(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101340984 B
(45)授权公告日 2011.12.07

(21)申请号 200680048013.X
(22)申请日 2006.12.06
(30)优先权数据
11/275,200 2005.12.19 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2008.06.19
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2006/046563 2006.12.06
(87)PCT申请的公布数据
WO2007/075282 EN 2007.07.05
(73)专利权人 3M创新有限公司
地址 美国明尼苏达州
(72)发明人 萨纳特·莫汉蒂 哈桑·萨霍阿尼克里斯汀·E·莫兰
(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
代理人 郇春艳 郭国清
(51)Int.Cl.
B05D 3/02(2006.01)
(56)对比文件
WO 2005/011629 A1,2005.02.10, 全文.
WO 2005/012488 A2,2005.02.10, 全文.
审查员 马振鹏

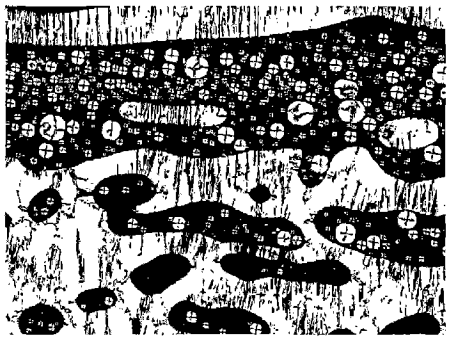
权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图 1 页

(54)发明名称

分级的发色结构

(57)摘要

制备发色结构的方法包括如下步骤:(a)制备第一水性混合物,该第一水性混合物包含(i)水溶性聚合物连续相和(ii)包含发色材料的不连续发色相以形成发色纳米粒子;(b)将所得的发色纳米粒子与多价阳离子盐非共价交联;(c)在水溶性聚合物相中分散所得的交联发色纳米粒子以形成发色纳米粒子分散体和(d)制备第二水性混合物,该第二水性混合物包含(i)发色纳米粒子分散体和(ii)包含发色材料的连续发色相。



CN 101340984 B

1. 一种制备发色结构的方法，包括：

(a) 制备第一水性混合物，其包含 (i) 水溶性聚合物连续相和 (ii) 不连续发色相，所述不连续发色相包含发色材料，以形成发色纳米粒子。

(b) 使所得的发色纳米粒子与多价阳离子盐非共价交联；

(c) 在水溶性聚合物相中分散所得的交联发色纳米粒子以形成发色纳米粒子分散体；和

(d) 制备第二水性混合物，其包含 (i) 发色纳米粒子分散体和 (ii) 含有发色材料的连续发色相。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述不连续发色相或所述连续发色相还包含客体化合物。

3. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述客体化合物为生物活性化合物。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述生物活性化合物选自由药物、除草剂、杀虫剂、信息激素和抗微生物剂组成的组。

5. 根据权利要求 4 所述的方法，其中所述生物活性化合物为药物。

6. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述不连续发色相包含客体化合物。

7. 根据权利要求 6 所述方法，还包括：

制备第三水性混合物，其包含 (i) 水溶性聚合物连续相和 (ii) 不连续发色相，所述不连续发色相包含发色材料和第二客体化合物，以形成包含所述第二客体化合物的发色纳米粒子；

将所得的包含所述第二客体化合物的发色纳米粒子与多价阳离子盐非共价交联；和

在步骤 (c) 的水溶性聚合物相中分散所得的包含所述第二客体化合物的交联发色纳米粒子。

8. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述连续发色相包含客体化合物。

9. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述不连续发色相和所述连续发色相各自包含独立选择的客体化合物。

10. 根据权利要求 9 所述的方法，其中所述不连续发色相客体化合物与所述连续发色相客体化合物反应。

11. 根据权利要求 9 所述的方法，其中至少一种所述客体化合物为生物活性化合物。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中至少一种所述客体化合物选自由药物、除草剂、杀虫剂、信息激素和抗微生物剂组成的组。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中至少一种所述客体化合物为药物。

14. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述连续发色相还包括非离子表面活性剂。

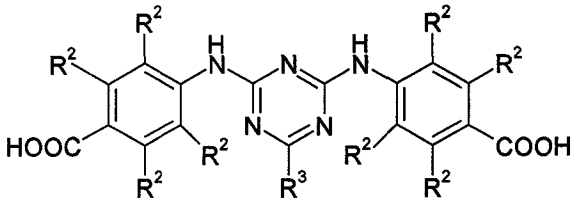
15. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述方法还包括非共价交联所述连续发色相。

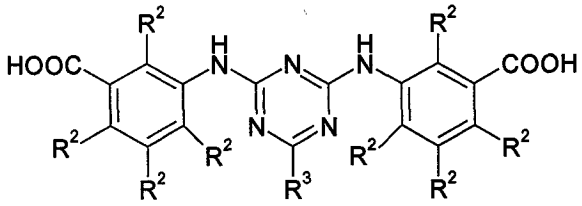
16. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述多价阳离子盐中的多价阳离子选自由 Ba^{2+}、Ca^{2+}、Fe^{2+}、Fe^{3+}、Zn^{2+}、Mg^{2+} 和 Al^{3+} 组成的组。

17. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述第一水性混合物的水溶性聚合物和步骤 (c) 中所述发色纳米粒子分散体的水溶性聚合物独立地选自由以下物质组成的组：乙烯醇聚合物、天冬氨酸聚合物、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酰胺聚合物、乙烯基吡咯烷酮聚合物、聚（烯化氧）、乙烯基甲基醚聚合物、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、海藻酸盐、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。

18. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述第一水性混合物的发色材料和所述第二水性混合物的发色材料独立地选自以下通式的一种或多种：





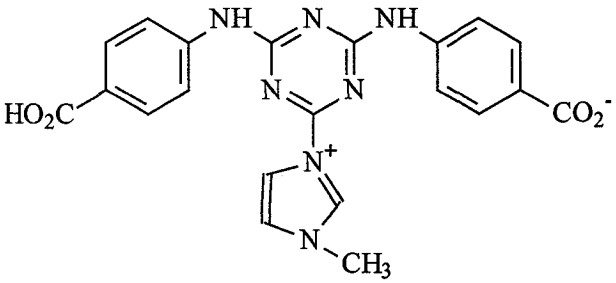
其中

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组成的组，并且

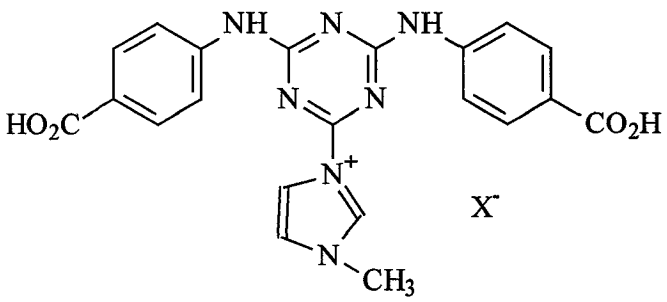
R^3 选自由以下组成的组：取代和未取代的杂芳环、以及取代和未取代的杂环，所述环通过 R^3 环中的氮原子与三嗪基团连接，

及其两性离子、质子互变异构体和盐。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中所述第一水性混合物的发色材料和所述第二水性混合物的发色材料独立地选自以下通式的一种或多种：



和



其中 X^- 为抗衡离子。

20. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述第一水性混合物还包含贵金属盐。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，所述方法还包括还原所述贵金属盐以制备包含在所述交联的发色纳米粒子中的元素性贵金属纳米粒子的悬浮液。

22. 根据权利要求 1 所述方法，其中所述第二水性混合物还包含贵金属盐。

23. 根据权利要求 22 所述的方法，所述方法还包括还原所述贵金属盐以制备在连续发色相基质中包含的元素性贵金属纳米粒子的悬浮液。

24. 一种发色结构，包括 ：包含水溶性聚合物域的连续发色相，所述水溶性聚合物域包含发色纳米粒子。

25. 根据权利要求 24 所述的发色结构，其中所述发色结构纳米粒子还包含客体化合物。

26. 根据权利要求 24 所述的发色结构，其中所述连续发色相还包含客体化合物。

27. 根据权利要求 24 所述的发色结构，其中所述发色纳米粒子和所述连续发色相还各自包含独立选择的客体化合物。

28. 根据权利要求 24 所述的发色结构，其中所述水溶性聚合物域具有在约 500 纳米至约 5 微米间的主要尺寸。

29. 根据权利要求 24 所述的发色结构，其中所述发色纳米粒子具有在约 300 纳米至约 10 微米间的主要尺寸。

分级的发色结构

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于例如包装和受控释放的分级的发色结构，并且在另一方面涉及制造该结构的方法。

背景技术

[0002] 物质或材料的包装和受控释放可通过许多方法实现。通常，可使用聚合物涂层围绕物质或与物质形成混合物。另一种普通方法使用宏观结构，该宏观结构具有允许物质释放的开口或薄膜。已发现包装和受控释放具有广泛的实用性，但尤其可用于受控释放药物递送领域。

[0003] PCT 专利公开 WO 2005/012488 描述了在发色基质中包装客体分子（例如药物）以使得该分子能被随后释放。该发色基质可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递送药物。

发明内容

[0004] 简而言之，本发明提供了一种制造发色结构的方法。该方法包括如下步骤：(a) 制备第一水性混合物，该混合物包含 (i) 水溶性聚合物连续相和 (ii) 包含发色材料的不连续发色相，以形成发色纳米粒子；(b) 将所得的发色纳米粒子与多价阳离子盐非共价交联；(c) 在水溶性聚合物相中分散所得的交联发色纳米粒子以形成发色纳米粒子分散体和 (d) 制备第二水性混合物，该混合物包含 (i) 发色纳米粒子分散体和 (ii) 包含发色材料的连续发色材料相。

[0005] 如本文所用，“纳米粒子”是指小于约 1,000 纳米的粒子。

[0006] 如本文所用，“发色材料”（或“发色化合物”）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，这些发色材料趋于聚集形成向列排序，其通过长程有序来表征。

[0007] 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发色纳米粒子，其在使用期间，例如几分钟、几小时或几天内，不会发生分离。

[0008] 在另一方面，本发明提供了一种包括连续发色相的发色结构，该连续发色相包括含发色纳米粒子的聚合物域。

[0009] 本发明有利地提供了分级的发色结构。该分级的发色结构可用于许多应用中。

[0010] 例如，该分级的发色结构可用于优先的吸附应用中。该连续的发色相可以例如由吸收某些化合物的发色材料构成，而该发色纳米粒子由不同的发色材料构成，其中该不同的发色材料吸收不同的化合物或以不同的速率吸收相同的化合物。发色材料可例如用于吸收染料、药物小分子等等。

[0011] 该分级的发色结构尤其可用于客体化合物（例如药物）的包装和受控释放。药物可在连续发色相中或在发色纳米粒子中，或在两者中包装。该发色物质可使药物免受某些

环境状况的作用，然后在其它环境条件下可控地递送药物。本发明提供的分级结构提供了用于药物受控释放的增加的灵活性。

[0012] 例如，当需要药物立即释放和持续释放的组合时（例如，在剂型提供初始猝然释放以快速缓解特定病症，然后进行持续递送以提供该症状的病症的延续治疗的情况时），配制该连续发色相以提供快速释放，并配制发色纳米粒子以提供持续递送。

[0013] 与仅由在发色纳米粒子中包装提供的保护比较，该连续发色相也可提供增加的保护以免受环境状况影响。该连续发色相与发色纳米粒子相比，可以例如提供保护以免受不同的环境状况影响，或可提供增加的保护层以免受与发色纳米粒子相同的环境状况影响。

附图说明

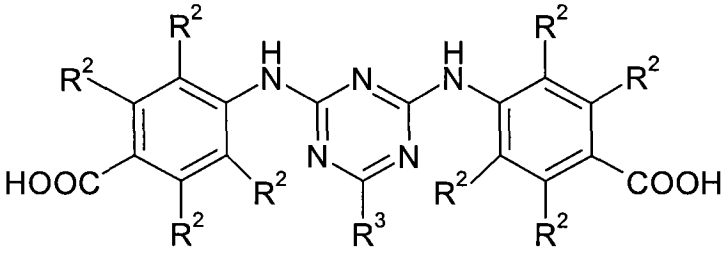
[0014] 图 1 为实例 1 中所述的本发明发色结构的光学显微镜图象。

具体实施方式

[0015] 任何发色材料可用于本发明的方法和结构中。形成发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)）。可用发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。

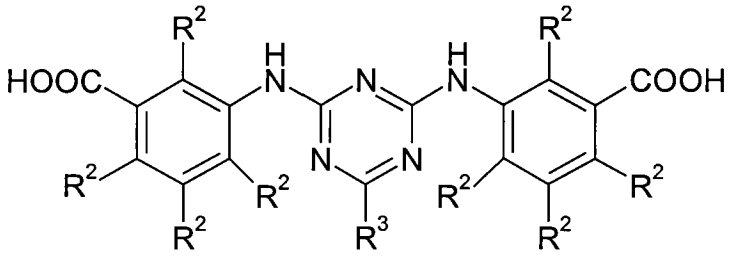
[0016] 优选的发色材料包括选自以下通式的一种或多种：

[0017]



（I）

[0018]



（II）

[0019] 其中

[0020] 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

[0021] 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 环中的氮原子与三嗪基团连接。

[0022] 如上所述，发色化合物为中性，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）。所述发色化合物还可以是盐，例如羧酸盐。

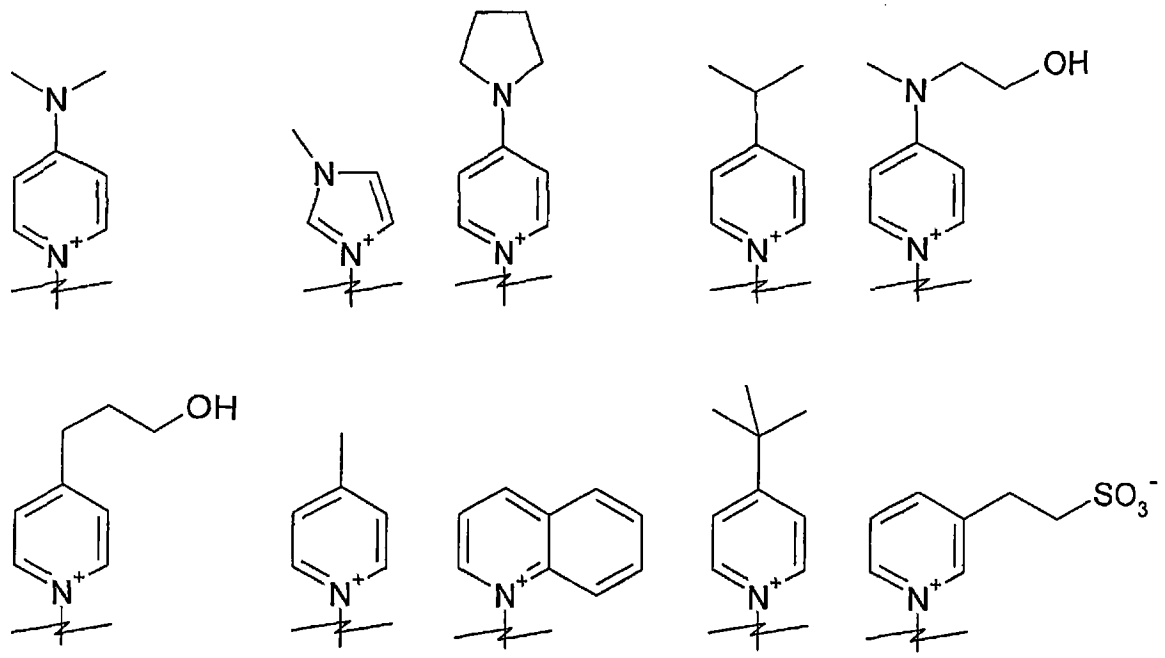
[0023] 上文通用结构表示了取向，其中羧基位于和化合物三嗪主链相连的氨基的对位（化学式 I），以及其中羧基位于和三嗪主链相连的氨基的间位（化学式 II）所述羧基还可以为对位和间位取向的组合（未示出）。所述取向优选为对位取向。

[0024] 每个 R^2 优选为氢，或取代或未取代的烷基。更优选地，R^2 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，R^2 为氢。

[0025] R^3 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。R^3 优选包括衍生自吡啶或咪唑的杂芳环。杂芳环 R^3 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，R^3 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 R^3 为取代的吡啶时，所述取代基优选位于 4 位。当 R^3 为取代的咪唑时，所述取代基优选位于 3 位。

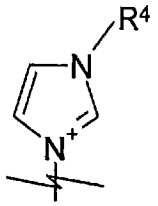
[0026] R^3 的代表性实例包括下面所示的 4-（二甲基氨基）吡啶鎓 -1- 基、3- 甲基咪唑鎓 -1- 基、4-（吡咯烷 -1- 基）吡啶鎓 -1- 基、4- 异丙基吡啶鎓 -1- 基、4-[(2- 羟乙基）甲基氨基] 吡啶鎓 -1- 基、4-(3- 羟丙基）吡啶鎓 -1- 基、4- 甲基吡啶鎓 -1- 基、喹啉鎓 -1- 基、4- 叔丁基吡啶鎓 -1- 基、和 4-(2- 磺乙基）吡啶鎓 -1- 基。

[0027]



[0028] R^3 还可由以下通用结构表示：

[0029]

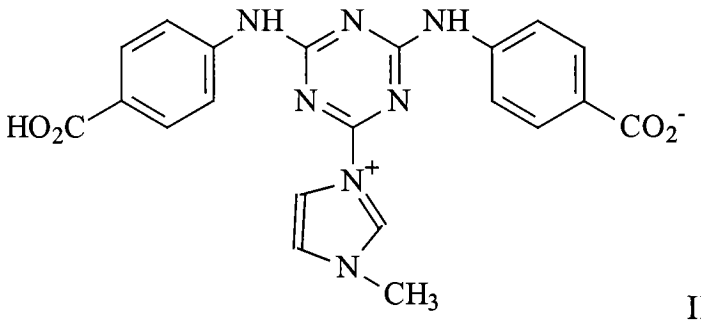


[0030] 其中 R^4 为氢、或取代或未取代的烷基。更优选地，R^4 选自由氢、未取代的烷基，以及羟基、醚、酯、磺酸酯或卤化物官能团取代的烷基。最优选地，R^4 选自丙磺酸、甲基和油基。

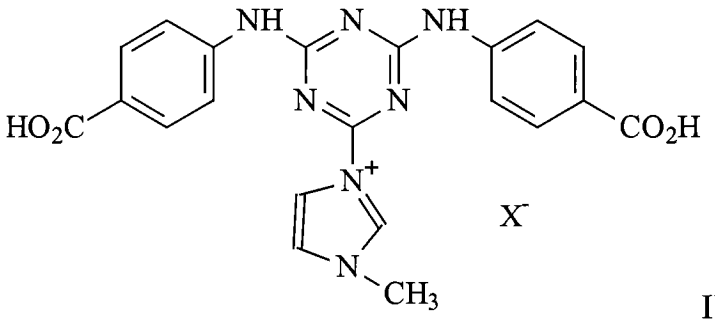
[0031] R^3 还可选自杂环，例如吗啉、吡咯烷、哌啶和哌嗪。

[0032] 优选用于本发明方法中的发色化合物可由下列化学式中的一种表示：

[0033]



III



IV

[0034] 其中 X^- 为抗衡离子。X^- 优选选自：HSO_4^-、Cl^-、CH_3COO^-、和 CF_3COO^-。

[0035] 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^-)。

[0036] 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。

[0037] 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，以制备 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- 氨基苯甲酸来制备。

[0038] 当溶解于水溶液 (优选碱性水溶液) 中时，发色材料能够形成发色相或组分。发色相或组分是本领域中熟知的 (参见，例如，Handbookof 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。

[0039] 优选将所述发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,可使所述发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水溶液中,以例如促进药物向发色纳米粒子的发色基质中的结合。如本文所用,“发色基质”是指聚集形成向列排序的发色材料。

[0040] 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)。

[0041] 通常,所述发色材料可在低于约 40℃(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。然后将中和的发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。

[0042] 包含发色材料的水性组合物可与包含水溶性聚合物的连续相混合以形成第一水性混合物。

[0043] 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乙烯醇聚合物、天冬氨酸聚合物、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、丙烯酰胺聚合物、乙烯基吡咯烷酮聚合物、聚(烯化氧)、乙烯基甲基醚聚合物、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、海藻酸盐、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。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,诸如膦酸化或磺化淀粉)、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。

[0044] 具体的水溶性聚合物可以改变影响纳米粒子的形状。在大多数情况下,制备球形纳米粒子。在另一个实施例中,由于使用改性的淀粉,可制备针状(类似于针的)金属纳米粒子。纳米粒子的纵横比典型地在 1 ∶ 4 至 1 ∶ 10 的范围内,并具有为约 300 纳米至约 10 微米的主要尺寸。在本发明的又一个实施例中,可获得椭球形或环形。

[0045] 第一水性混合物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,所述发色材料加入到水溶性聚合物溶液中的量将足以使得所述发色相是不连续的,而所述水溶性聚合物相是连续的。通常选择水溶性聚合物和发色材料的量可使以干重为基准,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约 15 重量%至约 25 重量%的所述水性混合物。一般来讲,所述发色材料的浓度为约 0.25 重量%至约 7 重量%的第一水性混合物。

[0046] 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)。

[0047] 从第一水性混合物中形成的发色纳米粒子由多价阳离子非共价交联。该交联使得纳米粒子不溶于水。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静电和 / 或配位缔合产生，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发色分子形成离子键。也就是说，在两个或更多个发色分子间形成交联。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，尤其优选钡、钙、镁、锌、铝和铁离子。

[0048] 一般来讲，在形成包含水溶性聚合物连续相和发色材料不连续相的分散体之后，发色材料被交连。通常，将所述分散体加入到含过量多价阳离子盐的溶液中。

[0049] 非共价交联后，所述纳米粒子表面可由表面改性剂改性，以使得所述粒子更加亲水、疏水、生物相容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发色纳米粒子，所述粒子随后能够分散于连续相中而不会聚集。优选在发色纳米粒子表面上含有足量的表面基团以形成单层，优选形成连续单层。一般来讲，首先将交联的发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。

[0050] 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 基团能够与发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。

[0051] 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、配醣膦酸酯、以及它们的组合。也可使用以商品名 Tweens™ 和 Spans™ 获得的表面改性剂。

[0052] 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 $CH_3O(CH_2CH_2O)_nCH_2COOH$(n = 2-50) 的聚（乙烯乙二醇）一羧酸，和具有化学结构 $CH_3OCH_2CH_2OCH_2COOH$ 的 2-(2- 甲氧基乙氧基）乙酸。

[0053] 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。

[0054] 适宜的含磷酸的实例包括以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 $CH_3O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2PO_3H_2$(n = 2 至 50) 的聚（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。

[0055] 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 $CH_3O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OPO_3H_2$(n = 2-50) 的聚（乙烯乙二醇）一磷酸。

[0056] 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，以进一步调节发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。

[0057] 其它适宜的表面改性剂为聚合物特性的表面活性剂。

[0058] 果需要生物相容性，则该发色纳米粒子可用配醣膦酸酯例如膦酸的葡糖苷、甘露

糖苷和半乳糖苷来表面改性。

[0059] 在一些实施例中，第一水性组合物可与贵金属盐溶液混合以形成金属发色纳米粒子。随后，可使该混合物与多价阳离子盐接触以非共价交联发色材料，并掺入贵金属盐。

[0060] 优选的贵金属盐包括银盐（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。也可使用其它过度金属。具体地讲，可使用一价过渡金属阳离子的盐。

[0061] 可还原金属盐以形成元素性贵金属纳米粒子的悬浮液，该元素性贵金属纳米粒子包含在交联的发色纳米粒子中。这可通过本领域熟知的还原方法实现。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。

[0062] 该金属纳米粒子可用作例如标签。它们可用于众多应用中，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。

[0063] 从第一水性混合物中形成的交联发色纳米粒子可分散到水溶性聚合物相中。然后可制备包含分散体的第二水性混合物和包含发色材料的连续发色相。

[0064] 如上描述的任何发色材料可被用于第二水性混合物的连续发色相中。在第二水性混合物中使用的发色材料可以和在第一水性混合物中使用的发色材料为相同的发色材料或不同的发色材料。例如，在一些应用中，使用在低 pH 条件下具有不同吸收性或不同稳定性的两种不同发色材料是有利的。

[0065] 如上描述的任何水溶性聚合物可用于发色纳米粒子分散体的水溶性聚合物相中。在发色纳米粒子分散体中使用的水溶性聚合物可以和在第一水性混合物中使用的水溶性聚合物为相同的水溶性聚合物或不同的水溶性聚合物。

[0066] 除了组分的浓度将改变以外，可使用与所述的制备第一水性混合物基本相同的工序制备第二水性混合物。

[0067] 对于第二水性混合物，该发色材料可溶解于水溶液中。一般来讲，将该发色材料加至溶液中以制备浓度在约 4 重量％至约 30 重量％（优选约 4 重量％至约 20 重量％）范围内的溶液。然后可将包含发色材料的水溶液与发色纳米粒子分散体混合。通常选择水溶性聚合物和发色材料的量，以使得以干重为基准，所述比率为至少约 0.01 ： 1 且小于约 1 ： 1（优选小于 0.2 ： 1）。

[0068] 该连续发色相也可包含非离子表面活性剂。优选地，该非离子表面活性剂为烷基葡糖苷表面活性剂。通常非离子表面活性剂与发色材料的重量比率为至少约 0.01 ： 1 至小于约 0.3 ： 1（优选小于约 0.03 ： 1）。

[0069] 可选地，可加入增加表面张力或促进涂布的其它添加剂（例如，短链醇诸如乙醇）。该第二水性组合物可任选地与贵金属盐溶液混合。然后可减少金属盐以形成包含在连续发色相中的元素性贵金属纳米粒子的悬浮液。

[0070] 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）。

[0071] 可通过任何有用的工具来使用该混合物，所述工具提供发色材料的有序排列，诸如，例如通过涂敷技术，诸如线绕涂敷棒或挤出模头方法。在施用期间或施用之后，优选地

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，可有助于促进发色材料排列成行，以在干燥后获得定向结构或基质。该连续发色相将包含聚合物域。该聚合物域可以为球形、椭球形、圆柱形，或层状形，并且典型地在从纳米刻度至毫米刻度的尺寸范围内。例如，在一些实施例中，该聚合物域可具有约 500 纳米至约 5 微米之间的主要尺寸。该聚合物域的形状和尺寸可由使用的聚合物的特性，聚合物的浓度，和 / 或添加剂影响。该发色纳米粒子被包含在聚合物域中。

[0072] 使用任何适用于干燥水性涂层的方法来实现所涂布层的干燥。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。

[0073] 任选地，所得发色表面（即连续发色相）可由多价阳离子非共价交联。一般来讲，在形成包含不连续水溶性聚合物相和包含发色材料的连续发色相的分散体之后，发色材料被交联。通常，将所述分散体加入到含过量多价阳离子盐的溶液中。

[0074] 在非共价交联之后，如上所述，该连续的发色相可与表面改性剂接触，以使得该基质更加亲水、疏水、生物适合或具有更大的生物活性。

[0075] 在一些实施例中，本发明可用于一种或多种客体化合物的包装和受控释放。本发明提供了包含水溶性聚合物域的连续发色相，该水溶性聚合物域包含发色纳米粒子。客体化合物可被包封在发色纳米粒子和 / 或连续发色相中。当客体化合物在发色纳米粒子和连续发色相两者中包装时，它们可为相同的客体化合物或相异的客体化合物。多于一种的客体化合物也可被包封在发色纳米粒子和 / 或连续发色相中。此外，包含不同客体化合物的发色纳米粒子可包含于聚合物域中（即，包含第一包装客体化合物的发色纳米粒子和包含第二包装客体化合物的发色纳米粒子可被包含于聚合物域中）。

[0076] 例如，由于客体分子在水不溶性发色纳米粒子或连续发色相中被包装，则可阻止一般溶于水的客体分子被溶于水中。同样，该发色纳米粒子或连续发色相可有效地分离客体分子，该客体分子在酸的存在下不稳定。因此，当它们在纳米粒子或基质中封装时不会降解。该发色纳米粒子或连续发色相还可用于分离反应物以阻止它们反应。

[0077] 可用的客体化合物的实例包括染料、化妆试剂、芳香剂、调味剂和生物活性化合物，诸如药物、除草剂、杀虫剂、信息激素，和抗微生物剂（例如抗菌剂、杀真菌剂等等）。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。旨在对生物体具有治疗功效的药物（即药物活性成分）为尤其有用的客体化合物。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的实例。虽然任何类型的药物均可用于本发明，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。

[0078] 连续发色相和发色纳米粒子将选择性地保护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。例如，当向动物给药时，发色材料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。发色材料也可保护药物免于酶的降解。

[0079] 本发明还可用于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。例如，通过在发色纳米粒子中包装两种药物，或在发色纳米粒子中包装一种药物并在连续发色相中包装另一种药物，本发明允许将两种在彼此存在时通常为不稳定的药物（或化学反应物）配制在稳定剂型中。

[0080] 通过将客体化合物加入至发色材料的第一水溶液中，客体化合物可被包含或加入发色纳米粒子中。作为另外一种选择，在与发色材料或多价阳离子溶液混合之前，客体化合物可被分散或溶解在另一种赋形剂或媒介物，诸如油或推进剂中。纳米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。

[0081] 在引入发色材料之前，客体化合物（例如药物）可被溶解于含水性分散剂的溶液中。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化合物以使得它被更好地包封。

[0082] 在引入发色材料之前，可将一种碱性化合物加入至客体化合物溶液中。作为另外一种选择，在客体化合物与发色材料溶液混合之前，可将碱性化合物加入到发色材料溶液中。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。

[0083] 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 1μm 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。

[0084] 通过将客体化合物加入至发色材料的第二水溶液，或者如果该连续发色相为非共价交联的，通过在沉淀前将客体化合物加入多价阳离子溶液，客体化合物可被包含或加入至连续发色相中。如上所述，在发色材料或多价阳离子溶液混合之前，可将客体化合物分散或溶解在另一种赋形剂或媒介物，诸如油或推进剂中。

[0085] 该发色纳米粒子和连续发色相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离子和钾离子。需要溶解发色纳米粒子和连续发色相的一价阳离子浓度将取决于纳米粒子和基质中发色分子的类型和数量。因此，可选择用于纳米粒子和连续相的不同发色材料，使得它们在不同的浓度下溶解。然而，一般来讲，由于完全溶解，一价阳离子的摩尔数量至少应等于基质中羧基的摩尔数量。如此，每个羧基至少有一个一价阳离子缔合。

[0086] 通过调整用于交联的多价阳离子的类型和数量，可调整在发色纳米粒子或连续发色相中溶解的速率。需要在连续发色相中快速释放客体化合物的情况下，连续发色相不可为被交联的。

[0087] 虽然二价阳离子将足够交联该发色纳米粒子和连续发色相，但是更高化合价的阳离子将会提供附加的交联并导致更慢的溶解速率。除了化合价以外，溶解速率还取决于具体的阳离子类型。因此，可选择用于纳米粒子和连续相的不同化合价和/或阳离子类型，以

使它们可在不同的浓度下溶解。例如，与强配位二价阳离子诸如钙或锌相比，弱配位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。

[0088] 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比其中所有阳离子均为二价的更慢的溶解速率。在一个方面，所有的客体化合物将随时间而被释放，但是在某些应用中，期望仅使得部分客体化合物被释放。例如，可调节发色材料和多价阳离子的类型或量，以使得被释放的客体化合物总量变化取决于它们被放置的环境。在一个实施例中，发色纳米粒子（或连续发色相）将不溶于酸性溶液，从而保护酸敏感的客体化合物免于降解。在另一个实施例中，慢性纳米粒子（或连续发色相）将不溶于包含一价阳离子的酸性溶液，从而保护酸敏感的客体化合物免于降解。

[0089] 在客体化合物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 分钟的期间内被释放。在某些情况下，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。

[0090] 例如在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的情况时，立即释放和持续释放的组合也是期望的。在这种情况下，可配制连续发色相以提供快速释放，和配制发色纳米粒子以提供持续释放。

[0091] 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的方法是：混合两种或更多种具有不同药物释放特征的纳米粒子。作为另外一种选择，该粒子和连续相可被形成具有不同药物释放特征。

[0092] 本发明尤其可用于包装在口服剂量递送中使用的药物。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。当向动物给药时，本发明的连续发色相和 / 或发色纳米粒子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。当所述粒子连续发色相和 / 或纳米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，可甚至稳定超过 24 小时。

[0093] 实例

[0094] 以下的实例对本发明的目的和优点作了更进一步的说明，但这些实例中列举的特定物质和用量以及其它条件和细节不应当理解为对本发明不适当的限制。

[0095] 除非另外指明，所有的试剂和化合物均得自或可得自 Sigma-Aldrich Chemical

Co.，St.Louis，MO。如本文所用，“纯化水”是指可以商业名称“OMNISOLVE”从EMD Chemicals，Inc.，Gibbstown，NJ获得的水。

[0096] 所用的超声波发生器为具有6毫米微端的VCX-13型超声处理器，可得自Newtown，CT的Sonics and Materials。所用的光学显微镜为具有FC6cyro附件的UCT型显微镜（可得自Leica Microsystems，Inc.，Bannockburn，IL），并在Malvern Company，Worcestershire，UK的Malvern Zen 3600上用动态光散射技术进行测量。

[0097] 发色混合物的制备

[0098] 将在纯化水中的包含化学式IV发色化合物(30重量％)的混合物，在烧瓶中磁力搅拌大约45分钟以制备白色糊剂。将新制的氢氧化钠溶液（在纯化水中50重量％）逐滴加入至含白色糊剂的烧瓶中，直至其外观变为乳脂状液体结晶溶液。通过控制氢氧化钠溶液的添加，再添加过程中，将该混合物的PH值保持在为或小于7.5。按需要使用所得的乳脂状液体结晶溶液。

[0099] 荧光牛血清白蛋白溶液(fBSA)的制备

[0100] 将纯化水(5ml)加入至荧光异硫氰酸酯共轭白蛋白(fBSA，250m)中，然后磁力搅拌15分钟以制备50mg fBSA/ml溶液。按需要使用该溶液。

[0101] 实例1

[0102] 通过将fBSA(3ml)与发色混合物(10ml)混合15分钟制备发色混合物-fBSA溶液，以提供含约23％发色混合物和50mg fBSA/g的化学式IV发色化合物的发色混合物-fBSA(13ml)溶液。按需要使用该溶液。

[0103] 通过在室温下搅拌30分钟，将部分发色混合物-fBSA分散在含羟丙基甲基纤维素的溶液(HPMC，在纯净水中为25％；按重量计发色混合物与HMPC溶液的比率为1：20)中。

[0104] 然后将所述乳液(0.6g)加入至含氯化钙和氯化锌（各5％）的水溶液(10mL)中。在室温下将所述溶液摇动30分钟并在3500rpm下离心20分钟。然后除去所得的上清液。将留下的残余用纯化水(10ml)洗涤并再在3500rpm下离心20分钟。当在光学显微镜下观察和用动态光散射技术测量时，所得发绿色荧光的残余的样品表明其包含在500nm范围内的粒子。

[0105] 通过在室温下首先超声波处理30秒然后搅拌20分钟，将经洗涤步骤后的分离的残余样品(0.6g)分散在含HPMC(2.0ml，在纯化水中为25％）的溶液中。然后将乳液加入至发色混合物(10ml)中，并再混合该内容物30分钟。当用光学显微镜观察时，所得的混合物样品显示在由第二发色混合物包围的黑色HPMC域中存在黄色(fBSA)和蓝色（氯化锌）荧光粒子。在分散的发色混合物中观察无黄色荧光性。图1为通过100倍放大倍数的偏光镜在反射亮视场模式下观察的光学显微镜图象。粒子上的“马耳他十字”表明它们为双折射的。图象表示所述粒子分散在聚合物域中（黑色区域）。该聚合物域包含在该发色基质中。

[0106] 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。

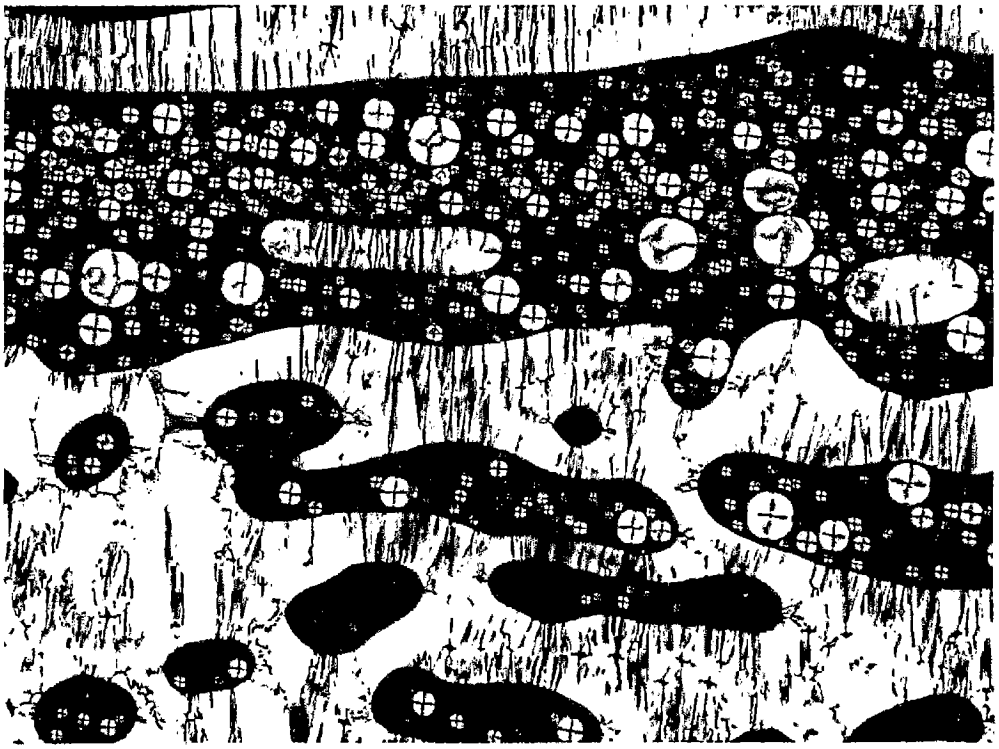


图 1