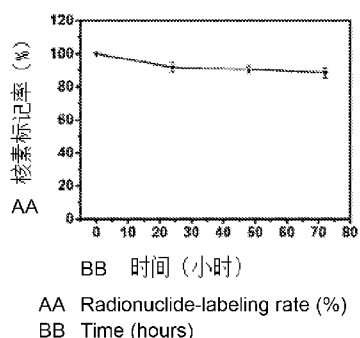


图 1

(57) **Abstract:** Disclosed are a metal nanoparticle containing a radionuclide, a nano-material containing the nanoparticle, and a preparation method therefor and the use thereof in the preparation of a targeted drug. A radionuclide is doped in the metal nanoparticle and/or labeled on the surface thereof. Labeling with multiple radionuclides individually or simultaneously is realized, and the application of the radionuclide on a radioactive nano-drug is broadened.

(57) **摘要:** 一种包含放射性核素的金属纳米颗粒, 包含该纳米颗粒的纳米材料及其制备方法和在制备靶向药物中的应用, 其中放射性核素掺杂于所述金属纳米颗粒中和/或标记于其表面, 实现了多种放射性核素单独或同时标记, 拓宽了放射性核素在放射性纳米药物上的应用。

WO 2022/037262 A1

含有放射性核素的金属纳米颗粒、纳米材料及其制备方法和在制备靶向药物中的应用

技术领域

本发明涉及含有放射性核素的金属纳米颗粒、纳米材料及其制备方法和在制备靶向药物中的应用。

背景技术

放射性纳米药物在多种疾病的诊断与治疗方面发挥着越来越重要的作用，而构建放射性纳米药物的关键技术之一就是实现高效稳定的核素标记。随着核医学与纳米技术的不断发展，多种纳米材料的核素标记方法被提出。目前已见报道的方法主要分为两类：核素外标记与核素内标记。核素外标记是目前放射性药物核素标记最为常用的方法，其利用螯合剂与核素发生配位结合，进而实现快速高效标记，常用的螯合剂主要有 DOTA（1，4，7，10-四氮杂环十二烷-1，4，7，10-四乙酸）、NOTA（1，4，7-叠氮酸钠-1，4，7-三乙酸）、DTPA（二乙烯三胺五乙酸）等。利用螯合剂实现核素外标记有快速、高效、药物纯化方便等优势，但螯合剂的引入可能会对药物的药代动力学行为及体内稳定性造成影响，且标记的核素有脱标的可能，造成了药物的脱靶及诊断结果的假阳性，因此一些新型的核素内标记方法被提出。

核素内标记是一种无螯合剂配体的核素标记方法，其利用纳米颗粒本身特有的物理、化学性质或特殊的化学反应过程将核素掺杂于纳米载体内部。核素内标记的方法具有快速、简单、标记稳定性好、无螯合剂配体干扰等优点，目前已见报道的主要分为“冷-热前体混合法”、“特定捕获法”、“离子交换法”和“质子束激发”四种方法。其中对“冷-热前体混合法”的研究最为广泛，其基本原理是将放射性核素离子与非放射性的化合物混合，共同进行化学合成反应，进而实现核素标记。

现有的核素标记方法存在以下问题：

- 1、现有核素标记方法大都借助螯合剂将核素偶联于药物载体上，螯合剂的引入可能会改变药物的药代动力学行为；
- 2、现有核素内标记的方法仅能标记与载体元素化学性质相近的少数核素，限制了多种核素的同时标记；
- 3、现有核医学的标记方法要求在较小的反应体系中进行以提高标记效率，反应体积为数十至数百微升，虽然在小体系下反应能提高标记效率，但限制了放射性药物的大规模合成与制备。
- 4、目前所研究报道的放射性纳米药物大多存在粒径较大、体内行为较差、在肝脾中大量累积的问题，对正常组织器官造成较大伤害。

发明内容

本发明的目的之一是为了克服现有技术中的不足，提供一种含有放射性金属核素的金属纳米颗粒及其制备方法和在制备靶向药物中的应用。

为实现以上目的，本发明通过以下技术方案实现：

含有放射性核素的金属纳米颗粒，其特征在于，所述含有放射性核素的金属纳米颗粒包括放射性核素和金属纳米颗粒；所述放射性核素掺杂于和/或标记在所述金属纳米颗粒中。

根据本发明的一个实施方案，所述放射性核素掺杂于所述金属纳米颗粒的晶格中和/或标记于所述金属纳米颗粒的晶格的表面。

根据本发明的一个实施方案，所述放射性核素选自 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 ^{198}Au 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 中的一种或几种。

根据本发明的一个实施方案，所述金属纳米颗粒为含有金、银或铜的金属纳米颗粒。

根据本发明的一个实施方案，含金的金属纳米颗粒为金、银或铜的单一金属纳米颗粒。

根据本发明的一个实施方案，所述金属纳米颗粒为混合金属纳米颗粒，所述混合金属纳米颗粒中包括金、银或铜中的至少两种金属。

根据本发明的一个实施方案，所述金属纳米颗粒中为含硫的金属纳米颗粒，所述含硫的金属纳米颗粒包含金、银或铜中的一种或多种金属；在所述含硫的金属纳米颗粒中，金属的重量含量大于硫的重量含量。

一种纳米材料，其特征在于，包括前述的含有放射性核素的金属纳米颗粒，以及含有巯基基团的有机物。

根据本发明的一个实施方案，所述的含有巯基基团的有机物包覆所述含有放射性金属核素的金属纳米颗粒。

根据本发明的一个实施方案，所述含有巯基基团的有机物，其中巯基基团在有机物中的数量大于或等于 1。

根据本发明的一个实施方案，所述含有巯基基团的有机物包括小肽、氨基酸、脱氧核糖核酸、蛋白质、含有巯基基团的聚乙二醇或带有等量正、负电荷的两性化合物和烷基硫醇中的一种或几种。

根据本发明的一个实施方案，所述小肽为含有半胱氨酸的小肽。

根据本发明的一个实施方案，所述小肽包括谷胱甘肽、RGD 肽和奥曲肽中的一种或多种。

前述的纳米材料的制备方法，其特征在于，包括步骤：

(1)、金、银或铜的水溶性金属盐中的至少一种、放射性核素盐与含有巯基基团的有机物于水中反应，得到反应溶液；

(2)、调节步骤 (1) 获得的反应溶液的 pH 值至 3~7.5；

(3)、获得的反应溶液在 25℃~120℃ 下反应；

其中，若步骤 (1) 中加入金的水溶性金属盐，则进行步骤 (2) 后进行步骤 (3)；若步骤 (1) 中未加入金的水溶性金属盐，则在步骤 (1) 后直接进行步骤 (3)。

根据本发明的一个实施方案，所述步骤 (2) 中，调节步骤 (1) 的反应溶液的 pH 值至 6.5~7.5；所述步骤 (3) 中，步骤 (2) 获得的反应溶液在 40℃~75℃ 下反应。

根据本发明的一个实施方案，所述步骤 (2) 中，将所述步骤 (1) 获得的反应溶液 pH 值调节为 3-6.5；所述步骤 (3) 中，步骤 (2) 获得的反应溶液在 75℃-120℃ 下反应。

根据本发明的一个实施方案，所述步骤 (2) 中的调节后的 pH 值越低，则步骤 (3) 中的反应温度越高。

根据本发明的一个实施方案，所述放射性核素盐为可溶于水的盐。

根据本发明的一个实施方案，所述放射性核素盐为放射性核素的盐酸盐和/或硝酸盐。

根据本发明的一个实施方案，所述步骤（2）中，使用可溶于水的碱或可溶于水的碳酸盐调节反应溶液的 pH 值。

根据本发明的一个实施方案，所述可溶于水的碱包括氢氧化钾、氢氧化钠、氨水中的一种或几种；所述可溶于水的碳酸盐包括碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠中的一种或几种。

根据本发明的一个实施方案，所述水溶性金属盐与含有巯基基团的有机物的摩尔比为 1:（1.5-3）。

根据本发明的一个实施方案，还包括步骤（4），将步骤（3）获得的溶液超滤，再使用磷酸盐缓冲溶液洗涤。

根据本发明的一个实施方案，所述含有巯基基团的有机物，其中巯基基团在有机物中的数量大于或等于 1。

根据本发明的一个实施方案，所述含有巯基基团的有机物选自小肽、氨基酸、脱氧核糖核酸、蛋白质、含有巯基基团的聚乙二醇或带有等量正、负电荷的两性化合物和烷基硫醇中的一种或几种。

根据本发明的一个实施方案，所述小肽为含有半胱氨酸的小肽。

根据本发明的一个实施方案，所述小肽选自谷胱甘肽、RGD 肽和奥曲肽及其衍生物中的一种或多种。

根据本发明的一个实施方案，步骤（3）中还包括加入水溶性碱性硫化物。

根据本发明的一个实施方案，所述水溶性碱性硫化物为硫化铵、硫化钠或硫化钾。

前述的纳米材料在制备靶向药物中的应用。

本发明中的含有放射性核素的金属纳米颗粒、纳米材料及其制备方法和在制备靶向药物中的应用，实现基于金属纳米颗粒的无配体和配体的核素标记。本发明无配体标记建立了一种通用方法，实现对多种放射性金属核素的单独或同时标记，拓宽了放射性金属核素在放射性纳米药物上的应用。本发明实现大体系合成条件下仍然能高效标记核素，推动放射性纳米药物的大批量合成。本发明基于金属纳米颗粒建立新型核素标记方法，使得纳米材料有更好的靶向性，尽量减少在肝脾部的聚集，降低对正常组织器官的损伤。

本发明涉及的放射性核素无配体标记，通过掺杂，放射性核素以原子形式占据了金属纳米团颗粒的晶格，极大提高了放射性金属核素标记的稳定性。

本发明可实现放射性核素的广谱标记，多种放射性核素可单独或同时标记，如 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 ^{198}Au 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y 的标记等，打破了传统核素内标方法只能标记与载体元素化学性质相同或相近的放射性金属核素。多种放射性核素同时标记可为诊疗一体化提供有力的工具，比如 $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ 、 $^{64}\text{Cu}/^{177}\text{Lu}$ 、 $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ 、 $^{68}\text{Ga}/^{90}\text{Y}$ 、 $^{64}\text{Cu}/^{90}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}/^{90}\text{Y}$ 等。

本发明涉及的放射性核素标记方法可实现大批量大体积合成，体积可达 500 mL 产品；打破了传统放射性核素标记方法必须为小体系，只有数十微升至数百微升的限制，且此方法合成的放射性纳米材料具有 > 90% 的产率和 > 90% 的标记率。

本发明所合成产品可制成的放射性药物以超小粒径金属纳米颗粒为载体，可通过肾

脏清除，极大降低了传统纳米颗粒由于体内累积而对肝、脾等器官造成的长期毒性。同时，此纳米材料具有更好的肿瘤靶向性，且容易通过偶联靶向分子实现对肿瘤的主动靶向。

附图说明

图 1 为本发明实施例 1 中制备的 RGD-GS- $^{177}\text{LuAu}$ NCs 核素标记稳定性曲线。

图 2 为本发明实施例 1 中制备的 RGD-GS- $^{177}\text{LuAu}$ NCs 材料的紫外-可见吸收光谱图与产品照片（插图）。

图 3 为本发明实施例 1 中制备的 RGD-GS- $^{177}\text{LuAu}$ NCs 材料的透射电镜（TEM）表征图。

图 4 为本发明实施例 1 中 RGD-GS- $^{177}\text{LuAu}$ NCs 产品的粒径分布图及其高斯分布拟合曲线，图中显示合成后的产品粒径集中在 2 nm 左右，粒径分布较为均一。

图 5 为本发明实施例 2 中制备的 RGD-GS- $^{68}\text{GaAu}$ NCs 核素标记稳定性曲线。

图 6 为本发明实施例 16 中 F-GS- $^{68}\text{GaAu}$ NCs 产品的粒径分布柱状图及其高斯分布拟合曲线，图中显示合成后的产品粒径集中在 1 nm 左右，粒径分布较为均一。

图 7 为本发明实施例 16 中制备的 F-GS- $^{68}\text{GaAu}$ NCs 产品的紫外-可见吸收光谱图。

图 8 为本发明实施例 16 中 F-GS- $^{68}\text{GaAu}$ NCs 产品的荧光光谱图。

图 9 为本发明实施例 16 中 F-GS- $^{68}\text{GaAu}$ NCs 产品的 TEM 表征图。

具体实施方式

本发明中的含有放射性金属核素的金属纳米颗粒基本原理为金属掺杂，即将放射性核素如 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 ^{198}Au 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 和 ^{89}Sr 等中的一种或几种掺杂进金属纳米颗粒的晶体结构中，掺杂进去的放射性金属核素由于占据了金属纳米颗粒本身的晶格位置，因此具有极好的稳定性。

本发明方法的技术核心在于含有巯基基团的有机物对金、银或铜的水溶性金属盐及放射性核素盐的共还原，反应分为以下过程：

（1）、含有巯基基团的有机物、金、银或铜的水溶性金属盐中的至少一种，以及放射性核素盐，于混合溶液中反应生成含金、银或铜的产物。

（2）、步骤（1）中的含金产物在一定的 pH 值及反应温度下逐渐消解溶于水中；

（3）、金、银或铜的水溶性金属盐和放射性核素盐在含有巯基基团的有机物的还原作用下共同生成掺杂放射性核素的金属纳米颗粒。

本发明中的纳米材料合成路线有两种，一种是在反应溶液 pH 值为 6.5~7.5，在 40℃~75℃下反应；另一种路线是在反应溶液 pH 值为 3.5~6.5，在 75℃~120℃下反应。

第一种路线中，以含有巯基基团的有机物选自小肽为例对反应原理总结为：

（1）、不溶于水的含金的产物的生成：

首先将金、银或铜的水溶性金属盐与需要标记的放射性核素盐溶液混合于超纯水中，然后加入小肽，室温下搅拌反应，此时小肽表面的巯基基团会与金的水溶性金属盐中的金离子和放射性核素金属离子反应生成不溶于水的白色絮状物。随着时间的延长，白色絮状物不断增多，直至不再有显著变化。

（2）、白色絮状物的消解：

向步骤（1）的反应溶液中逐滴滴加碱溶液，将反应溶液 pH 值调整为 6.5~7.5；而且直至白色絮状物完全溶解，反应体系此时呈无色透明状。此时步骤（1）中不溶于水的白色絮状物消解为无色透明，金属纳米团颗粒初步生成。

（3）、金属纳米颗粒的生成：

将步骤（2）中的反应溶液置入 40℃~75℃水浴中，缓慢搅拌 30 分钟，生成粒径为

2 nm 左右的金属纳米颗粒，此金属纳米团颗粒掺杂了放射性核素。放射性核素的掺杂量可通过改变反应前加入的放射性核素盐的量来调节。最终的产物中，含有核素的金属纳米颗粒外包覆有小肽。

产品浓缩与纯化处理：

将前述步骤（3）生成的产品转移至超滤管中，离心过滤出未完全反应的小肽、金属离子等，然后用 pH 值为 7.4 的磷酸缓冲盐溶液洗涤 3 次，得到无色透明的纳米悬浮液，其中的纳米粒子为 1-2 nm。

分别取最终产品及滤液测其放射性活度，计算得到核素的标记率，计算公式为：

核素标记率（%）= 产品的放射性活度 / （产品的放射性活度 + 滤液的放射性活度）× 100%。

放射性化学纯度测定：取 1 μL 产品滴加于即时薄层色谱纸上，进行放射性薄层色谱分析，得到放射性化学纯度。

材料表征：

对最终产品进行粒径、形貌、紫外-可见吸收光谱及原子吸收光谱表征，确认为预期产物。

实施例 1

本实施例以包覆有 c(RGDyC) 环状小肽的 GS-¹⁷⁷LuAu NCs （简称为 RGD-GS-¹⁷⁷LuAuNCs）放射性纳米材料及其合成方法为例。RGD-GS-¹⁷⁷LuAu NCs 中，HAuCl₄ 被 GSH 和环状 RGD 小肽 c(RGDyC) 还原为金纳米颗粒，¹⁷⁷Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中，最终产品为无色透明液体。纯化后的最终产品即包覆有环状小肽 c(RGDyC) 的 GS-¹⁷⁷LuAu NCs。本实施例的最终反应 pH 为 7.0 左右，反应温度为 60 °C。

制备方法包括如下步骤：

（1）、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水，然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 HAuCl₄·3H₂O 及 3 mCi ¹⁷⁷LuCl₃（3 μL），搅拌混合均匀，然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的还原型谷胱甘肽(Reduced GSH)与 100 μL 浓度为 1 mg/mL 的环状 RGD 环肽 c(RGDyC) 溶液逐滴加入混合体系。其中 HAuCl₄·3H₂O 与 GSH 和环状 RGD 环肽的摩尔数之和比为 1: 2，每一分子的 GSH 与环状 RGD 环肽中均含有一个巯基基团。

可观察到反应体系由淡黄色变为黄褐色，又快速变为无色，接着形成白色絮状物，白色絮状物为[Au(I)-SG]高聚物。

（2）、室温下搅拌，逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液，调节 pH 至 7.0，白色絮状物消解，溶液变为无色透明状，标志着[Au(I)-SG]低聚物的生成。

（3）、接下来将反应瓶转移至 60 °C 水浴中，继续搅拌反应 30 min，即可收样，最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纯化与浓缩：将合成好的上述产品转移至 50 mL 体积的超滤管中，离心超滤以去除未完全反应的谷胱甘肽、氯金酸和游离的放射性金属核素，然后用磷酸盐缓冲液超滤洗涤三次，得最终产品 RGD-GS-¹⁷⁷LuAuNCs。

核素标记率测定：分别取最终产品及滤液测其放射性活度，依据下式计算标记率：

核素标记率（%）= 产品的放射性活度 / （产品的放射性活度 + 滤液的放射性活度）× 100%；

核素标记稳定性表征：将 50 μL 产品与 950 μL 10% 的大鼠血清（溶于 PBS）混合均匀，分别于混合后 24 h，48 h，72 h 按照上述方法测定标记率，得到稳定性曲线。

放射性化学纯度测定：取 1 μL 产品滴加于即时薄层色谱纸上，进行放射性薄层色谱分析，得到放射性化学纯度。

放射性纳米材料表征：取浓缩纯化后的材料稀释 5 倍，分别进行水合粒径（HD）、

紫外-可见光吸收光谱 (Uv-vis spectrum)、原子吸收光谱 (AAS) 及透射电镜 (TEM) 的表征。结果表明: 材料的粒径为 2 nm 左右, 在 330 nm 和 375 nm 处有特征吸收的肩峰。各项表征结果见附图。

图 1 为标记了 ^{177}Lu 的金纳米颗粒在大鼠血清中的核素稳定性, 图中可以看出 RGD-GS- $^{177}\text{LuAu NCs}$ 材料在三天后仍然有 > 80% 的稳定性, 核素标记率在 90% 以上。图 2 为 RGD-GS- $^{177}\text{LuAu NCs}$ 材料合成后的紫外-可见吸收光谱图, 可以看出材料在 330 nm 和 375 nm 处有特征的肩峰, 在 500 nm 之后没有吸收峰, 表明生成的产品为小粒径的金纳米颗粒; 图 3 为 RGD-GS- $^{177}\text{LuAu NCs}$ 材料的 TEM 图; 图 4 为本发明实施例 1 中 RGD-GS- $^{177}\text{LuAu NCs}$ 产品的粒径分布图及其高斯分布拟合曲线。从图 3、图 4 中可以看出材料粒径分布均一, 在 2 nm 左右。

实施例 2

本实施例以包覆有环状 RGD 环肽的 GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$ (简称为 RGD-GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$) 放射性纳米材料及其合成方法为例。

RGD-GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$ 中, HAuCl_4 被 GSH 和 RGD 环肽 c(RGDyC) 还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。最终产品为无色透明纳米颗粒悬浮液。本实施例的最终反应 pH 为 6.8, 反应温度为 50 °C。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 及 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的还原型谷胱甘肽 (Reduced GSH) 与 100 μL 浓度为 1 mg/mL 的 RGD 环肽 c(RGDyC) 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 GSH 和环状 RGD 环肽的摩尔数之和比为 1: 2, 每一分子的 GSH 与环状 RGD 小肽中均含有一个巯基基团。

可观察到反应体系由淡黄色变为黄褐色, 又快速变为无色, 接着形成白色絮状物。白色絮状物为 $[\text{Au}(\text{I})\text{-SG}]$ 高聚物。

(2)、室温下搅拌, 逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 6.8, 白色絮状物消解, 溶液变为无色透明状, 标志着 $[\text{Au}(\text{I})\text{-SG}]$ 低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 50 °C 水浴中, 继续搅拌反应 30 min, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。

图 5 为标记了 ^{68}Ga 的金纳米颗粒在大鼠血清中的核素稳定性, 图中可以看出, RGD-GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$ 材料在接近两个半衰期时仍然有较高的核素稳定性 (一个半衰期内 > 80%), 核素标记率在 90% 以上。

实施例 3

本实施例以包覆有 c(RGDyC) 环状小肽的 GS- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ (简称为 RGD-GS- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$) 放射性纳米材料及其合成方法为例。

RGD- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ 中, HAuCl_4 被 GSH 和 RGD 小肽 c(RGDyC) 还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。最终产品为无色透明纳米颗粒悬浮液。本实施例的最终反应 pH 为 7.5, 反应温度为 70 °C。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的还原型谷胱甘肽 (Reduced GSH) 与 100 μL 浓度为 1 mg/mL 的 RGD 环肽 c(RGDyC) 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 GSH

和环状 RGD 小肽的摩尔数之和比为 1: 2, 每一分子的 GSH 与环状 RGD 小肽中均含有一个巯基基团。

可观察到反应体系由淡黄色变为黄褐色, 又快速变为无色, 接着形成白色絮状物, 即为[Au(I)-SG]高聚物。

(2)、室温下搅拌, 逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 7.5, 白色絮状物消解, 溶液变为无色透明状, 标志着[Au(I)-SG]低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 70 °C 水浴中, 继续搅拌反应 30 min, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右, 在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰, 核素标记率高 (> 90%), 稳定性好 (一个半衰期内 > 80%)。

实施例 4

本实施例以包覆有 c(RGDyC) 环状小肽的 $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs (简称为 RGD-GS- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs) 放射性纳米材料及其合成方法为例。

RGD- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs 中, HAuCl_4 被 GSH 和 RGD 环肽 c(RGDyC) 还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 6.5, 反应温度为 40 °C。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的还原型谷胱甘肽 (Reduced GSH) 与 100 μL 浓度为 1 mg/mL 的 RGD 环肽 c(RGDyC) 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 GSH 和环状 RGD 小肽的摩尔数之和比为 1: 2, 每一分子的 GSH 与环状 RGD 小肽中均含有一个巯基基团。

可观察到反应体系由淡黄色变为黄褐色, 又快速变为无色, 接着形成白色絮状物, 即为[Au(I)-SG]高聚物。

(2)、室温下搅拌, 逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 6.5, 白色絮状物消解, 溶液变为无色透明状, 标志着[Au(I)-SG]低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 40 °C 水浴中, 继续搅拌反应 2 h, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右, 在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰, 核素标记率高 (> 90%), 稳定性好 (一个半衰期内 > 80%)。

实施例 5

本实施例以半胱氨酸 Cys 为还原剂合成 $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs 放射性纳米材料 (简称 Cys- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs)。Cys- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs 中, HAuCl_4 被 Cys 还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。最终产品为无色透明纳米颗粒悬浮液。本实施例的最终反应 pH 为 7.0, 反应温度为 60 °C。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的半胱氨酸 (Cys) 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 Cys 的摩尔数之比为 1: 2, 每一分子的 Cys 中含有一个巯基基团。

可观察到反应体系由淡黄色变为黄褐色，又快速变为无色，接着形成白色絮状物，即为[Au(I)-SG]高聚物。

(2)、室温下搅拌，逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液，调节 pH 至 7.0，白色絮状物消解，溶液变为无色透明状，标志着[Au(I)-SG]低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 60 °C 水浴中，继续搅拌反应 30 min，即可收样，最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右，在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰，核素标记率高(> 90%)，稳定性好(一个半衰期内> 80%)。

实施例 6

本实施例以半胱氨酸 Cys 为还原剂合成 $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ 放射性纳米材料(简称 Cys- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$)。Cys- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ 中， HAuCl_4 被 Cys 还原为金纳米颗粒， ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。最终产品为无色透明纳米颗粒悬浮液。本实施例的最终反应 pH 为 6.8，反应温度为 50 °C。

制备方法包括如下步骤：

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水，然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl)，搅拌混合均匀，在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH，以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的半胱氨酸(Cys)溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 Cys 的摩尔数之比为 1: 2，每一分子的 Cys 中含有一个巯基基团。

可观察到反应体系由淡黄色变为黄褐色，又快速变为无色，接着形成白色絮状物，即为[Au(I)-SG]高聚物。

(2)、室温下搅拌，逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液，调节 pH 至 6.8，白色絮状物消解，溶液变为无色透明状，标志着[Au(I)-SG]低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 50 °C 水浴中，继续搅拌反应 30 min，即可收样，最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右，在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰，核素标记率高(> 90%)，稳定性好(一个半衰期内> 80%)。

实施例 7

本实施例以 2, 3-二巯基丁二酸(DMSA)为还原剂合成 $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ (简称为 D- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$) 放射性纳米材料。

D- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ 中， HAuCl_4 被 DMSA 还原为金纳米颗粒， ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 7.2，反应温度为 40 °C。

制备方法包括如下步骤：

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水，然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl)，搅拌混合均匀，在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH，以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 50 mM 的 DMSA 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 DMSA 摩尔数之比为 1: 2，每一分子的 DMSA 含有两个巯基基团。

(2)、室温下搅拌 5-10 min，然后逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液，调节 pH 至 7.2，溶液变为无色透明状，标志着[Au(I)-SG]低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 40 °C 水浴中，继续搅拌反应 2 h，即可收样，最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分

布在 2 nm 左右,核素标记率高 (> 90%),稳定性好(一个半衰期内 > 80%)。

实施例 8

本实施例以 2, 3-二巯基丁二酸 (DMSA) 为还原剂合成 $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs (简称为 D- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs) 放射性纳米材料。

D- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs 中, HAuCl_4 被 DMSA 还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 6.9, 反应温度为 55℃。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 50 mM 的 DMSA 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 DMSA 摩尔数之比为 1: 2, 每一分子的 DMSA 含有两个巯基基团。

(2)、室温下搅拌 5-10 min, 然后逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 6.9, 溶液变为无色透明状, 标志着 $[\text{Au}(\text{I})\text{-SG}]$ 低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 55℃ 水浴中, 继续搅拌反应 2 h, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右, 核素标记率高 (> 90%), 稳定性好(一个半衰期内 > 80%)。

实施例 9

本实施例以 2, 3-二巯基丁二酸 (DMSA) 为还原剂合成 $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs (简称为 D- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs) 放射性纳米材料。

D- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs 中, HAuCl_4 被 DMSA 还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 6.5, 反应温度为 70℃。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 50 mM 的 DMSA 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 DMSA 摩尔数之比为 1: 2, 每一分子的 DMSA 含有两个巯基基团。

(2)、室温下搅拌 5-10 min, 然后逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 6.5 左右, 溶液变为无色透明状, 标志着 $[\text{Au}(\text{I})\text{-SG}]$ 低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 70℃ 水浴中, 继续搅拌反应 30 min, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右, 核素标记率高 (> 90%), 稳定性好(一个半衰期内 > 80%)。

实施例 10

本实施例以谷胱甘肽 (GSH) 为还原剂合成 Au-Cu 合金纳米颗粒, 并标记 ^{68}Ga 与 ^{177}Lu (简称为 GS- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuCuAu}$ NCs)。本实施例合金纳米颗粒中, Au 与 Cu 的摩尔比为 9: 1, 但不仅限于此比例。

GS- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuCuAu}$ NCs 中, CuCl_2 与 HAuCl_4 被 GSH 还原为合金纳米颗粒, ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进合金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 6.5, 反应温度为 60℃。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 36 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、20 μL 浓度为 50 mM 的 CuCl_2 溶液、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$

(100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的 GSH 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 CuCl_2 的摩尔数之和与 GSH 的摩尔数之比为 1: 2, 每一分子的 GSH 含有一个巯基基团。

(2)、室温下搅拌 5-10 min, 然后逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 6.5 左右, 溶液为无色透明状, 标志着 $[\text{Au}(\text{I})\text{-SG}]$ 低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 60 $^\circ\text{C}$ 水浴中, 继续搅拌反应 30 min, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右, 在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰, 核素标记率高 ($> 90\%$), 稳定性好 (一个半衰期内 $> 80\%$)。

实施例 11

本实施例以十二烷基硫醇 (TDDM) 为还原剂合成金纳米颗粒, 并标记 ^{68}Ga 与 ^{177}Lu (简称为 TDDM- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$)。TDDM- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ 中, HAuCl_4 被 TDDM 还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 6.6, 反应温度为 63 $^\circ\text{C}$ 。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的 TDDM 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 TDDM 的摩尔数之比为 1: 2, 每一分子的 TDDM 含有一个巯基基团。

(2)、室温下搅拌 5-10 min, 然后逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 6.6, 溶液为无色透明状, 标志着 $[\text{Au}(\text{I})\text{-SG}]$ 低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 63 $^\circ\text{C}$ 水浴中, 继续搅拌反应 30 min, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右, 核素标记率高 ($> 90\%$), 稳定性好 (一个半衰期内 $> 80\%$)。

实施例 12

本实施例以 DNA-SH 为还原剂合成金纳米颗粒, 并标记 ^{68}Ga 与 ^{177}Lu (简称为 DNA- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$)。DNA- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ 中, HAuCl_4 被 DNA 上偶联的巯基还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 7.1, 反应温度为 58 $^\circ\text{C}$ 。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的 DNA-SH 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 DNA-SH 的摩尔数之比为 1: 2, 每一分子的 DNA-SH 含有一个巯基基团。

(2)、室温下搅拌 5-10 min, 然后逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 7.1, 溶液为无色透明状, 标志着 $[\text{Au}(\text{I})\text{-SG}]$ 低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 58 $^\circ\text{C}$ 水浴中, 继续搅拌反应 30 min, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分

布在 2 nm 左右, 核素标记率高 ($> 90\%$), 稳定性好 (一个半衰期内 $> 80\%$)。

实施例 13

本实施例以 PEG-SH 为还原剂合成金纳米颗粒, 并标记 ^{68}Ga 与 ^{177}Lu (简称为 DNA- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$)。PEG- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ 中, HAuCl_4 被 DNA 上偶联的巯基还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 和 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 6.9, 反应温度为 60°C 。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 5 mL 超纯水, 然后依次加入 40 μL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL) 和 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (100 μL , 0.05 M HCl), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 5 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 200 μL 浓度为 100 mM 的 PEG-SH 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 PEG-SH 的摩尔数之比为 1: 2, 每一分子的 PEG-SH 含有一个巯基基团。

(2)、室温下搅拌 5-10 min, 然后逐滴加入浓度为 0.5 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 6.9, 溶液为无色透明状, 标志着 $[\text{Au}(\text{I})\text{-SG}]$ 低聚物的生成。

(3)、接下来将反应瓶转移至 60°C 水浴中, 继续搅拌反应 30 min, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右, 核素标记率高 ($> 90\%$), 稳定性好 (一个半衰期内 $> 80\%$)。

实施例 14

本实施例以谷胱甘肽 (GSH) 为还原剂进行大批量 (500 mL) 合成 $^{68}\text{GaAu NCs}$ (简称为 GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$)。

GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$ 中, HAuCl_4 被 GSH 还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 7.0, 反应温度为 40°C 。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 500 mL 超纯水, 然后依次加入 4 mL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、10 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (1 mL, 0.05 M HCl) 及 GaCl_3 溶液 (1 mL, 0.1 μM), 搅拌混合均匀, 在混合液中加入 50 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH, 以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 4 mL 浓度为 500 mM 的 GSH 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 GSH 的摩尔数之比为 1: 2, 每一分子的 GSH 中含有一个巯基基团。

(2)、室温下搅拌 5-10 min, 溶液出现白色絮状物, 然后逐滴加入浓度为 50 M 的 NaOH 溶液, 调节 pH 至 7.0, 白色絮状物消解, 溶液变为无色透明状。

(3)、接下来将反应瓶转移至 40°C 水浴中, 继续搅拌反应 2 h, 即可收样, 最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右, 在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰, 核素标记率高 ($> 90\%$), 稳定性好 (一个半衰期内 $> 80\%$)。

实施例 15

本实施例以谷胱甘肽 (GSH) 为还原剂进行大批量 (1000 mL) 合成 $^{68}\text{GaAu NCs}$ (简称为 GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$)。

GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$ 中, HAuCl_4 被 GSH 还原为金纳米颗粒, ^{68}Ga 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 7.5, 反应温度为 60°C 。

制备方法包括如下步骤:

(1)、在反应瓶内加入 1000 mL 超纯水, 然后依次加入 8 mL 浓度为 250 mM 的 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、10 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (1 mL, 0.05 M HCl) 及 GaCl_3 溶液 (2 mL, 0.1 μM),

搅拌混合均匀，在混合液中加入 50 μL 左右浓度为 1.0 M 的 NaOH，以中和 $^{68}\text{GaCl}_3$ 引入的盐酸溶液。然后将 8 mL 浓度为 500 mM 的 GSH 溶液逐滴加入混合体系。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 GSH 的摩尔数之比为 1: 2，每一分子的 GSH 中含有一个巯基基团。

(2)、室温下搅拌 5-10 min，溶液出现白色絮状物，然后逐滴加入浓度为 50 M 的 NaOH 溶液，调节 pH 至 7.5 左右，白色絮状物消解，溶液变为无色透明状。

(3)、接下来将反应瓶转移至 60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中，继续搅拌反应 30 min，即可收样，最终合成产品为无色透明的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 2 nm 左右，在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰，核素标记率 > 90%，稳定性好（一个半衰期内 > 80%）。

以下实施例合成有荧光性能的金纳米颗粒，选用的合成条件为：反应温度：75-120 $^{\circ}\text{C}$ ；反应 pH：3-6.5

实施例 16

本实施例以 GSH 作为还原剂，在较高温度（100 $^{\circ}\text{C}$ ）下合成有荧光性能的金纳米颗粒，并标记 ^{68}Ga （简称为 F-GS- $^{68}\text{GaAu}$ NCs）。

F-GS- $^{68}\text{GaAu}$ NCs 中， HAuCl_4 被 GSH 还原为金纳米颗粒， ^{68}Ga 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 4.0，反应温度为 100 $^{\circ}\text{C}$ 。

制备方法包括步骤：

(1)、在反应瓶内加入 4.5 mL 超纯水，然后依次加入 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ （250 mM，48 μL ）及 3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ （0.05 M HCl, 0.5 mL），搅拌混合均匀，加入 NaOH 溶液（1.0 M，25 μL ）以中和核素溶液引入的盐酸。然后加入配制好的 GSH 溶液（100 mM，180 μL ）。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 GSH 的摩尔数之比为 1: 1.5，每一分子的 GSH 中含有一个巯基基团。

(2)、紧接着逐滴加入 NaOH 溶液（1.0 M）将混合溶液 pH 调节至 4.0，然后在室温下快速搅拌 5 min。

(3)、转移至 100 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中继续搅拌反应 15 min 即可收样。最终产品为淡黄色透明的纳米悬浮液，纳米材料表现出荧光性质。

本实施例方法路线下合成的金属纳米颗粒与以上实施例（例 1-15）的差异在于：

(1) 相同之处：最终产品均为 < 2 nm，内标了放射性元素的金纳米颗粒；

(2) 不同之处：实施例 1-15 产品性状为无色透明，本实施例及以下实施例为淡黄色；例 1-15 产品的粒径（约 1.7 nm）略大于本实施例（约 1 nm）；两产品的紫外-可见吸收光谱略有差异，但都可以表明产品为超小粒径金纳米颗粒；实施例 1-15 无荧光性能，本实施例有绿色荧光。

核素标记率、稳定性、材料的纯化与浓缩以及材料表征过程同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 1 nm 左右，在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰，荧光性质为：最大激发峰在 450 nm 附近，最大发射峰在 580 nm 附近，核素标记率高（> 90%），稳定性好（一个半衰期内 > 80%）。

实施例 17

本实施例以 GSH 作为还原剂，在较高温度（120 $^{\circ}\text{C}$ ）下合成有荧光性能的金纳米颗粒，并同时标记 ^{68}Ga 与 ^{177}Lu （简称为 F-GS- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs）。

F-GS- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu}$ NCs 中， HAuCl_4 被 GSH 还原为金纳米颗粒， ^{68}Ga 与 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 3.0，反应温度为 120 $^{\circ}\text{C}$ 。

制备方法包括如下步骤：

(1)、在反应瓶内加入 4.5 mL 超纯水，然后依次加入 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ （250 mM，

48 μL)、3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (0.05 M HCl, 0.5 mL) 及 3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL)，搅拌混合均匀，加入 NaOH 溶液 (1.0 M, 25 μL) 以中和核素溶液引入的盐酸。然后加入配制好的 GSH 溶液 (100 mM, 180 μL)。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 GSH 的摩尔数之比为 1: 1.5，每一分子的 GSH 中含有一个巯基基团。

(2)、紧接着逐滴加入 NaOH 溶液 (1.0 M) 将混合溶液 pH 调节至 3.0，然后在室温下快速搅拌 5 min。

(3)、将反应液转移至 120 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中继续搅拌反应 15 min 即可收样。最终产品为淡黄色透明的纳米悬浮液，纳米材料表现出荧光性质。核素标记率、稳定性、材料的纯化与浓缩以及材料表征过程同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 1 nm 左右，在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰，荧光性质为：最大激发峰在 450 nm 附近，最大发射峰在 580 nm 附近，核素标记率高 (> 90%)，稳定性好 (一个半衰期内 > 80%)。

实施例 18

本实施例以半胱氨酸 (Cys) 作为还原剂，在较高温度 (75 $^{\circ}\text{C}$) 下合成有荧光性能的金纳米颗粒，并同时标记 ^{68}Ga 与 ^{177}Lu (简称为 F-CyS- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$)。

F-GS- $^{68}\text{Ga}^{177}\text{LuAu NCs}$ 中， HAuCl_4 被 Cys 还原为金纳米颗粒， ^{68}Ga 与 ^{177}Lu 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 5.0，反应温度为 75 $^{\circ}\text{C}$ 。

制备方法包括如下步骤：

(1)、在反应瓶内加入 4.5 mL 超纯水，然后依次加入 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (250 mM, 48 μL)、3 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (0.05 M HCl, 0.5 mL) 及 3 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$ (3 μL)，搅拌混合均匀，加入 NaOH 溶液 (1.0 M, 25 μL) 以中和核素溶液引入的盐酸。然后加入配制好的 Cys 溶液 (100 mM, 180 μL)。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 Cys 的摩尔数之比为 1: 1.5，每一分子的 Cys 中含有一个巯基基团。

(2)、紧接着逐滴加入 NaOH 溶液 (1.0 M) 将混合溶液 pH 调节至 5 左右，然后在室温下快速搅拌 5 min。

(3)、将反应液转移至 75 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中继续搅拌反应 15 min 即可收样。最终产品为淡黄色透明的纳米颗粒悬浮液，纳米材料表现出荧光性质。核素标记率、稳定性、材料的纯化与浓缩以及材料表征过程同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 1 nm 左右，在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰，荧光性质为：最大激发峰在 450 nm 附近，最大发射峰在 580 nm 附近，核素标记率高 (> 90%)，稳定性好 (一个半衰期内 > 80%)。

实施例 19

本实施例以谷胱甘肽 (GSH) 为还原剂进行大批量 (500 mL) 合成有荧光的 $^{68}\text{GaAu NCs}$ (简称为 F-GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$)。

GS- $^{68}\text{GaAu NCs}$ 中， HAuCl_4 被 GSH 还原为金纳米颗粒， ^{68}Ga 以原子的形式被掺杂进金纳米颗粒的晶格中。本实施例的最终反应 pH 为 6.5，反应温度为 90 $^{\circ}\text{C}$ 。

制备方法包括步骤：

(1)、在反应瓶内加入 450 mL 超纯水，然后依次加入 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (250 mM, 4.8 mL) 及 15 mCi $^{68}\text{GaCl}_3$ (0.05 M HCl, 1.5 mL)，搅拌混合均匀，加入 NaOH 溶液 (1.0 M, 75 μL) 以中和核素溶液引入的盐酸。然后加入配制好的 GSH 溶液 (100 mM, 18 mL)。其中 $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 与 GSH 的摩尔数之比为 1: 1.5，每一分子的 GSH 中含有一个巯基基团。

(2)、紧接着逐滴加入 NaOH 溶液 (1.0 M) 将混合溶液 pH 调节至 6.5，然后在室温下快速搅拌 5 min。

(3)、将反应液转移至 90 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中继续搅拌反应 15 min 即可收样。最终产品为淡

黄色透明的纳米悬浮液，纳米材料表现出荧光性质。

核素标记率、稳定性、材料的纯化与浓缩以及材料表征过程同实施例 1。表征结果显示生成的金纳米颗粒粒径分布在 1 nm 左右，在 330 nm 与 375 nm 处有特征吸收的肩峰，荧光性质为：最大激发峰在 450 nm 附近，最大发射峰在 580 nm 附近，核素标记率高（>90%），稳定性好（一个半衰期内 > 80%）。

以下实施例合成有含硫的金属纳米颗粒

实施例 20

本实施例以 BSA 为还原剂与稳定剂，合成 Ag_2S 纳米颗粒，同时标记 ^{177}Lu 核素，得到最终产物 $\text{BSA}@^{177}\text{LuAg}_2\text{S}$ 放射性纳米颗粒。制备方法如下：

(1) 将 AgNO_3 (2.5 mL, 4 mM) 与 $^{177}\text{LuCl}_3$ (100 μCi) 加入到 BSA (5 mL, 2 mg/mL) 溶液中并进行搅拌，形成 BSA-Ag^+ 复合物，将混合物进行过夜搅拌 (12 h)；

(2) 将 Na_2S (2.5 mL, 8 mM) 注射进入上述混合物中，室温下 (约 25°C) 继续搅拌十分钟，得到深棕色的纳米颗粒悬浮液

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。

表征结果显示最终生成的 $\text{BSA}@^{177}\text{LuAg}_2\text{S}$ 纳米颗粒的粒径分布在 1.5-2 nm 之间，核素标记率 >90%，核素标记稳定性在一个半衰期内 >80%。

实施例 21

本实施例以 BSA 为还原剂与稳定剂，合成 Ag_2S 纳米颗粒，同时标记 ^{64}Cu 核素，得到最终产物 $\text{BSA}@^{64}\text{CuAg}_2\text{S}$ 放射性纳米颗粒。制备方法如下：

(1) 将 AgNO_3 (2.5 mL, 4 mM) 与 $^{64}\text{CuCl}_2$ (100 μCi) 加入到 BSA (5 mL, 2 mg/mL) 溶液中并进行搅拌，形成 BSA-Ag^+ 复合物，将混合物进行过夜搅拌 (12 h)；

(2) 将 Na_2S (2.5 mL, 8 mM) 注射进入上述混合物中，室温下 (约 25°C) 继续搅拌十分钟，得到深棕色的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。

表征结果显示最终生成的 $\text{BSA}@^{64}\text{CuAg}_2\text{S}$ 纳米颗粒的粒径分布在 1.5-2 nm 之间，核素标记率 >90%，核素标记稳定性在一个半衰期内 >80%。

实施例 22

本实施例以 BSA 为还原剂与稳定剂，合成 CuS 纳米颗粒，同时标记 ^{64}Cu 核素，得到最终产物 $\text{BSA}@^{64}\text{CuCuS}$ 放射性纳米颗粒。制备方法如下：

(1) 将 CuCl_2 (250 μL , 0.75M) 与 $^{64}\text{CuCl}_2$ (100 μCi) 加入到 BSA (10 mL, 10 mg/mL) 溶液中并进行搅拌，观察到混合物颜色变为蓝色；

(2) 将 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (100 μL , 3.2 M) 注射进入上述混合物中，并加热至 90°C 继续搅拌 30 min，得到暗绿色的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。

表征结果显示最终生成的 $\text{BSA}@^{64}\text{CuCuS}$ 纳米颗粒的粒径分布在 5 nm 左右，核素标记率 >90%，核素标记稳定性在一个半衰期内 >80%。

实施例 23

本实施例以 BSA 为还原剂与稳定剂，合成 CuS 纳米颗粒，同时标记 ^{177}Lu 核素，得到最终产物 $\text{BSA}@^{177}\text{LuCuS}$ 放射性纳米颗粒。制备方法如下：

(1) 将 CuCl_2 (250 μL , 0.75M) 与 $^{177}\text{LuCl}_3$ (100 μCi) 加入到 BSA (10 mL, 10 mg/mL) 溶液中并进行搅拌，观察到混合物颜色变为蓝色；

(2) 将 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (100 μL , 3.2 M) 注射进入上述混合物中，并加热至 90°C 继续搅拌 30 min，得到暗绿色的纳米颗粒悬浮液。

纳米材料的纯化、浓缩与表征同实施例 1。

表征结果显示最终生成的 $\text{BSA}@^{177}\text{LuCuS}$ 纳米颗粒的粒径分布在 5 nm 左右，核素标

记率>90%，核素标记稳定性在一个半衰期内>80%。

作为以上实施例的替代实施例，本发明中的技术方案中，将核素标记更换为 ^{198}Au 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 和 ^{89}Sr 中的一种或者几种组合，同样可得到被巯基基团有机物包覆的核素标记的金属纳米颗粒，其粒径为 2nm 左右，标记率达到 80 以上；一个半衰期内的稳定性大于 80%。

作为以上实施例的替代实施例，本发明中的技术方案中，金属纳米颗粒采用金银合金，同样可得到被巯基基团有机物包覆的核素标记的金属纳米颗粒，其粒径为 2nm 左右，标记率达到 80 以上；一个半衰期内的稳定性大于 80%。

前述实施例中，还可以使用金属核素的硝酸盐代替盐酸盐，同样可得到被巯基基团有机物包覆的核素标记的金属纳米颗粒，其粒径为 2nm 左右，标记率达到 80 以上；一个半衰期内的稳定性大于 80%。

前述实施例中，还可以使用氢氧化钾、氨水中的一种或几种；碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠中的一种或几种代替氢氧化钠调节 pH 值，同样可得到被巯基基团有机物包覆的核素标记的金属纳米颗粒，其粒径为 2nm 左右，标记率达到 80 以上；一个半衰期内的稳定性大于 80%。

前述实施例中，氯金酸与含有巯基基团的有机物的摩尔比更换为 1:1.5、1:1.8、1:1.9、1:2.3、1:2.6、1:2.7、1:3 之后，同样可得到被巯基基团有机物包覆的核素标记的金属纳米颗粒，其粒径为 2nm 左右，标记率达到 80 以上；一个半衰期内的稳定性大于 80%。

本发明中的含有放射性核素的金属纳米颗粒、纳米材料尤其适合用于制备靶向药物，用作诊断及治疗。

本发明中的含有放射性核素的金属纳米颗粒、纳米材料及其制备方法和在制备靶向药物中的应用，实现基于金属纳米颗粒的无配体和配体的核素标记。本发明无配体标记建立了一种通用方法，实现对多种放射性金属核素的单独或同时标记，拓宽了放射性金属核素在放射性纳米药物上的应用。本发明实现大体系合成条件下仍然能高效标记核素，推动放射性纳米药物的大批量合成。本发明基于金属纳米颗粒建立新型核素标记方法，使得纳米材料有更好的靶向性，尽量减少在肝脾部的聚集，降低对正常组织器官的损伤。

本发明涉及的放射性核素为无配体标记，通过掺杂，放射性核素以原子形式占据了金属纳米团颗粒的晶格，极大提高了放射性金属核素标记的稳定性。

本发明可实现放射性核素的广谱标记，多种放射性核素可单独或同时标记，如 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 ^{198}Au 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{89}Sr 、和 ^{90}Y 的标记等，打破了传统核素内标方法只能标记与载体元素化学性质相同或相近的放射性金属核素。多种放射性核素同时标记可为诊疗一体化提供有力的工具，比如 $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ 、 $^{64}\text{Cu}/^{177}\text{Lu}$ 、 $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ 、 $^{68}\text{Ga}/^{90}\text{Y}$ 、 $^{64}\text{Cu}/^{90}\text{Y}$ 、 $^{89}\text{Zr}/^{90}\text{Y}$ 等。

本发明涉及的放射性核素标记方法可实现大批量大体积合成，体积可达 500 mL 产品；打破了传统放射性核素标记方法必须为小体系，只有数十微升至数百微升的限制，且此方法合成的放射性纳米材料具有 > 90% 的产率和 > 90% 的标记率。

本发明所合成产品可制成的放射性药物以超小粒径金属纳米颗粒为载体，可通过肾脏清除，极大降低了传统纳米颗粒由于体内累积而对肝、脾等器官造成的长期毒性。同时，此纳米材料具有更好的肿瘤靶向性，且容易通过偶联靶向分子实现对肿瘤的主动靶向。

以上仅为本发明较佳的实施例，并不用于局限本发明的保护范围，任何在本发明精神内的修改、等同替换或改进等，都涵盖在本发明的权利要求范围内。

权 利 要 求 书

1、含有放射性核素的金属纳米颗粒，其特征在于，所述含有放射性核素的金属纳米颗粒包括放射性核素和金属纳米颗粒；所述放射性核素掺杂于所述金属纳米颗粒中和/或标记于所述金属纳米颗粒的表面。

2、根据权利要求1所述的含有放射性金属核素的金属纳米颗粒，其特征在于，所述放射性金属核素掺杂于所述金属纳米颗粒的晶格中和/或标记于所述金属纳米颗粒的晶格的表面。

3、根据权利要求1所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒，其特征在于，所述放射性核素选自⁶⁸Ga、¹⁷⁷Lu、¹⁹⁸Au、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr、⁹⁰Y、⁸⁹Sr的一种或几种。

4、根据权利要求1所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒，其特征在于，所述金属纳米颗粒为含有金、银或铜的金属纳米颗粒。

5、根据权利要求4所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒，其特征在于，所述金属纳米颗粒为金、银或铜的单一金属纳米颗粒。

6、根据权利要求4所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒，其特征在于，所述金属纳米颗粒为混合金属纳米颗粒，所述混合金属纳米颗粒中包括金、银或铜中的至少两种。

7、根据权利要求4所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒，其特征在于，所述金属纳米颗粒为含硫的金属纳米颗粒，所述含硫的金属纳米颗粒包含金、银或铜中的一种或多种金属；在所述含硫的金属纳米颗粒中，金属的重量含量大于硫的重量含量。

8、一种纳米材料，其特征在于，包括权利要求1至7任一权利要求所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒，以及含有巯基基团的有机物。

9、根据权利要求8所述的纳米材料，其特征在于，所述的含有巯基基团的有机物包覆所述含有放射性核素的金属纳米颗粒。

10、根据权利要求8或9所述的纳米材料，其特征在于，所述含有巯基基团的有机物，其中巯基基团在有机物中的数量大于或等于1。

11、根据权利要求8或9所述的纳米材料，其特征在于，所述含有巯基基团的有机物包括小肽、氨基酸、脱氧核糖核酸、蛋白质、含有巯基基团的聚乙二醇或带有等量正、负电荷的两性化合物和烷基硫醇中的一种或几种。

12、根据权利要求11所述的纳米材料，其特征在于，所述小肽为含有半胱氨酸的小肽。

13、根据权利要求12所述的纳米材料，其特征在于，所述小肽包括谷胱甘肽、RGD肽和奥曲肽及其衍生物中的一种或多种。

14、权利要求 8 至 13 任一权利要求所述的纳米材料的制备方法，其特征在于，包括步骤：

(1)、金、银或铜的水溶性金属盐中的至少一种、放射性核素盐与含有巯基基团的有机物于水中反应，得到反应溶液；

(2)、调节步骤 (1) 获得的反应溶液的 pH 值至 3~7.5；

(3)、获得的反应溶液在 25℃~120℃ 下反应；

其中，若步骤 (1) 中加入金的水溶性金属盐，则进行步骤 (2) 后进行步骤 (3)；若步骤 (1) 中未加入金的水溶性金属盐，则在步骤 (1) 后直接进行步骤 (3)。

15、根据权利要求 14 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述步骤 (2) 中，调节步骤 (1) 的反应溶液的 pH 值至 6.5~7.5；所述步骤 (3) 中，步骤(2)获得的反应溶液在 40℃~75℃ 下反应。

16、根据权利要求 14 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述步骤 (2) 中，将所述步骤 (1) 获得的反应溶液 pH 值调节为 3-6.5；所述步骤 (3) 中，步骤 (2) 获得的反应溶液在 75℃-120℃ 下反应。

17、根据权利要求 14 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述步骤 (2) 中的调节后的 pH 值越低，则步骤 (3) 中的反应温度越高。

18、根据权利要求 14 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述放射性核素盐为可溶于水的盐。

19、根据权利要求 14 所述的纳米材料的制备方法，其特征在于，所述放射性核素盐为放射性核素的盐酸盐和/或硝酸盐。

20、根据权利要求 14 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述步骤 (2) 中，使用可溶于水的碱或可溶于水的碳酸盐调节反应溶液的 pH 值。

21、根据权利要求 20 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述可溶于水的碱包括氢氧化钾、氢氧化钠、氨水中的一种或几种；所述可溶于水的碳酸盐包括碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠中的一种或几种。

22、根据权利要求 14 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述水溶性金属盐与含有巯基基团的有机物的摩尔比为 1：（1.5-3）。

23、根据权利要求 14 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，还包括步骤 (4)，将步骤 (3) 获得的溶液超滤，再使用磷酸盐缓冲溶液洗涤。

24、根据权利要求 14 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述含有巯基基团的有机物，其中巯基基团在有机物中的数量大于或等于 1。

25、根据权利要求 14 或 23 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述含有巯基基团的有机物选自小肽、氨基酸、脱氧核糖核酸、蛋白质、含有巯基基团的聚乙二醇或带有等量正、负电荷的两性化合物和烷基硫醇中的一种或几种。

26、根据权利要求 25 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在

于，所述小肽为含有半胱氨酸的小肽。

27、根据权利要求 26 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述小肽选自谷胱甘肽、RGD 肽和奥曲肽及其衍生物中的一种或多种。

28、根据权利要求 14 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，步骤（3）中还包括加入水溶性碱性硫化物。

29、根据权利要求 28 所述的含有放射性核素的金属纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述水溶性碱性硫化物为硫化铵、硫化钠或硫化钾。

30、权利要求 8 至 13 任一权利要求所述的纳米材料在制备靶向药物中的应用。

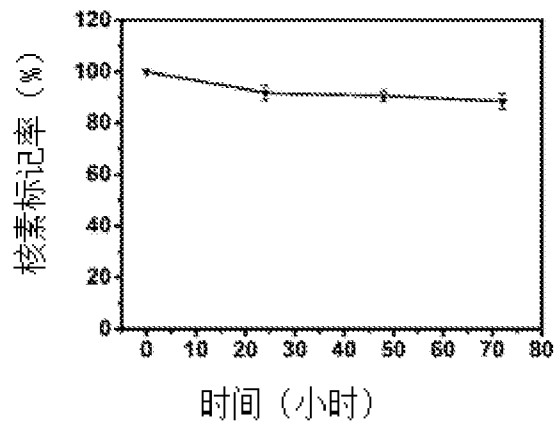


图 1

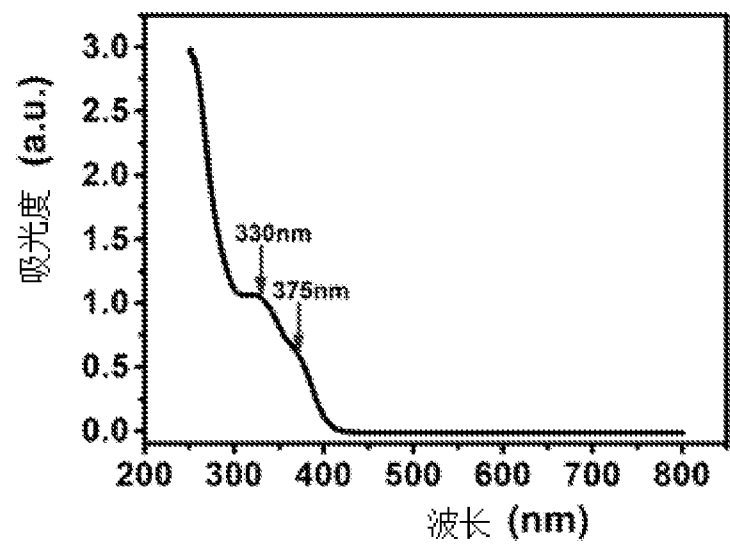


图 2

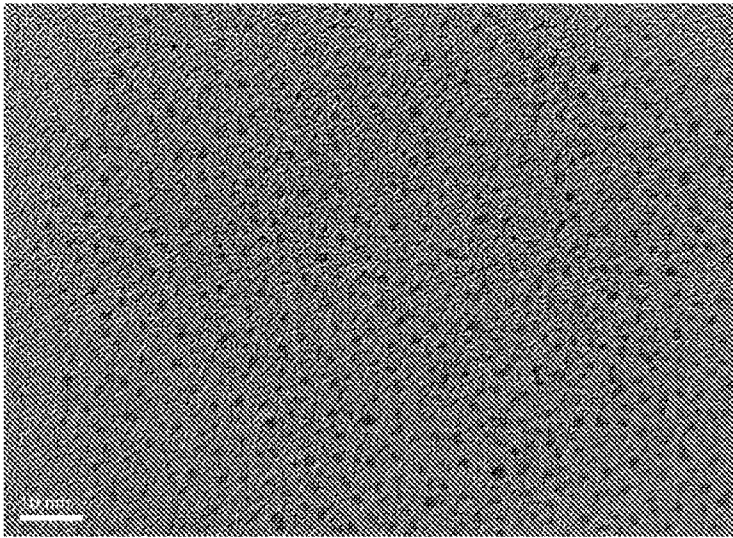


图 3

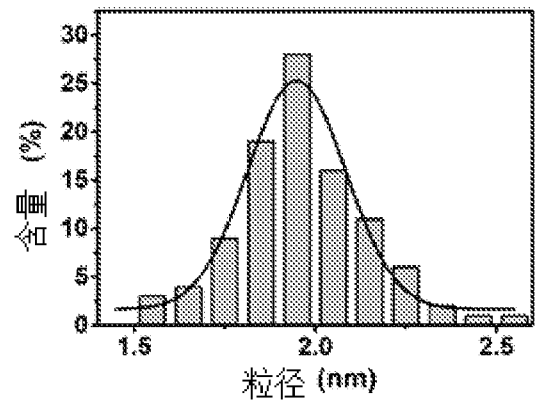


图 4

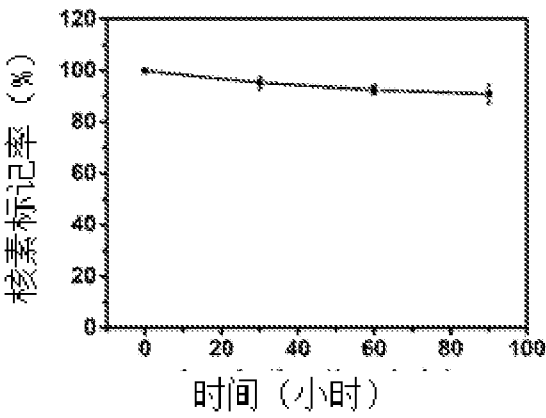


图 5

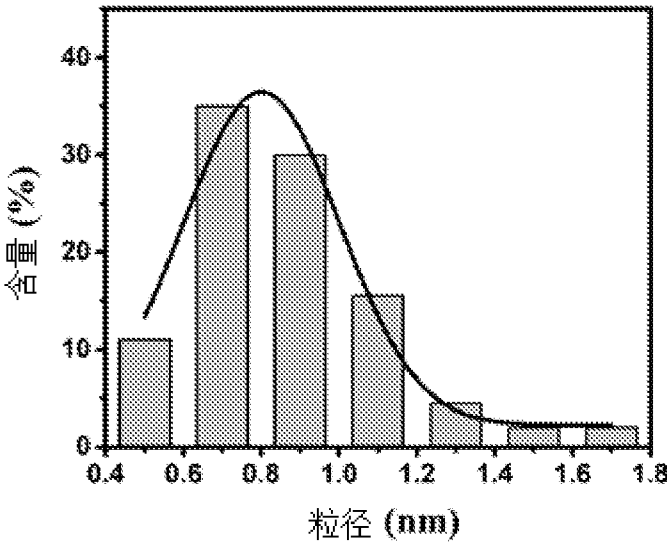


图 6

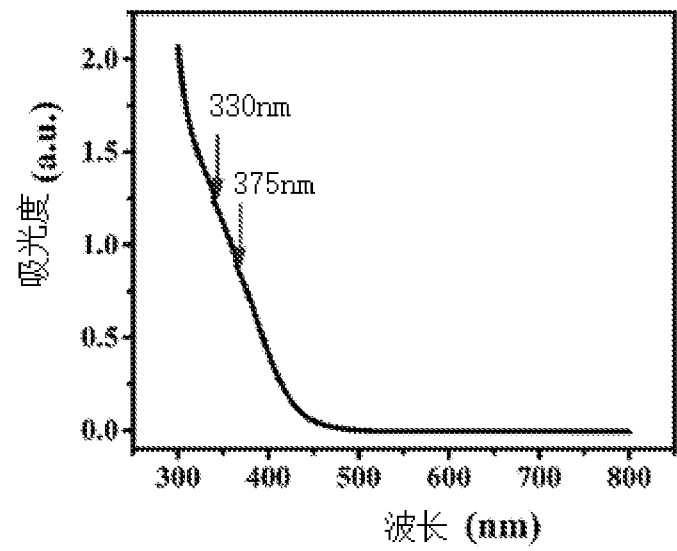


图 7

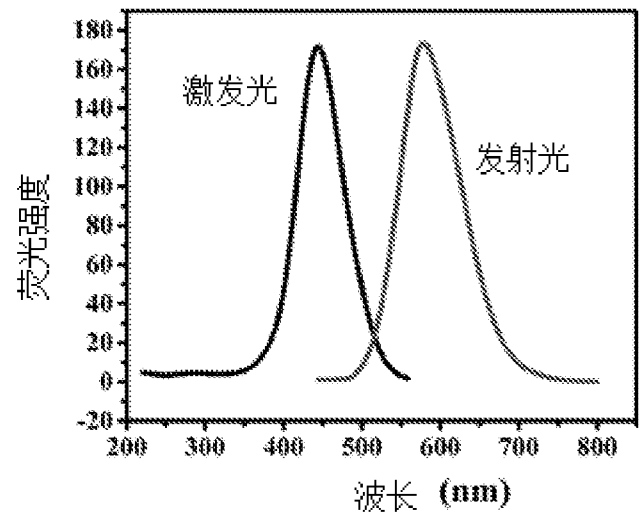


图 8

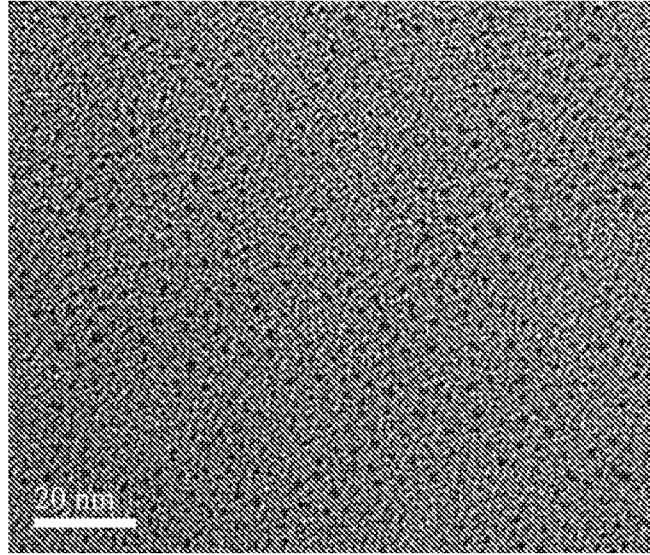


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/102962

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 51/02(2006.01)i; A61K 51/00(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i; A61K 103/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)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)

A61K; A61P

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)

VEN, DWPI, CNABS, CNTXT, SIPOABS, CNKI, ELSEVIER SCIENCE DIRECT, ISI WEB OF SCIENCE, SPRINGERLINK, GOOGLE scholar, baidu scholar: 放射性, 核素, 纳米, 颗粒, 金属, 金, 银, 铜, 巯基, 氨基酸, 谷胱甘肽, RGD, 奥曲肽, Ga, Lu, Au, Cu, Zr, Y, Sr, radio+, nuclid+, nanoparticl+, metal, gold, silver, copper, sulfur+, thiol+, amino acid +, glutathion+, octreotide, gallium, lutetium, zirconium, yttrium, strontium

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103341186 A (SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY) 09 October 2013 (2013-10-09) abstract, claims 1-10, description paragraphs 5-6, 9-32, embodiments 1-5	1-13, 30
Y	CN 103341186 A (SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY) 09 October 2013 (2013-10-09) abstract, claims 1-10, description paragraphs 5-6, 9-32, embodiments 1-5	14-29
X	CN 105754584 A (SOOCHOW UNIVERSITY) 13 July 2016 (2016-07-13) claims 1-10, description paragraphs 9-22, embodiment	1-11, 30
Y	CN 105754584 A (SOOCHOW UNIVERSITY) 13 July 2016 (2016-07-13) claims 1-10, description paragraphs 9-22, embodiment 1	14-29
A	CN 106975086 A (BEIJING ONEDER HIGHTECH. CO., LTD.; SUZHOU UNIVERSITY) 25 July 2017 (2017-07-25) claims 1-4, description paragraphs 6-23	1-30



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

17 September 2021

Date of mailing of the international search report

11 October 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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/102962

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103341186	A	09 October 2013	CN	103341186	B	17 June 2015
CN	105754584	A	13 July 2016	CN	105754584	B	24 August 2018
CN	106975086	A	25 July 2017	CN	106975086	B	17 March 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/102962

A. 主题的分类

A61K 51/02(2006.01)i; A61K 51/00(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i; A61K 103/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)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)

A61K; A61P

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))

VEN, DWPI, CNABS, CNTXT, SIPOABS, CNKI, ELSEVIER SCIENCE DIRECT, ISI WEB OF SCIENCE, SPRINGERLINK, G00-
GLE scholar, baidu scholar: 放射性, 核素, 纳米, 颗粒, 金属, 金, 银, 铜, 巯基, 氨基酸, 谷胱甘肽, RGD,
奥曲肽, Ga, Lu, Au, Cu, Zr, Y, Sr, radio+, nuclid+, nanoparticl+, metal, gold, silver, copper, sulfur+,
thiol+, amino acid+, glutathion+, octreotide, gallium, lutetium, zirconium, yttrium, strontium

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	CN 103341186 A (上海交通大学) 2013年 10月 9日 (2013 - 10 - 09) 摘要, 权利要求1-10, 说明书第5-6、9-32段, 实施例1-5	1-13, 30
Y	CN 103341186 A (上海交通大学) 2013年 10月 9日 (2013 - 10 - 09) 摘要, 权利要求1-10, 说明书第5-6、9-32段, 实施例1-5	14-29
X	CN 105754584 A (苏州大学) 2016年 7月 13日 (2016 - 07 - 13) 权利要求1-10, 说明书第9-22段, 实施例	1-11, 30
Y	CN 105754584 A (苏州大学) 2016年 7月 13日 (2016 - 07 - 13) 权利要求1-10, 说明书第9-22段, 实施例1	14-29
A	CN 106975086 A (北京万德高科技发展有限公司, 苏州大学) 2017年 7月 25日 (2017 - 07 - 25) 权利要求1-4, 说明书第6-23段	1-30

☐ 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 9月 17日

国际检索报告邮寄日期

2021年 10月 11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

豆波建

电话号码 62089430

国际申请号
PCT/CN2021/102962

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	103341186	A	2013年 10月 9日	CN	103341186 B	2015年 6月 17日
CN	105754584	A	2016年 7月 13日	CN	105754584 B	2018年 8月 24日
CN	106975086	A	2017年 7月 25日	CN	106975086 B	2020年 3月 17日