

University of Groningen

Nanoparticle with super high-drug loading capacity and manufacturing method thereof

Liu, Dongfei; Fan, Jin; Yin, Guoyong; A. Santos, Helder

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Liu, D., Fan, J., Yin, G., & A. Santos, H. (2017). Nanoparticle with super high-drug loading capacity and manufacturing method thereof. (Patent No. *WO2017198078*).

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

(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
2017年11月23日 (23.11.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/198078 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/51 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 31/635* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) *A61K 31/355* (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) *A61K 38/28* (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)

中国江苏省南京市广州路300号江苏省人民医院骨科, Jiangsu 201129 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/083208

(22) 国际申请日: 2017年5月5日 (05.05.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610324417.2 2016年5月16日 (16.05.2016) CN

(72) 发明人: 桑托斯海尔德 A.(SANTOS, Helder, A.); 芬兰赫尔辛基维京加5E芬兰赫尔辛基大学药学院药物化学和药物制剂学系, Helsinki 00790 (FI)。

(74) 代理人: 南京天翼专利代理有限责任公司(NANJING TIANYI PATENT AGENT CO., LTD.); 中国江苏省南京市玄武区成贤街118号8号门206奚铭, Jiangsu 210018 (CN)。

(72) 发明人: 及
(71) 申请人: 刘东飞 (LIU, Dongfei) [CN/CN]; 中国江苏省南京市雨花台区软件大道19号翠岛花城柳丝苑4栋206室, Jiangsu 210012 (CN)。凡进 (FAN, Jin) [CN/CN]; 中国江苏省南京市广州路300号江苏省人民医院骨科, Jiangsu 210029 (CN)。殷国勇 (YIN, Guoyong) [CN/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, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: NANOPARTICLE WITH SUPER HIGH-DRUG LOADING CAPACITY AND MANUFACTURING METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 一种超高载药纳米粒子及其制备方法

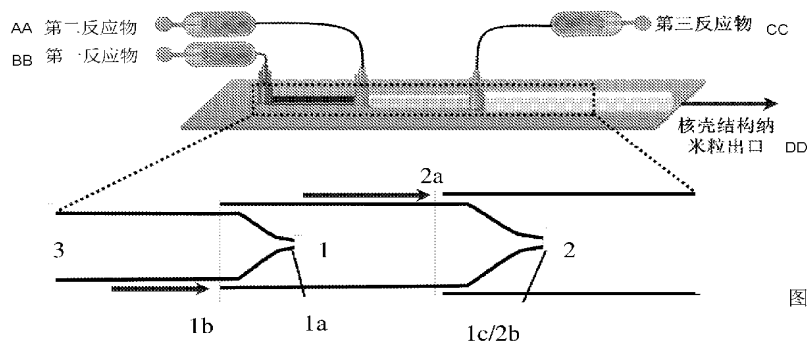


图 1

AA SECOND REACTANT
BB FIRST REACTANT
CC THIRD REACTANT
DD OUTLET FOR A CORE-SHELL TYPE NANOPARTICLE

(57) Abstract: A nanoparticle, a manufacturing method, and an apparatus for the manufacturing method. The nanoparticle comprises a nano-nucleus containing an active pharmaceutical ingredient, and an outer shell controlling the release of a pharmaceutical product. The mass of the active pharmaceutical ingredient comprises 30-85% of the mass of the entire nanoparticle. The nanoparticle has a diameter of 50-2,000 nm.

(57) 摘要: 一种纳米粒子、制备方法、以及制备方法中的设备, 所述纳米粒子包含活性药物成分的纳米内核和控制药物释放的外壳。其中, 活性药物成分的质量占整个纳米粒子质量的30-85%, 纳米粒子的粒径为50-2000nm。



WO 2017/198078 A1

(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)。

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种超高载药纳米粒子及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种超高载药纳米粒子及其制备方法，属于药物制剂技术领域。

背景技术

纳米技术的发展大大加速了医学科学的研究。将纳米技术应用于疾病的预防、诊断和治疗称为纳米医学。纳米医学的全球市场将由 2011 年的 55 亿美元增加至 2016 年的 127 亿美元。纳米递药系统，比如纳米粒子载体，主要是由脂质材料和/或聚合物，以及它们所包载的治疗药物所组成^[1]，可以改善传统的药物的疗效。虽然一些纳米递药系统已经成功的应用于临床疾病的诊断和治疗，比如癌症，疼痛和感染等，但是纳米递药系统的发展仍然有很多方面需要完善。纳米递药系统的临床转化仍然面临很多极为棘手的问题。其中最为主要的就是精确的控制所制备的纳米递药系统的物理化学特性，批次与批次间的可重现性，以及工业化放大的可行性。另一个主要挑战是大多数的纳米递药系统主要是由非治疗性的载体物质组成的，因此要递送临床有效治疗剂量的药物就需要大量的纳米载体。与此同时，载体材料本身也存在引起副作用的风险，并会大大增加疾病治疗的成本。因此迫切需要开发一种可以精确控制纳米粒子的制备过程，使制备的纳米粒子具有非常窄的粒径分布、超高的载药量、可控的药物释放，并具有超高产率的先进方法。

由于小的管道直径及其所带来的大的表面积和体积比，微流体装置可以达到快速和均一的质量转移，进而可以精确的控制所制备纳米粒子的物理化学特性。对于制备过程的精确控制以及连续性的纳米粒子的合成，使得微流体技术可以制备窄粒径分布的纳米粒子，纳米粒子的批次间差异低，以及制备方法便于工业化放大等特点。虽然微流体技术制备纳米粒子具有以上的优点，但是所制得的纳米粒子的载药量仍然在较低的水平。以微流体技术制备的聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）纳米粒为例，紫杉醇的载药量只有~5%左右^[2]，多西紫杉醇的载药量从~1%到~7%不等^[3]。因此开发具有超高载药量的微流体纳米粒子制备方法，对于纳米医学来说具有非常重要的意义。

药物纳米晶（药物晶体的大小在纳米级别）的理论载药量有 100%^[4]。由于非常小的粒径和巨大的比表面积，使得药物纳米晶颗粒具有快速溶出和释放药物的特性。虽然药物纳米晶颗粒已经被广泛的研究和应用用于临床疾病的治疗三十多年了，但是对于纳米晶药物的控制释放仍未实现^[5]。另外药物纳米晶颗粒是高度分散的多相体系，拥有巨大的比表面积，需要加入稳定剂来维持药物纳米晶颗粒的胶体稳定性。稳定剂吸附于药物纳米晶颗粒的表面，利用空间位阻避免药物纳米晶颗粒的聚集。用于纳米药物晶颗粒制备的稳定剂主要有表面活性剂和亲水性高分子材料，常用的非粒子型稳定剂主要泊洛沙姆、吐温、司盘、羟丙甲基纤维素（HPMC）、羟丙纤维素（HPC）、聚乙烯醇（PVA）等；离子型稳定剂有十二烷基磺酸钠（SDS）、磷脂和胆酸衍生物等^[4]。两种及以上的稳定剂合用可产生协同作用，但某些特定的稳定剂间会因为相互作用而导致药物纳米晶颗粒的聚集^[6]。稳定剂及其组合和浓度的选择带来了大量的处方优化工作。更为重要的是，对于每一种特定的药物纳米晶颗粒，其稳定剂的选择具有特异性，也就是需要单独进行稳定剂的优化。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种超高载药的具有核壳结构的纳米粒子，可以很好的解决传统纳米药物递药系统所面临的一些问题。

本发明还要解决的技术问题是提供上述纳米粒子的制备方法。

为解决上述技术问题，本发明采用的技术方案如下：

一种超高载药纳米粒子，它包括活性药物成分的纳米内核和控制药物释放的外壳；其中，活性药物成分的质量占整个纳米粒子质量的 30%-85%，优选 35-75%，最优选 45-70%；所述的超高载药纳米粒子的粒径为 50-2000 nm，优选 80-800 nm，最优选 80-400 nm。

其中，所述的活性药物成分为水难溶性药物。

其中，所述的水难溶性药物包括但不限于紫杉醇、多西他赛、多柔比星、长春新碱、喜树碱、羟基喜树碱、依托泊苷、姜黄素、维甲酸、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、替尼泊苷、柔红霉素、阿克拉霉素、索拉非尼、甲基泼尼松、米诺环素、地塞米松、顺铂、阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、胺碘酮、卡马西平、卡维地洛、氯丙嗪、西沙必利、氨苯砜、阿奇霉素、新霉素、两性霉素 B、灰黄霉素、塞来昔布、雷洛昔芬、氟比洛芬、吡罗昔康、布洛芬、他莫昔芬、双氯芬酸、萘普生、吡罗昔康、拉替拉韦、依非韦伦、奈非那韦、阿扎那韦、利托那韦、西罗莫司、安体舒通、他克莫司、他林洛尔、特非那定、雌二醇、维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K、环孢素或胰岛素中的任意一种或几种的混合物。优选紫杉醇、多西他赛、长春新碱、喜树碱、羟基喜树碱、姜黄素、维甲酸、索拉非尼、甲基泼尼松、米诺环素、阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、两性霉素 B、灰黄霉素、塞来昔布、吡罗昔康、布洛芬、双氯芬酸、萘普生、吡罗昔康、维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K、环孢素或胰岛素，最优选紫杉醇、羟基喜树碱、姜黄素、索拉非尼、塞来昔布、甲基泼尼松、米诺环素、阿托伐他汀、维生素 E、胰岛素或环孢素。

其中，所述的控制药物释放的外壳，其材质包括但不限于聚合物和脂质材料中的任意一种或几种的混合物。

其中，所述的聚合物包括但不限于疏水性壳聚糖、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、尤特奇聚合物、雅克宜聚合物、欧巴代聚合物、纽特丽聚合物、苏特丽聚合物、苏丽丝、爱多秀、乙酰化右旋糖酐及其衍生物、聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、乙基纤维素、聚(N-异丙基丙烯酰胺)及其类似物、聚己内酯、聚烷基-氰基丙烯酸酯、聚苯乙烯、聚乳酸/聚乙二醇嵌段共聚物、聚乳酸羟基乙酸/聚乙二醇嵌段共聚物中的任意一种或几种的混合物。优选疏水性壳聚糖、尤特奇聚合物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、乙酰化右旋糖酐、聚乳酸/聚乙二醇嵌段共聚物和聚乳酸羟基乙酸/聚乙二醇嵌段共聚物，最优选疏水性壳聚糖、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和乙酰化右旋糖酐。

其中，所述的脂质材料包括但不限于脂肪酸（所述的脂肪酸包括但不限于硬脂酸、棕榈酸、癸酸、二十二酸等）、甘油酯（所述的甘油酯包括但不限于三月桂酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯等）、蜡质类材料（所述的蜡质类材料包括但不限于鲸蜡醇十六酸酯等）、类固醇类材料（所述的类固醇类材料包括但不限于胆固醇等）和磷脂类材料（所述的磷脂类材料包括但不限于聚乙二醇类脂、卵磷脂、大豆磷脂等）中的任意一种或几种的混合物。优选硬脂酸、棕榈酸、二十二酸、三月桂酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇十六酸酯、卵磷脂和大豆磷脂，最优选硬脂酸和单硬脂酸甘油酯。

上述超高载药纳米粒子的第一种制备方法，先将第一反应物和第二反应物在第一反应器内混合后，使得活性药物成分在第一反应器中迅速沉淀形成药物纳米粒内核；第一反应器的反应产物不经任何处理迅速流动至第二反应器中，与第三反应物进行混合，外壳材质沉积到药物纳米粒内核的表面，形成具有核壳结构的超高载药纳米粒子；

其中，

所述的第一反应物为溶剂 I，所述的溶剂 I 为活性药物成分的不良溶剂同时为外壳材质的良性溶剂；

所述的第二反应物为活性药物成分、外壳材质和溶剂 II 三者形成的溶液，即溶剂 II 是活性药物成分、外壳材质的良性溶剂；

所述的第三反应物为溶剂 III，所述的溶剂 III 为活性药物成分和外壳材质的不良溶剂；

所述的溶剂 I、溶剂 II 和溶剂 III 三者互溶；

在所述第一反应器中，所述第一反应物的进入流量大于第二反应物的进入流量，以保证溶剂 I 与溶剂 II 的体积比大于 1:1，从而保证在第一反应物和第二反应物混合的过程中，活性药物可以完全沉淀形成活性药物纳米粒核心；

在所述第二反应器中，所述第三反应物的进入流量大于第一反应器的反应出料的进入流量，以保证外壳材料的完全沉淀。

其中，所述的溶剂 I 为水、缓冲液或含有机溶剂的水溶液；所述的溶剂 II 为有机溶剂；所述的溶剂 III 为水或缓冲液。

其中，所述的缓冲液包括但不限于盐酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液、硝酸盐缓冲液、硫酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、巴比妥酸盐缓冲液、Tris（三羟甲基氨基甲烷）缓冲液、2-（N-吗啡啉）乙磺酸（MES）缓冲液、羟乙基哌嗪乙磺酸（HEPES）缓冲液、氯化铵缓冲液、乙二胺缓冲液或三乙胺缓冲液。优选盐酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、MES 缓冲液、HEPES 缓冲液或三乙胺缓冲液，最优选盐酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液或三乙胺缓冲液。

其中，所述的有机溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、乙二醇、二乙二醇、异丙醇、1-丙醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、丁醇、1,2-丁二醇、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇、1,5-戊二醇、2-丁氧基乙醇、甘油、甲基二乙醇胺、二乙醇胺、丙酮、乙腈、二乙烯三胺、二甲氧基乙烷、乙胺、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醛、吡啶、三甘醇、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、二氯甲烷、环己烷、正辛醇或氯仿中的任意一种或几种的混合物。优选甲醇、乙醇、乙二醇、异丙醇、1,2-丙二醇、丙酮、乙腈、二甲基亚砜或四氢呋喃，最优选乙醇、乙腈、丙酮或二甲亚砜。

其中，所述的含有机溶剂的水溶液中，有机溶剂的浓度范围为 10~40%（v/v）。优选 10% 甲醇溶液、20% 甲醇溶液、10% 乙醇溶液、20% 乙醇溶液、10% 丙酮溶液或 20% 丙酮溶液，最优选 20% 乙醇溶液或 20% 丙酮溶液。

其中，所述的第一反应器的停留时间为 0.01s~500s，优选 0.05~100 s，最优选 0.1~10 s。对第二反应器的停留时间，本发明没有要求。

其中，整个反应体系的雷诺数为1~2000，优选10~1500，最优选10~1300。雷诺数（Reynolds number, Re）一种可用来表征流体流动情况的无量纲数。 $Re = \rho v L / \mu$ ， ρ 、 μ 分别为流体密度（ kg/m^3 ）和运动粘性系数（ $\text{N}\cdot\text{s/m}^2$ ）， v 、 L 分别为流场的特征速度（ m/s ）和特征长度（ m ）。雷诺数物理上表示惯性力和粘性力量级的比。对于两种流体的混合，取通道内平均流速作为流场的特征速度。

三种反应物的流速可在 $1.0\text{E}-09 \text{ m}^3/\text{s}$ 到 $1.0\text{E}-04 \text{ m}^3/\text{s}$ 范围内进行调控。高的流速带来了不同的混合模式，从微涡旋到紊动射流等。特别是在流体达到紊动射流的情形以后，不同的流体会在极短的时间达到完全的混合。快速的完全混合使得流体的混合时间要比活性药物以及外壳材料的沉淀时间要短。因此活性药物以及外壳材料的沉淀可以在均一的液体混合物中进行，形成具有较为均一粒径分布的活性药物纳米粒内核，以及核壳结构的纳米粒子。在低流速的时候，形成的核壳结构的纳米粒子的粒径较大，粒径的分布也比较宽；在高流速的条件下，形成的核壳结构的纳米粒子粒径较小，粒径的分布较窄。

上述超高载药纳米粒子的第二种制备方法，先将第一反应物和第二反应物在第一反应器内混合后，使得活性药物成分在第一反应器中迅速沉淀形成药物纳米粒内核；第一反应器的反应产物不经任何处理迅速流动至第二反应器中，与第三反应物进行混合，外壳材质沉积到药物纳米粒内核的表面，形成具有核壳结构的超高载药纳米粒子；

其中，

所述的第一反应物为外壳材质与溶剂 IV 形成的溶液，所述的溶剂 IV 为活性药物成分的不良溶剂同时为外壳材质的良性溶剂；

所述的第二反应物为活性药物成分和溶剂 V 形成的溶液，即溶剂 V 为活性药物成分的良性溶剂；

所述的第三反应物为溶剂 VI，所述的溶剂 VI 为活性药物成分和外壳材质的不良溶剂；

所述的溶剂 IV、溶剂 V 和溶剂 VI 三者互溶；

在所述第一反应器中，所述第一反应物的进入流量大于第二反应物的进入流量，以保证溶剂 IV 与溶剂 V 的体积比大于 1: 1，从而保证在第一反应物和第二反应物混合的过程中，活性药物可以完全沉淀形成活性药物纳米粒核心；

在所述第二反应器中，所述第三反应物的进入流量大于第一反应器的反应出料的进入流量，以保证外壳材料的完全沉淀。

其中，所述的溶剂 IV 为水或缓冲液；所述的溶剂 V 为有机溶剂；所述的溶剂 VI 为水或缓冲液。

其中，所述的缓冲液包括但不限于盐酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液、硝酸盐缓冲液、硫酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、巴比妥酸盐缓冲液、Tris（三羟甲基氨基甲烷）缓冲液、2-（N-吗啡啉）乙磺酸（MES）缓冲液、羟乙基哌嗪乙磺酸（HEPES）缓冲液、氯化铵缓冲液、乙二胺缓冲液或者三乙胺缓冲液。优选盐酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、MES 缓冲液、HEPES 缓冲液或三乙胺缓冲液，最优选盐酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液或三乙胺缓冲液。

其中，所述的有机溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、乙二醇、二乙二醇、异丙醇、1-丙醇、1, 2-丙二醇、1, 3-丙二醇、丁醇、1, 2-丁二醇、1, 3-丁二醇、1, 4-丁二醇、1, 5-戊二醇、2-丁氧基乙醇、甘油、甲基二乙醇胺、二乙醇胺、丙酮、乙腈、二乙烯三胺、二甲氧基乙烷、乙胺、二甲基亚

砷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醛、吡啶、三甘醇、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、二氯甲烷、环己烷、正辛醇或氯仿中的任意一种或几种的混合物。优选甲醇、乙醇、乙二醇、异丙醇、1, 2-丙二醇、丙酮、乙腈、二甲基亚砷或四氢呋喃, 最优选乙醇、乙腈、丙酮或二甲亚砷。

其中, 所述的第一反应器的停留时间为 0.01~500s, 优选 0.05~100 s, 最优选 0.1-10 s。对第二反应器的停留时间, 本发明没有要求。

其中, 整个反应体系的雷诺数为 1~2000, 优选 10-1500, 最优选 10-1300。

第二种制备方法中, 雷诺数的定义和使用规则同第一种制备方法。

三种反应物的流速可在 $1.0E-09 \text{ m}^3/\text{s}$ 到 $1.0E-04 \text{ m}^3/\text{s}$ 范围内进行调控。高的流速带来了不同的混合模式, 从层流到紊动射流等。特别是在流体达到紊动射流的情形以后, 不同的流体会在极短的时间达到完全的混合。快速的完全混合使得流体的混合时间要比活性药物以及外壳材料的沉淀时间要短。因此活性药物以及外壳材料的沉淀可以在均一的液体混合物中进行, 形成具有较为均一粒径分布的活性药物纳米粒内核, 以及核壳结构的纳米粒子。在低流速的时候, 形成的核壳结构的纳米粒子的粒径较大, 粒子的分布也比较宽; 在高流速的条件下, 形成的核壳结构的纳米粒子粒径较小, 粒子的分布较窄。

本发明还公开了一种超高载药纳米粒子制备装置, 包括第一反应器和第二反应器; 第一反应器包括第一进口、第二进口以及第一出口, 第二反应器包括第三进口和第四进口;

所述第一进口用于添加第一反应物或第二反应物;

所述第二进口用于添加第二反应物或第一反应物;

所述第一反应器用于容纳第一反应物和第二反应物反应;

所述第一反应器的第一出口与第二反应器的第四进口连通, 用于将第一反应物和第二反应物的反应产物输送进入第二反应器;

所述第三进口用于添加第三反应物;

所述第二反应器用于容纳第三反应物与第一反应物和第二反应物的反应产物进行反应。

其中, 所述第一反应器的第一进口连通前置容纳腔, 用于容纳第一反应物。

其中, 所述第一反应器和/或第二反应器内部设有用于加速的人字槽。

其中, 所述第一反应器和/或第二反应器设置为之字形弯折结构。

其中, 所述第一反应器和/或第二反应器设置为发卡状弯曲结构。

本发明所述的水难溶性药物是指 1 g 药物需在 1000 ml 以上的水中才可完全溶解的药物。

本发明所述的良性溶剂是指 1 g 溶质能在 100 ml 以内的溶剂中完全溶解。

本发明所述的不良溶剂是指 1 g 溶质需在 1000 ml 以上的溶剂中才可完全溶解。

有益效果: 本发明相对于现有技术具有如下优势:

1、以现有技术制备的药物纳米粒, 会出现团聚和沉降等现象。需要通过表面活性剂或聚合物材料的稳定作用, 将纳米尺度的药物粒子分散在水中, 从而形成比较稳定的胶体分散体系。现有技术制备过程中的表面活性剂种类及浓度等的选择带来了大量的处方优化工作。本发明的优势在于, 药物活性物质纳米粒在第一反应器中形成后, 快速进入第二反应器中, 在极短的时间内在药物纳米粒

的表面形成外层的聚合物壳，以稳定药物纳米粒。本发明使得药物纳米粒的制备无需使用稳定剂，大大降低了处方优化的工作量。

2、制备核壳结构的纳米颗粒通常需要两步：制备药物纳米粒和将药物纳米粒包裹于外层核壳中。现有技术中，这两个步骤通常需要很多的中间过程，比如需要将制得的药物纳米粒进行离心、浓缩、超声、涡旋以及长时间的孵化等处理，这些都会给最终制备得到的核壳结构的纳米颗粒带来很多的不确定性。由于每一步都使得形成的纳米粒子具有一定的粒径分布，因此采用传统方法制得的核壳结构的纳米粒子与本发明的快速连续序列沉淀法相比，粒径分布会大大增加。本发明的快速连续序列沉淀法可以一次性制得核壳结构的纳米颗粒，并大大加强了对最终所制得的纳米粒子物理化学性质的控制。

3、以现有的微流体法或者乳化挥发法制备的载药纳米粒，药物的释放可以被很好控制。但是，由于药物和聚合物同时沉淀，制得聚合物基质中可以包裹药物活性物质的空间有限，无法获得高的载药量。本发明使得药物纳米粒首先形成，然后在其表面形成聚合物外壳，使得药物的载药量大大提高，同时具有控制药物释放的作用。

4、本发明所述的第一种制备方法中的溶剂 II 必须同时溶解药物活性物质和外壳材料，大大限制了溶剂 II 的选择。与第一种制备方法相比较，本发明所述的第二种制备方法中的药物活性物质和外壳材料分别溶解在溶剂 V 和溶剂 IV 中，避免了药物和外壳物质在同一溶剂中不相容的情况，溶剂 V 的选择范围更加的广泛。

附图说明

图 1 为实施例 1 的超高载药纳米粒子制备装置的示意图。实施例 1 的反应器材质为玻璃、聚碳酸酯或聚四氟乙烯。

图 2 为实施例 2 的超高载药纳米粒子制备装置的示意图。实施例 2 的反应器材质为聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 或者聚碳酸酯等聚合物材料。

图 3 为实施例 3 的超高载药纳米粒子制备装置的示意图。实施例 3 的反应器材质为 PDMS 或者聚碳酸酯等聚合物材料。

图 4 为实施例 4 的超高载药纳米粒子制备装置的示意图。实施例 4 的反应器材质为 PDMS 或者聚碳酸酯等聚合物材料。

图 5 为实施例 5 的超高载药纳米粒子制备装置的示意图。实施例 5 的反应器材质为 PDMS 或者聚碳酸酯等聚合物材料。

图 6 为实施例 6 的超高载药纳米粒子制备装置的示意图。实施例 6 的反应器材质为 PDMS 或者聚碳酸酯等聚合物材料。

图 7 为实施例 7 的超高载药纳米粒子制备装置的示意图。实施例 7 的反应器材质为 PDMS 或者聚碳酸酯等聚合物材料。

图 8 在紫杉醇 (PTX) 和 H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 的质量比为 1: 1 的条件下制备的 HF 包裹的 PTX 纳米粒 (PTX@HF) 的 TEM 照片。

图 9 雷诺数对 H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 包裹的紫杉醇 (PTX) 纳米粒 (PTX@HF) 的平均粒径及多分散指数的影响，其中 PTX 和 HF 的质量比为 1: 1。

图 10 雷诺数对紫杉醇 (PTX) 纳米粒在第一反应器中平均滞留时间的影响。

图 11 在紫杉醇 (PTX) 和 H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 的质量比为 1: 1 的条件下制备的 HF 包裹的 PTX 纳米粒 (PTX@HF) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 12 在紫杉醇 (PTX) 和 H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 的质量比在 2: 1 的条件下制备的 HF 包裹的 PTX 纳米粒 (PTX@HF) 的 TEM 照片。

图 13 在索拉非尼 (SFN) 和 H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 的质量比为 1: 1 的条件下制备的 HF 包裹的 SFN 纳米粒 (SFN@HF) 的 TEM 照片。

图 14 雷诺数对 H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 包裹的索拉非尼 (SFN) 纳米粒 (SFN@HF) 的平均粒径及多分散指数的影响, 其中 SFN 和 HF 的质量比为 1: 1。

图 15 在索拉非尼 (SFN) 和 H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 的质量比为 1: 1 的条件下制备的 HF 包裹的 SFN 纳米粒 (SFN@HF) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 16 在索拉非尼 (SFN) 和 H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 的质量比为 2: 1 的条件下制备的 HF 包裹的 SFN 纳米粒 (SFN@HF) 的 TEM 照片。

图 17 乙酰化右旋糖酐 (AcDX) 包裹的塞来昔布 (CEL) 纳米粒 (CEL@AcDX) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 18 硬脂酸 (SA) 包裹的羟基喜树碱 (HPCT) 纳米粒 (HPCT@SA) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 19 单硬脂酸甘油酯 (GMS) 包裹的维生素 E (VE) 纳米粒 (VE@GMS) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 20 H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 包裹的胰岛素 (INS) 纳米粒 (INS@HF) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 21 疏水性壳聚糖 (HPCS) 包裹的环孢素 A (CsA) 纳米粒 (CsA@HPCS) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 22 尤特奇 E100 (E100) 包裹的甲基泼尼松 (MEP) 纳米粒 (MEP@E100) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 23 尤特奇 L100 (L100) 包裹的米诺环素 (MIN) 纳米粒 (MIN@L100) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 24 尤特奇 S100 (S100) 包裹的姜黄素 (CUR) 纳米粒 (CUR@S100) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

图 25 M 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (MF) 包裹的阿托伐他汀 (AVA) 纳米粒 (AVA@MF) 的药物释放曲线, 温度为 37 °C, (n=3)。

具体实施方式

根据下述实施例, 可以更好地理解本发明。然而, 本领域的技术人员容易理解, 实施例所描述的内容仅用于说明本发明, 而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

实施例 1

如图 1 所示, 本实施例公开了一种超高载药纳米粒子制备装置, 包括第一反应器 1 和第二反应器 2; 第一反应器包括第一进口 1a、第二进口 1b 以及第一出口 1c, 第二反应器包括第三进口 2a 和第四进口 2b。

可选择情形 1: 所述第一进口 1a 用于添加第一反应物, 第一反应物通过第一进口 1a 进入第一反应器 1; 所述第二进口 1b 用于添加第二反应物, 第二反应物沿图 1 中第二进口 1b 旁的箭头方向进入第一反应器 1; 所述第一反应器 1 用于容纳第一反应物和第二反应物反应。可选择情形 2: 所述第一进口 1a 用于添加第二反应物, 第二反应物通过第一进口 1a 进入第一反应器 1; 所述第二进口 1b 用于添加第一反应物, 第一反应物沿图 1 中第二进口 1b 旁的箭头方向进入第一反应器 1; 所述第一反应器 1 用于容纳第一反应物和第二反应物反应。

所述第一反应器 1 的第一出口 1c 与第二反应器的第四进口 2b 连通, 用于将第一反应物和第二反应物的反应产物输送进入第二反应器 2 内, 图 1 中第一出口 1c 与第四进口 2b 位置重合; 所述第三进口 2a 用于添加第三反应物, 第三反应物沿图 1 中第二进口 2a 旁的箭头方向进入第二反应器 2 内; 所述第二反应器 2 用于容纳第三反应物与第一反应物和第二反应物的反应产物进行反应。本实施例针对采用玻璃、聚碳酸酯或聚四氟乙烯所制备的反应器。

所述第一反应器的第一进口连通前置容纳腔 3, 用于容纳第一反应物。

实施例 2

如图 2 所示, 本实施例与实施例 1 的区别在于, 未采用前置容纳腔 3, 第一进口与第一反应器设置在同一直线上, 第一反应器与第二反应器设置在同一直线上。第二进口为两个, 分别垂直于第一进口与第一反应器所形成的直线。第三进口为两个, 分别垂直于第一反应器与第二反应器所形成的直线。第一反应物和第二反应物分别通过第一进口以及第二进口进入第一反应器, 或者第一反应物和第二反应物分别通过第二进口以及第一进口进入第一反应器。将第一反应物和第二反应物进入第一反应器的管道互换不会影响纳米粒子的制备。本实施例针对采用 PDMS 等聚合物材料所制备的反应器。中间的虚线部分表示, 反应器的长度可以调节。

实施例 3

如图 3 所示, 本实施例与实施例 2 的区别在于, 第二进口为一个, 且第一进口与第二进口分别斜向连接于第一反应器, 与第一反应器都形成一个入射夹角 (0~180 度), 其余部分相同。第一反应物和第二反应物分别通过第一进口以及第二进口进入第一反应器, 或者第一反应物和第二反应物分别通过第二进口以及第一进口进入第一反应器。将第一反应物和第二反应物进入第一反应器的管道互换不会影响纳米粒子的制备。本实施例针对采用 PDMS 等聚合物材料所制备的反应器。中间的虚线部分表示, 反应器的长度可以调节。

实施例 4

如图 4 所示, 本实施例与实施例 3 的区别在于, 所述第一反应器和/或第二反应器内部设有用于加速的人字槽, 其余部分相同。第一反应物和第二反应物分别通过第一进口以及第二进口进入第一反应器, 或者第一反应物和第二反应物分别通过第二进口以及第一进口进入第一反应器。将第一反

反应物和第二反应物进入第一反应器的管道互换不会影响纳米粒子的制备。本实施例针对采用 PDMS 等聚合物材料所制备的反应器。人字槽的作用就是加速反应物的混合速度，特别是对于雷诺数小于 200 的条件下进行纳米粒子的制备，可获得粒子分布较为均一的纳米粒子。当在雷诺数高于 500 的时候，即使没有人字槽，混合的速度也是非常的快的。当然这个装置中人字槽的量是可以更多的。

实施例 5

如图 5 所示，本实施例与实施例 2 的区别在于，第二进口和第三进口均为一个，且第一进口与第二进口分别斜向连接于第一反应器，与第一反应器都形成一个入射夹角（0~180 度）。所述第一反应器和/或第二反应器设置为 Z 字形弯折结构。第一反应物和第二反应物分别通过第一进口以及第二进口进入第一反应器，或者第一反应物和第二反应物分别通过第二进口以及第一进口进入第一反应器。将第一反应物和第二反应物进入第一反应器的管道互换不会影响纳米粒子的制备。本实施例针对采用 PDMS 等聚合物材料所制备的反应器。Z 字形管道的作用就是加速反应物的混合速度，特别是对于在雷诺数小于 200 的条件下进行纳米粒子的制备，可获得粒子分布较为均一的纳米粒子。当雷诺数大于 500 的时候，即使没有之字形管道，混合的速度也是非常的快的。同样的，这个装置中的 Z 字形管道的长度也是可以更多的。

实施例 6

如图 6 所示，本实施例与实施例 1 的区别在于，未采用前置容纳腔 3。第二进口为两个，分别垂直于第一进口与第一反应器所形成的直线。第三进口为两个，分别垂直于第一反应器与第二反应器所形成的直线。所述第一反应器和/或第二反应器设置为发卡状弯曲结构。第一反应物和第二反应物分别通过第一进口以及第二进口进入第一反应器，或者第一反应物和第二反应物分别通过第二进口以及第一进口进入第一反应器。将第一反应物和第二反应物进入第一反应器的管道互换不会影响纳米粒子的制备。本实施例针对采用 PDMS 等聚合物材料所制备的反应器。中间的虚线部分表示，发卡结构的重复数量可以更多。发卡结构的作用和人字槽的效果是一样的，加速反应物之间的混合作用。

实施例 7

如图 7 所示，本实施例同实施例 6 的区别在于，第二进口为一个，且第一进口与第二进口分别斜向连接于第一反应器，与第一反应器都形成一个入射夹角（0~180 度）。第三进口为一个，且斜向连接于第二反应器。第一反应物和第二反应物分别通过第一进口以及第二进口进入第一反应器，或者第一反应物和第二反应物分别通过第二进口以及第一进口进入第一反应器。将第一反应物和第二反应物进入第一反应器的管道互换不会影响纳米粒子的制备。这种设计主要是针对采用 PDMS 等聚合物材料所制备的反应器。中间的虚线部分表示，发卡结构的重复数量可以更多。发卡结构的作用和人字槽的效果是一样的，加速反应物之间的混合作用。

实施例 8

本发明可以采用实施例 1~7 中任意一种装置制备超高载药的核壳纳米颗粒。所述装置可以由矽、硅片、玻璃、石英、PDMS、有机玻璃（聚甲基丙烯酸甲酯 PMMA）或乙烯基聚合物、聚碳酸酯（PC）、聚四氟乙烯、金属、陶瓷等材质制成。乙烯基聚合物可选择聚苯乙烯 PS，聚乙烯 PE，聚氯乙烯 PVC，

聚二氯乙烯 PVDC 等。所述装置中的管道可以由任何适合流体在其中流动的物质组成。典型的情况是，管道材料耐受所述溶剂 I-VI。

实施例 9 (本发明所述的第一种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子，H 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HF) 包裹的紫杉醇 (PTX) 纳米粒 (PTX@HF) 的制备。

PTX (10 mg/mL) 和 HF (10 mg/mL) 的丙酮溶液作为第二反应物，三乙胺缓冲液 (pH 10.4) 和盐酸盐缓冲液 (pH 3.0) 分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下，第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速分别为 $3.1E-09$ 、 $1.6E-08$ 和 $9.3E-08\text{m}^3/\text{s}$ ，流速比为 5:1:30。如图 8 所示，我们可以看到具有明显核壳结构的纳米颗粒。所制得的纳米粒子的平均粒径约为 218.2 nm，载药量约为 42.6%。

雷诺数是流体惯性力与黏附力比值的量度，它是一个无量纲量。所制得的纳米粒子的粒径可以通过调节雷诺数来进行控制。如图 9 所示，在维持三个反应物间的流速比例不变的情况下，改变雷诺数从 10 到 1300，所获得的纳米粒子的粒径可以从 450 nm 左右降低到 60 nm 左右。多分散指数 (指示粒径分散度的重要指标) 也从 0.3 左右降低到小于 0.1。图 10 列出了雷诺数对药物纳米粒核在第一反应器中的滞留时间的影响。我们可以看到，在雷诺数 10 的时候，药物纳米粒核在第一反应器中的平均滞留时间在 10 秒左右，而当雷诺数增加到 1300 的时候，平均滞留时间降低到了 0.1 秒左右。

与此同时，我们制备的核壳结构的纳米粒可以很好的控制所包载药物纳米粒的药物释放。我们采用的外壳聚合物 HF 为 pH 敏感性的肠溶包衣材料。在偏酸性条件下 (pH 5.0)，外壳结构保持完整，PTX 没有释放；而当我们增加 pH 到中性以后，我们可以看到 PTX 达到了快速的释放，这是由于外壳 HF 的溶解所导致的 (图 11)。

实施例 10 (本发明所述的第一种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子，PTX@HF 的制备。

PTX (10 mg/mL) 和 HF (5 mg/mL) 的丙酮溶液作为第二反应物，三乙胺缓冲液 (pH 10.4) 和盐酸盐缓冲液 (pH 3.0) 分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下，第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速分别为 $3.1E-09$ 、 $1.6E-08$ 和 $9.3E-08\text{m}^3/\text{s}$ ，流速比为 5:1:30。如图 12 所示，我们可以看到具有明显核壳结构的纳米粒。与实施例 9 相比，形成的核壳结构的纳米粒子的外壳厚度显著降低。此时纳米粒子的平均粒径约为 225.1 nm，载药量约为 57.6%。

实施例 11 (本发明所述的第一种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子，HF 包裹的索拉非尼 (SFN) 纳米粒 (SFN@HF) 的制备。

SFN (10 mg/mL) 和 HF (10 mg/mL) 的丙酮溶液作为第二反应物，三乙胺缓冲液 (pH 10.4) 和盐酸盐缓冲液 (pH 3.0) 分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下，第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速分别为 $3.1E-09$ 、 $1.6E-08$ 和 $9.3E-08\text{m}^3/\text{s}$ ，流速比为 5:1:30。如图 13 所示，我们可以看到具有明显核壳结构的纳米粒。所制得的纳米粒子的平均粒径约为 206.7 nm，载药量约为 45.2%。

如图 14 所示, 在维持三个反应物间的流速比例不变的情况下, 改变雷诺数从 10 到 1300, 所获得的纳米粒子的粒径可以从 550 nm 左右降低到 70 nm 左右。多分散指数也从 0.3 左右降低到小于 0.1。

与此同时, 我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。外壳聚合物 HF 为 pH 敏感性的肠溶包衣材料。在偏酸性条件下 (pH 5.0), 外壳结构保持完整, SFN 没有释放; 而当我们增加 pH 到中性以后, 可以看到 SFN 达到了快速释放, 这是由于外壳 HF 的溶解所导致的 (图 15)。

实施例 12 (本发明所述的第一种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子, SFN@HF 的制备。

SFN (10 mg/mL) 和 HF (5 mg/mL) 的丙酮溶液作为第二反应物, 三乙胺缓冲液 (pH10.4) 和盐酸盐缓冲液 (pH 3.0) 分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下, 第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速分别为 $3.1E-09$ 、 $1.6E-08$ 和 $9.3E-08\text{m}^3/\text{s}$, 流速比为 5:1:30。如图 16 所示, 我们可以看到具有明显核壳结构的纳米颗粒。与实施例 11 相比, 形成的核壳结构的纳米粒子的外壳厚度显著降低。此时纳米粒子的平均粒径约为 243.5 nm, 载药量约为 59.7%。

实施例 13 (本发明所述的第一种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子, 乙酰化右旋糖酐 (AcDX) 包裹的塞来昔布 (CEL) 纳米粒 (CEL@AcDX) 的制备。

CEL (10 mg/mL) 和 AcDX (10 mg/mL) 的乙醇溶液作为第二反应物, 水和磷酸盐缓冲液 (pH 8) 分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下, 第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速比为 2:1:15。此时纳米粒子的平均粒径约为 297.3 nm, 载药量约为 45.8%。

与此同时, 我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。由于外壳聚合物 AcDX 为酸敏感的生物材料, 在偏酸性条件下 (pH 5.0), 外壳聚合物快速降解, CEL 释放; 而在中性条件下, 没有观察到 CEL 的释放 (图 17)。

实施例 14 (本发明所述的第一种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子, 硬脂酸 (SA) 包裹的羟基喜树碱 (HPCT) 纳米粒 (HPCT@SA) 的制备。

HPCT (4 mg/mL) 和 SA (3 mg/mL) 的热二甲基亚砷溶液 (60 °C) 作为第二反应物, 热水 (60 °C) 和室温水分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下, 第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速比为 5:1:30。此时纳米粒子的平均粒径约为 317.8 nm, 载药量为 54.0%。

与此同时, 我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。如图 18 所示, HPCT 纳米粒本身, 由于其巨大的比表面积, 药物快速的完全释放; 当 HPCT 纳米粒被 SA 包裹以后, 药物的释放大大放缓 (图 18)。

实施例 15 (本发明所述的第一种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子, 单硬脂酸甘油酯 (GMS) 包裹的维生素 E (VE) 纳米粒 (VE@GMS) 的制备。

VE (4 mg/mL) 和 GMS (3 mg/mL) 的热乙醇溶液 (60 °C) 作为第二反应物, 热水 (60 °C) 和

室温水分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下，第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速比为 5:1:30。此时纳米粒子的平均粒径约为 297.6 nm，载药量约为 51.3%。

与此同时，我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。如图 19 所示，VE 纳米粒本身，由于其巨大的比表面积，药物快速的完全释放；当 VE 纳米粒被 GMS 包裹以后，药物的释放大大放缓。

实施例 16（本发明所述的第二种制备方法）

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子，HF 包裹的胰岛素（INS）纳米粒（INS@HF）的制备。

INS（5 mg/mL）的二甲基亚砷溶液作为第二反应物，HF（5 mg/mL）的三乙胺缓冲液（pH 10）和盐酸盐缓冲液（pH 3）分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下，第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速比为 5:1:30。此时纳米粒子的平均粒径约为 208.5 nm，载药量为 35.8%。

与此同时，我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。我们采用的外壳聚合物 HF 为 pH 敏感性的肠溶包衣材料。在偏酸性条件下（pH 5.0），外壳结构保持完整，INS 没有释放；而当我们增加 pH 到中性以后，我们可以看到 INS 达到了快速的释放，这是由于外壳 HF 的溶解所导致的（图 20）。

实施例 17（本发明所述的第二种制备方法）

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子，疏水性壳聚糖（HPCS）包裹环孢素 A（CsA）纳米粒（CsA@HPCS）的制备。

CsA（10 mg/mL）的乙醇溶液作为第二反应物，HPCS（1 mg/mL）的醋酸盐缓冲液（pH 5）和三乙胺缓冲液（pH 10）分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下，第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速比为 5:1:30。此时纳米粒子的平均粒径约为 194 nm，载药量为 42.9%。

与此同时，我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。外壳 HPCS 为 pH 敏感性的聚合物，在偏酸性条件下（pH 5.0），CsA 释放快速，这是由于 HPCS 外壳的溶解所导致的；而当我们增加 pH 到中性以后，我们可以看到 CsA 的释放速率大大降低，（图 21）。

实施例 18（本发明所述的第二种制备方法）

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子，尤特奇 E100（E100）包裹甲基泼尼松（MEP）纳米粒（MEP@E100）的制备。

MEP（5 mg/mL）的乙醇溶液作为第二反应物，E100（1 mg/mL）的硝酸盐缓冲液溶液（pH 3）和氯化铵缓冲液（pH 10）分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下，第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速比为 5:1:30。此时纳米粒子的平均粒径约为 174.5 nm，载药量约为 44.3%。

与此同时，我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。由于外壳聚合物 E100 为酸敏感的生物材料。在中性条件下，E100 外壳保持完整，使得 MEP 在 24 h 内只释放了 15%左右；而在偏酸性条件下 pH 2.0，E100 快速溶解，在 1.5 h 内，MEP 的释放了大约 92%（图 22）。

实施例 19 (本发明所述的第二种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子, 尤特奇 L100 (L100) 包裹的米诺环素 (MIN) 纳米粒 (MIN@L100) 的制备。

MIN (5 mg/mL) 的乙醇溶液作为第二反应物, L100 (1 mg/mL) 的三乙胺缓冲液 (pH 11) 和醋酸盐缓冲液 (pH 3) 分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下, 第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速比为 5:1:30。此时纳米粒子的平均粒径约为 215.6 nm, 载药量约为 41.7%。

与此同时, 我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。我们采用的外壳聚合物 L100 为 pH 敏感性的肠溶包衣材料。在偏酸性条件下 (pH 5.0), 外壳结构保持完整, MIN 在 24 h 之内只释放了 10% 左右; 而当我们增加 pH 到中性以后, 我们可以看到 MIN 在 1.5 h 内快速释放了约 81%, 这是由于外壳 L100 的溶解所导致的 (图 23)。

实施例 20 (本发明所述的第二种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子, 尤特奇 S100 (S100) 包裹的姜黄素 (CUR) 纳米粒 (CUR@S100) 的制备。

CUR (10 mg/mL) 的乙醇溶液作为第二反应物, S100 (2.5 mg/mL) 的三乙胺缓冲液 (pH 11) 和巴比妥酸盐缓冲液 (pH 3) 分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下, 第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速比为 5:1:30。此时纳米粒子的平均粒径约为 237.7 nm, 载药量约为 71.3%。

与此同时, 我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。我们采用的外壳聚合物 S100 为肠溶包衣材料。在偏酸性条件下 (pH 5.0), 外壳结构保持完整, CUR 在 24 h 之内只释放了 22% 左右; 而当我们增加 pH 到中性以后, 我们可以看到 CUR 在 40 min 内释放了 84% 左右, 这是由于外壳 S100 的溶解所导致的 (图 24)。

实施例 21 (本发明所述的第二种制备方法)

本实施例公开了一种超高载药纳米粒子, M 级醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (MF) 包裹阿托伐他汀 (AVA) 纳米粒 (AVA@MF) 的制备。

AVA (10 mg/mL) 的甲醇溶液作为第二反应物, MF (1 mg/mL) 的氯化铵缓冲液 (pH 11) 和柠檬酸盐缓冲液 (pH 2.5) 分别作为第一反应物和第三反应物。在雷诺数为 100 的条件下, 第一反应物、第二反应物和第三反应物的流速比为 5:1:30。此时纳米粒子的平均粒径约为 185.7 nm, 载药量约为 69.2%。

与此同时, 我们制备的核壳结构的纳米颗粒可以很好的控制所包载药物纳米颗粒的药物释放。我们采用的外壳聚合物 MF 为 pH 敏感性的肠溶包衣材料。在偏酸性条件下 (pH 5.0), 外壳结构保持完整, AVA 在 24 h 之内只释放了 13% 左右; 而当我们增加 pH 到中性以后, 我们可以看到 AVA 在 20 min 之内快速的完全释放, 这是由于外壳 MF 的溶解所导致的 (图 25)。

实施例 22~44

具体原料选择见表 1，其它实验方法及参数同实施例 9。表 1 是采用本发明所述的第一种制备方法制备得到。

表 1

序号	活性药物成分	控制药物释放的外壳	溶剂 I	溶剂 II	溶剂 III
22	多西他赛	尤特奇 E100	pH 3 柠檬酸盐缓冲液	乙醇	pH 10 乙二胺缓冲液
23	多柔比星	尤特奇 L100	pH 10 乙二胺缓冲液	二甲基亚砷	pH 3.5 醋酸盐缓冲液
24	长春新碱	尤特奇 S100	pH 10 氯化铵缓冲液	丙酮	pH 3 巴比妥酸盐缓冲液
25	喜树碱	聚乳酸	20%丙酮水溶液	乙腈	水
26	依托泊苷	聚乳酸-羟基乙酸共聚物	20%丙酮水溶液	乙腈	水
27	维甲酸	乙基纤维素	20%乙醇水溶液	二甲基亚砷	水
28	氟尿嘧啶	聚(N-异丙基丙烯酰胺)	20%乙醇水溶液	乙醇	水
29	甲氨蝶呤	聚己内酯	20%乙醇水溶液	丙酮	水
30	替尼泊苷	聚烷基-氰基丙烯酸酯	20%乙醇水溶液	乙醇	水
31	柔红霉素	聚苯乙烯	20%乙醇水溶液	甲醇和丙酮混合溶液	水
32	阿克拉霉素	聚乳酸/聚乙二醇嵌段共聚物	20%丙酮水溶液	丙酮和氯仿混合溶液	水
33	地塞米松	聚乳酸羟基乙酸/聚乙二醇嵌段共聚物	20%丙酮水溶液	甲醇和已经混合溶液	水
34	顺铂	尤特奇 E100	pH 3 硼酸盐缓冲液	乙醇	pH 10 三乙胺缓冲液
35	辛伐他汀	AcDX	20%乙醇水溶液	乙醇	pH 8 Tris 缓冲液
36	洛伐他汀	SA	热水 (60 °C)	热乙醇 (60 °C)	室温水
37	胺碘酮	GMS	热水 (60 °C)	热乙醇 (60 °C)	室温水
38	卡马西平	HF	pH 10 三乙胺缓冲液	丙酮	pH 3 硝酸盐缓冲液
39	卡维地洛	尤特奇 E100	pH 3 柠檬酸盐缓冲液	乙醇	pH 3 硫酸盐缓冲液
40	氯丙嗪	尤特奇 S100	pH 10 氯化铵缓冲液	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
41	西沙必利	HF	pH 10 三乙胺缓冲液	丙酮	pH 3 盐酸盐缓冲液
42	氨苯砞	HF	pH 10 三乙胺缓冲液	丙酮	pH 3 盐酸盐缓冲液
43	阿奇霉素	尤特奇 L100	pH 10 乙二胺缓冲液	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
44	吡哌美辛	HPCS	pH 4.5 醋酸盐缓冲液	乙醇	pH 10 氯化铵缓冲液

实施例 45-69

具体原料选择见表 2，其它实验方法及参数同实施例 16。表 2 是采用本发明所述的第二种制备方法制备得到。

表 2

序号	活性药物成分	控制药物 释放的外壳	溶剂 IV	溶剂 V	溶剂 VI
45	灰黄霉素	雅克宜	pH 8 HEPES 缓冲液	乙醇	pH 4 碳酸盐缓冲液
46	雷洛昔芬	欧巴代	pH 8 HEPES 缓冲液	二甲基甲酰胺	pH 3 盐酸盐缓冲液
47	氟比洛芬	纽特丽	pH 8 HEPES 缓冲液	乙醇	pH 5 MES 缓冲液
48	布洛芬	苏特丽	pH 8 HEPES 缓冲液	乙醇	pH 3 磷酸盐缓冲液
49	他莫昔芬	苏丽丝	pH 8 HEPES 缓冲液	二甲基甲酰胺	pH 3 盐酸盐缓冲液
50	双氯芬酸	HF	pH 11 三乙胺缓冲液	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
51	萘普生	尤特奇 FS 30 D	pH 2.5 盐酸盐缓冲液	乙醇	pH 11 三乙胺缓冲液
52	吡罗昔康	尤特奇 L12.5	pH 11 三乙胺缓冲液	二甲基甲酰胺	pH 3 盐酸盐缓冲液
53	拉替拉韦	尤特奇 S12.5	pH 11 三乙胺缓冲液	二甲基甲酰胺	pH 3 盐酸盐缓冲液
54	依非韦伦	HF	pH 11 三乙胺缓冲液	二甲基亚砷	pH 3 盐酸盐缓冲液
55	奈非那韦	尤特奇 RL100	pH 2.5 盐酸盐缓冲液	乙醇	pH 11 三乙胺缓冲液
56	阿扎那韦	尤特奇 FS 30D	pH 11 三乙胺缓冲液	二甲基甲酰胺	pH 3 盐酸盐缓冲液
57	利托那韦	PlasACRYL HTP20	pH 11 三乙胺缓冲液	二甲基亚砷	pH 3 盐酸盐缓冲液
58	西罗莫司	PlasACRYLT20	pH 11 三乙胺缓冲液	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
59	安体舒通	HF	pH 11 三乙胺缓冲液	二甲基甲酰胺	pH 3 盐酸盐缓冲液
60	他克莫司	尤特奇 E12.5	pH 2.5 盐酸盐缓冲液	二甲基亚砷	pH 11 三乙胺缓冲液
61	他林洛尔	尤特奇 L100-55	pH 11 三乙胺缓冲液	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
62	两性霉素 B	尤特奇 30 D-55	pH 11 三乙胺缓冲液	二甲基亚砷	pH 3 盐酸盐缓冲液
63	特非那定	HF	pH 11 三乙胺缓冲液	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
64	新霉素	尤特奇 E P0	水	丙酮	pH 11 三乙胺缓冲液
65	雌二醇	尤特奇 NE 30 D	水	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
66	维生素 A	尤特奇 RS 30D	水	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
67	维生素 D	尤特奇 RL12.5	水	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
68	维生素 E	尤特奇 RL30D	pH 11 三乙胺缓冲液	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液
69	维生素 K	HF	pH 11 三乙胺缓冲液	乙醇	pH 3 盐酸盐缓冲液

参考文献

- [1] T. M. Allen, P. R. Cullis, Science 2004, 303, 1818.
- [2] D. F. Liu, S. Cito, Y. Z. Zhang, C. F. Wang, T. M. Sikanen, H. A. Santos, Adv. Mater. 2015, 27, 2298.
- [3] a) N. Kolishetti, S. Dhar, P. M. Valencia, L. Q. Lin, R. Karnik, S. J. Lippard, R. Langer, O. C. Farokhzad, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 17939; b) R. Karnik, F. Gu, P. Basto, C. Cannizzaro, L. Dean, W. Kyei-Manu, R. Langer, O. C. Farokhzad, Nano Lett. 2008, 8, 2906; c) J. M. Lim, A. Swami, L. M. Gilson, S. Chopra, S. Choi, J. Wu, R. Langer, R. Karnik, O. C. Farokhzad, ACS Nano 2014, 8, 6056.
- [4] L. Gao, D. R. Zhang, M. H. Chen, J. Nanopart. Res. 2008, 10, 845.
- [5] a) K. Fuhrmann, M. A. Gauthier, J. C. Leroux, Mol. Pharmaceutics 2014, 11, 1762; b) L. Gao, G. Y. Liu, J. L. Ma, X. Q. Wang, L. Zhou, X. Li, J. Control. Release 2012, 160, 418.
- [6] B. Van Eerdenbrugh, G. Van den Mooter, P. Augustijns, Int. J. Pharm. 2008, 364, 64.

权利要求书

1、一种超高载药纳米粒子，其特征在于，它包括含活性药物成分的纳米内核和控制药物释放的外壳；其中，活性药物成分的质量占整个纳米粒子质量的 30–85%；所述的超高载药纳米粒子的粒径为 50–2000 nm。

2、根据权利要求 1 所述的超高载药纳米粒子，其特征在于，所述的活性药物成分为水难溶性药物。

3、根据权利要求 2 所述的超高载药纳米粒子，其特征在于，所述的水难溶性药物包括但不限于紫杉醇、多西他赛、多柔比星、长春新碱、喜树碱、羟基喜树碱、依托泊苷、姜黄素、维甲酸、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、替尼泊苷、柔红霉素、阿克拉霉素、索拉非尼、甲基泼尼松、米诺环素、地塞米松、顺铂、阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、胺碘酮、卡马西平、卡维地洛、氯丙嗪、西沙必利、氨苯砜、阿奇霉素、新霉素、两性霉素 B、灰黄霉素、塞米昔布、雷洛昔芬、氟比洛芬、吡哌美辛、布洛芬、他莫昔芬、双氯芬酸、萘普生、吡罗昔康、拉替拉韦、依非韦伦、奈非那韦、阿扎那韦、利托那韦、西罗莫司、安体舒通、他克莫司、他林洛尔、特非那定、雌二醇、维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K、环孢素或胰岛素中的任意一种或几种的混合物。

4、根据权利要求 1 所述的超高载药纳米粒子，其特征在于，所述的控制药物释放的外壳，其材质包括但不限于聚合物和脂质材料中的任意一种或几种的混合物。

5、根据权利要求 4 所述的超高载药纳米粒子，其特征在于，所述的聚合物包括但不限于疏水性壳聚糖、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、尤特奇聚合物、雅克宜聚合物、欧巴代聚合物、纽特丽聚合物、苏特丽聚合物、苏丽丝、爱多秀、乙酰化右旋糖酐及其衍生物、聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、乙基纤维素、聚(N-异丙基丙烯酰胺)及其类似物、聚己内酯、聚烷基-氰基丙烯酸酯、聚苯乙烯、聚乳酸/聚乙二醇嵌段共聚物、聚乳酸羟基乙酸/聚乙二醇嵌段共聚物中的任意一种或几种的混合物。

6、根据权利要求 4 所述的超高载药纳米粒子，其特征在于，所述的脂质材料包括但不限于脂肪酸、甘油酯、蜡质类材料、类固醇类材料和磷脂类材料中的任意一种或几种的混合物。

7、权利要求 1 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，特征在于，先将第一反应物和第二反应物在第一反应器内混合后，使得活性药物成分在第一反应器中迅速沉淀形成药物纳米粒内核；第一反应器的反应产物迅速流动至第二反应器中，与第三反应物进行混合，外壳材质沉积到药物纳米粒内核的表面，形成具有核壳结构的超高载药纳米粒子；

其中，

所述的第一反应物为溶剂 I，所述的溶剂 I 为活性药物成分的不良溶剂同时为外壳材质的良性溶剂；

所述的第二反应物为活性药物成分、外壳材质和溶剂 II 三者形成的溶液；

所述的第三反应物为溶剂 III，所述的溶剂 III 为活性药物成分和外壳材质的不良溶剂；

所述的溶剂 I、II 和 III 三者互溶；

在所述第一反应器中，所述第一反应物的进入流量大于第二反应物的进入流量；

在所述第二反应器中，所述第三反应物的进入流量大于第一反应器的反应产物的进入流量。

8、根据权利要求 7 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，所述的溶剂 I 为水、或缓冲液、或含有机溶剂的水溶液；所述的溶剂 II 为有机溶剂；所述的溶剂 III 为水或缓冲液。

9、根据权利要求 8 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，所述的缓冲液包括但不限于盐酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液、硝酸盐缓冲液、硫酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、巴比妥酸盐缓冲液、Tris（三羟甲基氨基甲烷）缓冲液、2-（N-吗啡啉）乙磺酸缓冲液、羟乙基哌嗪乙磺酸缓冲液、氯化铵缓冲液、乙二胺缓冲液或三乙胺缓冲液。

10、根据权利要求 8 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，所述的有机溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、乙二醇、二乙二醇、异丙醇、1-丙醇、1, 2-丙二醇、1, 3-丙二醇、丁醇、1, 2-丁二醇、1, 3-丁二醇、1, 4-丁二醇、1, 5-戊二醇、2-丁氧基乙醇、甘油、甲基二乙醇胺、二乙醇胺、丙酮、乙腈、二乙烯三胺、二甲氧基乙烷、乙胺、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醚、吡啶、三甘醇、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、二氯甲烷、环己烷、正辛醇或氯仿中的任意一种或几种的混合物。

11、根据权利要求 8 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，所述的含有机溶剂的水溶液中，有机溶剂的浓度范围为 10~40%(v/v)。

12、根据权利要求 7 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，所述的第一反应器的停留时间为 0.01s~500s。

13、根据权利要求 7 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，整个反应体系的雷诺数为 1~2000。

14、权利要求 1 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，先将第一反应物和第二反应物在第一反应器内混合后，使得活性药物成分在第一反应器中迅速沉淀形成药物纳米粒内核；第一反应器的反应产物迅速流动至第二反应器中，与第三反应物进行混合，外壳材质沉积到药物纳米粒内核的表面，形成具有核壳结构的超高载药纳米粒子；

其中，

所述的第一反应物为外壳材质与溶剂 IV 形成的溶液，所述的溶剂 IV 为活性药物成分的不良溶剂同时为外壳材质的良性溶剂；

所述的第二反应物为活性药物成分和溶剂 V 形成的溶液；

所述的第三反应物为溶剂 VI，所述的溶剂 VI 为活性药物成分和外壳材质的不良溶剂；

所述的溶剂 IV、V 和 VI 三者互溶；

在所述第一反应器中，所述第一反应物的进入流量大于第二反应物的进入流量；

在所述第二反应器中，所述第三反应物的进入流量大于第一反应器的反应产物的进入流量。

15、根据权利要求 14 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，所述的溶剂 IV 为水或缓冲液；所述的溶剂 V 为有机溶剂；所述的溶剂 VI 为水或缓冲液。

16、根据权利要求 15 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，所述的缓冲液包括但不限于盐酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液、硝酸盐缓冲液、硫酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、巴比妥酸盐缓冲液、Tris（三羟甲基氨基甲烷）缓冲液、2-（N-吗啡啉）乙磺酸缓冲液、羟乙基哌嗪乙磺酸缓冲液、氯化铵缓冲液、乙二胺或者三乙胺缓冲液。

17、根据权利要求 15 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，所述的有机溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、乙二醇、二乙二醇、异丙醇、1-丙醇、1, 2-丙二醇、1, 3-丙二醇、丁醇、1, 2-丁二醇、1, 3-丁二醇、1, 4-丁二醇、1, 5-戊二醇、2-丁氧基乙醇、甘油、甲基二乙醇胺、二乙醇胺、丙酮、乙腈、二乙烯三胺、二甲氧基乙烷、乙胺、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醛、吡啶、三甘醇、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、二氯甲烷、环己烷、正辛醇或氯仿中的任意一种或几种的混合物。

18、根据权利要求 14 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，所述的第一反应器的停留时间为 0.01s~500s。

19、根据权利要求 14 所述的超高载药纳米粒子的制备方法，其特征在于，整个反应体系的雷诺数为 1~2000。

20、一种超高载药纳米粒子制备装置，其特征在于，包括第一反应器和第二反应器；第一反应器包括第一进口、第二进口以及第一出口，第二反应器包括第三进口和第四进口；

所述第一进口用于添加第一反应物或第二反应物；

所述第二进口用于添加第二反应物或第一反应物；

所述第一反应器用于容纳第一反应物和第二反应物反应；

所述第一反应器的第一出口与第二反应器的第四进口连通，用于将第一反应物和第二反应物的反应产物输送进入第二反应器；

所述第三进口用于添加第三反应物；

所述第二反应器用于容纳第三反应物与第一反应物和第二反应物的反应产物进行反应。

21、根据权利要求 20 所述的超高载药纳米粒子制备装置，其特征在于，所述第一反应器的第一进口连通前置容纳腔，用于容纳第一反应物。

22、根据权利要求 20 所述的超高载药纳米粒子制备装置，其特征在于，所述第一反应器和/或第二反应器内部设有用于加速的人字槽。

23、根据权利要求 20 所述的超高载药纳米粒子制备装置，其特征在于，所述第一反应器和/或第二反应器设置为之字形弯折结构。

24、根据权利要求 20 所述的超高载药纳米粒子制备装置，其特征在于，所述第一反应器和/或第二反应器设置为发卡状弯曲结构。

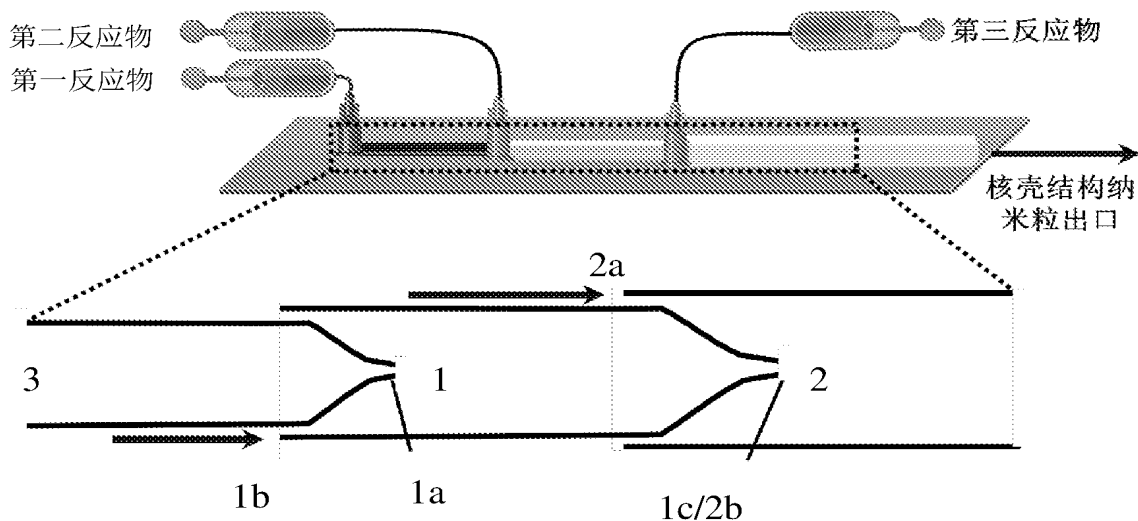


图 1

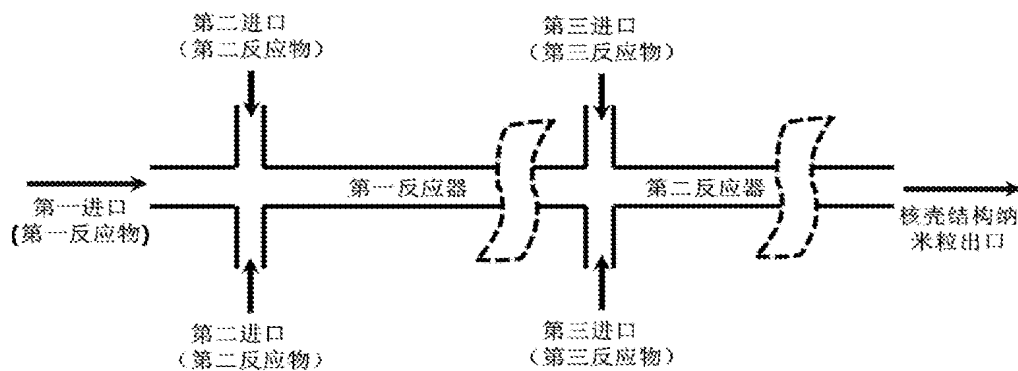


图 2

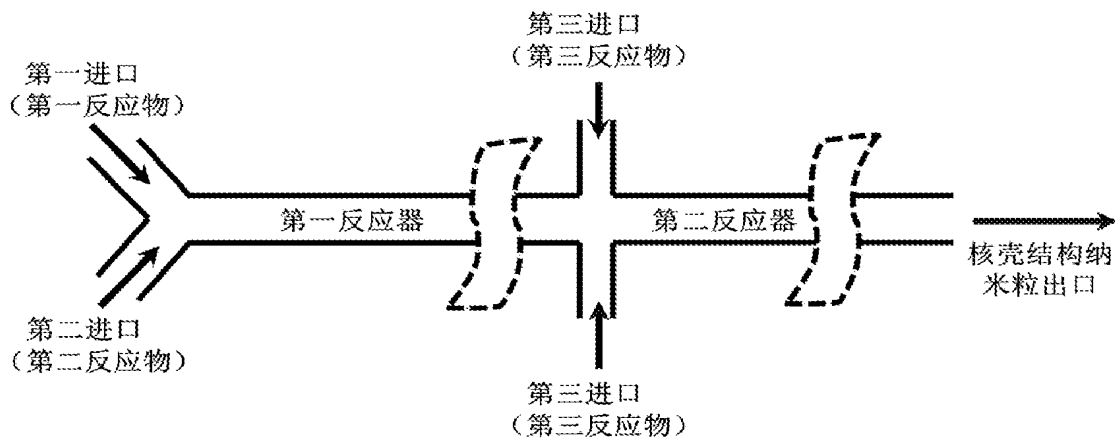


图 3

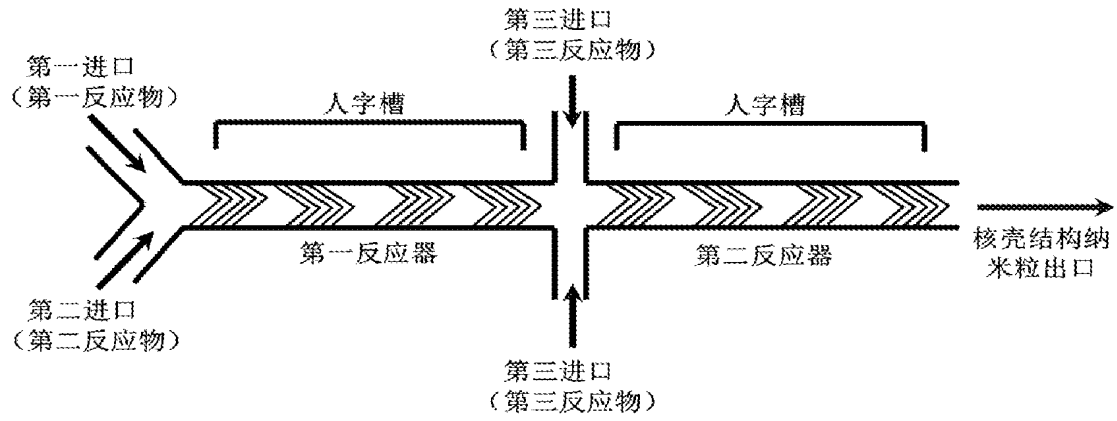


图 4

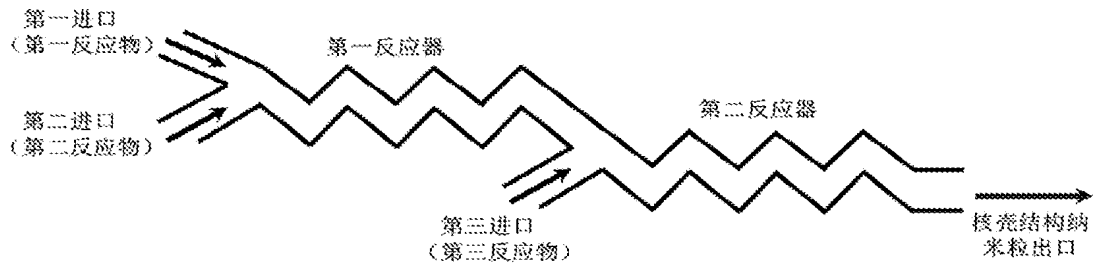


图 5

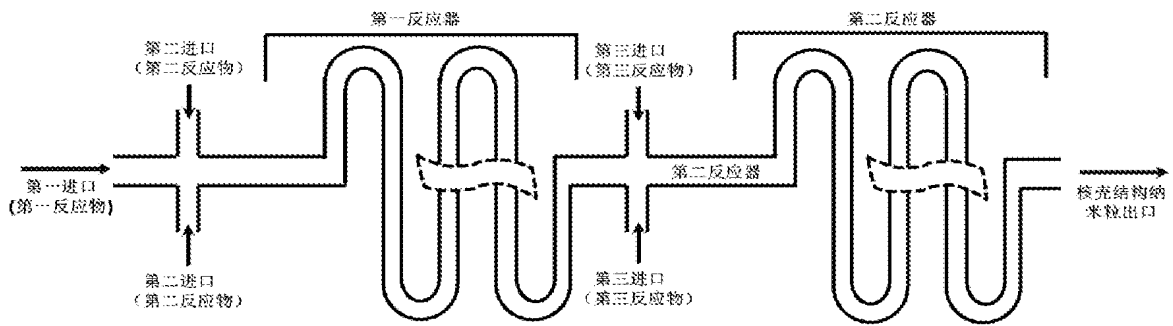


图 6

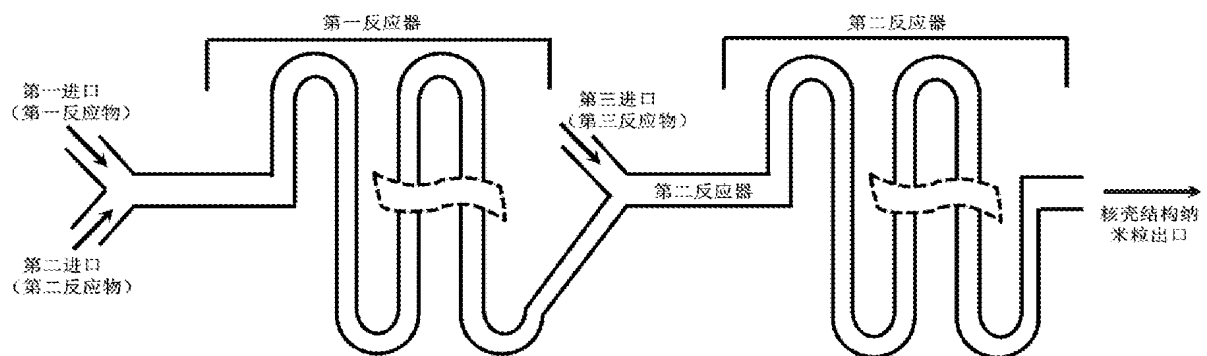


图 7

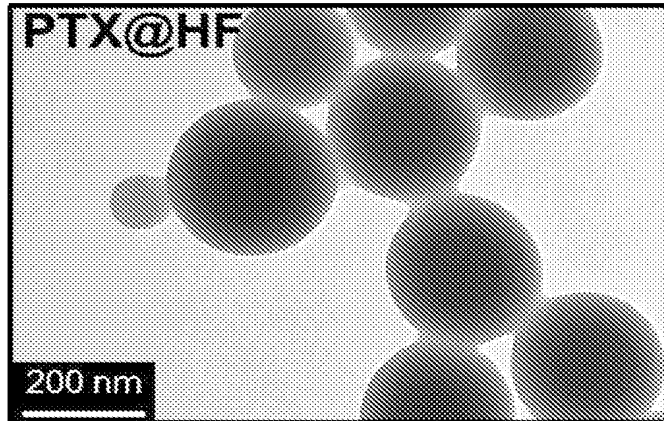


图 8

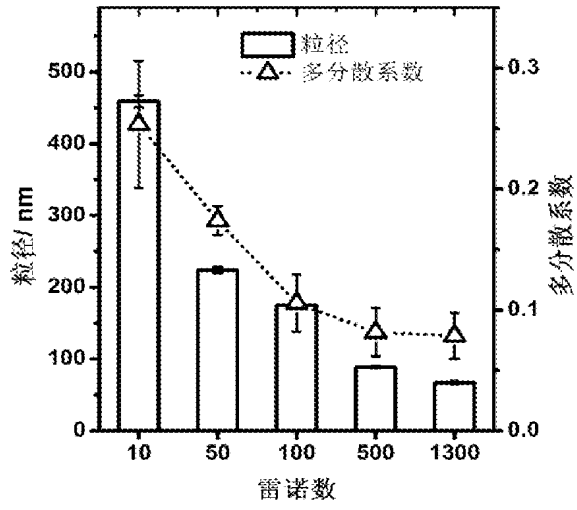


图 9

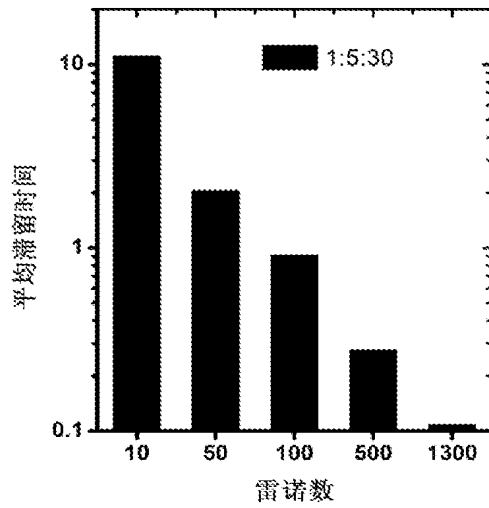


图 10

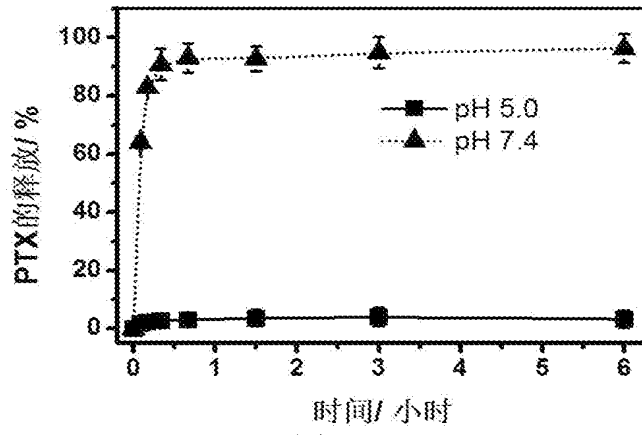


图 11

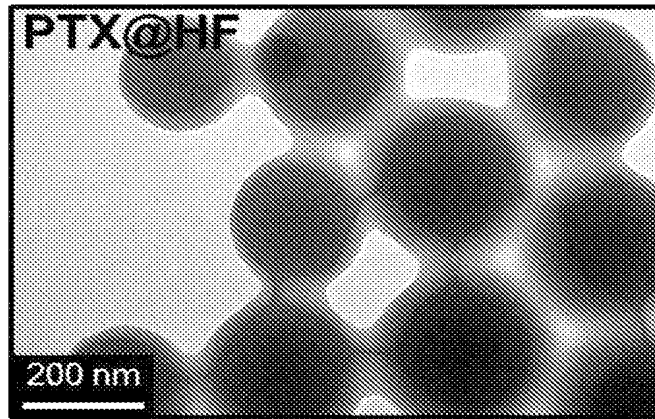


图 12

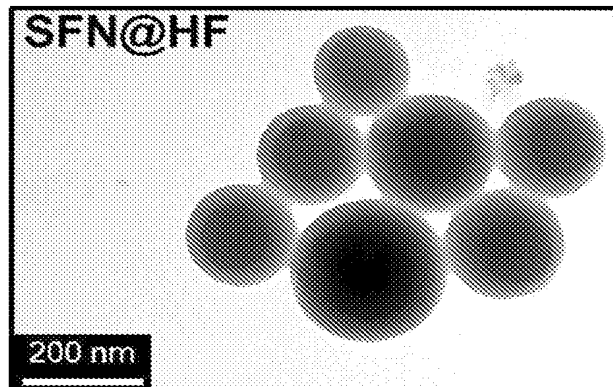


图 13

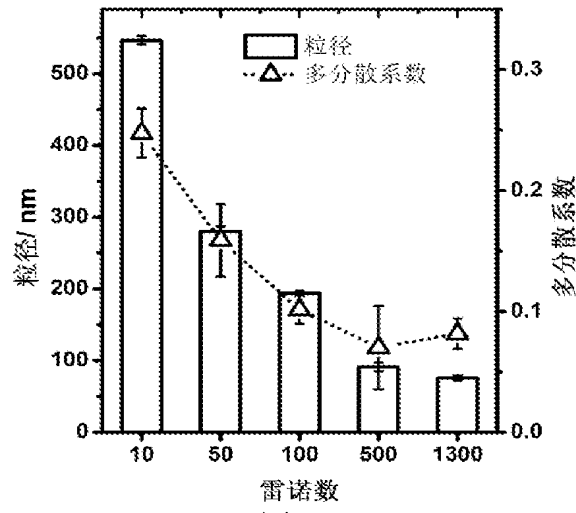


图 14

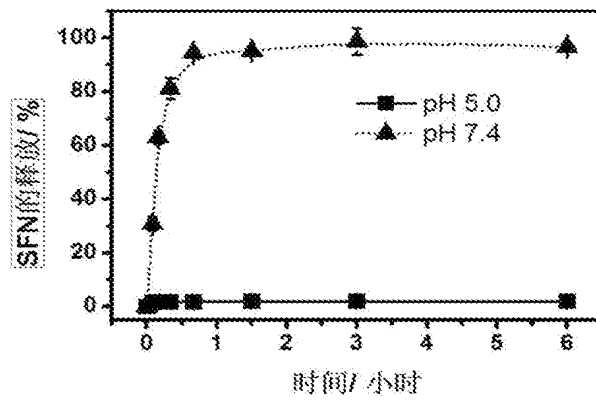


图 15

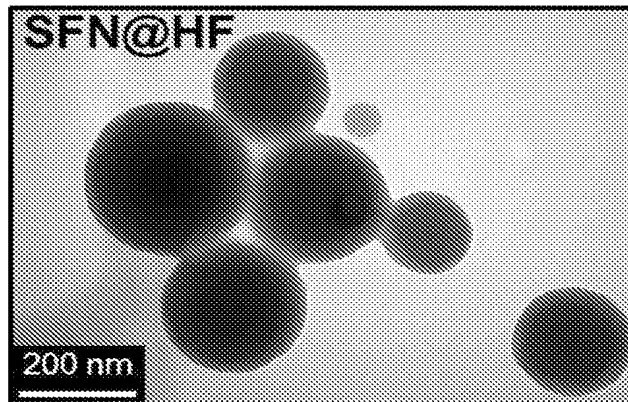


图 16

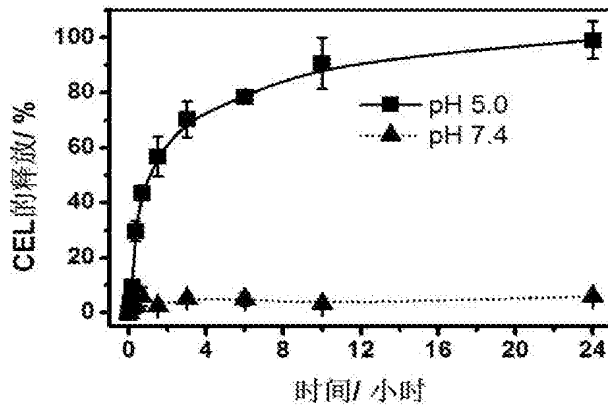


图 17

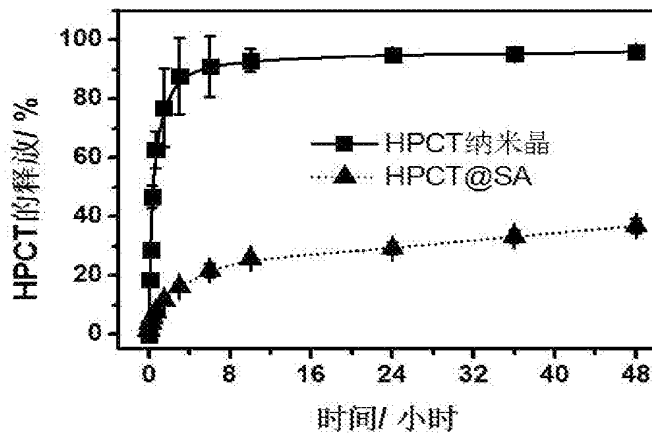


图 18

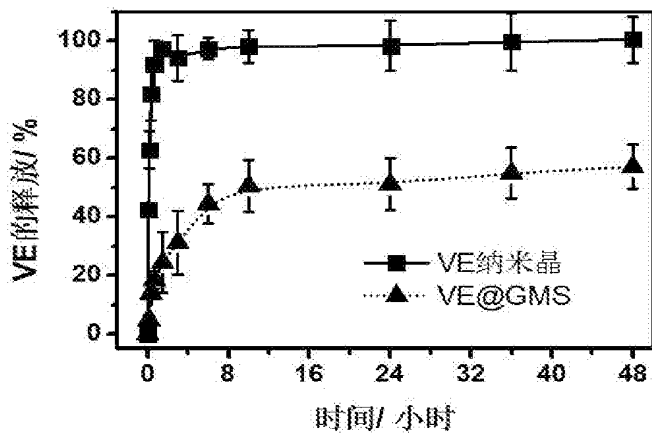


图 19

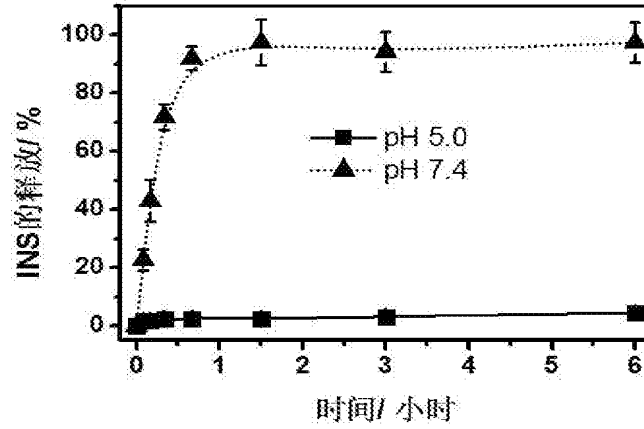


图 20

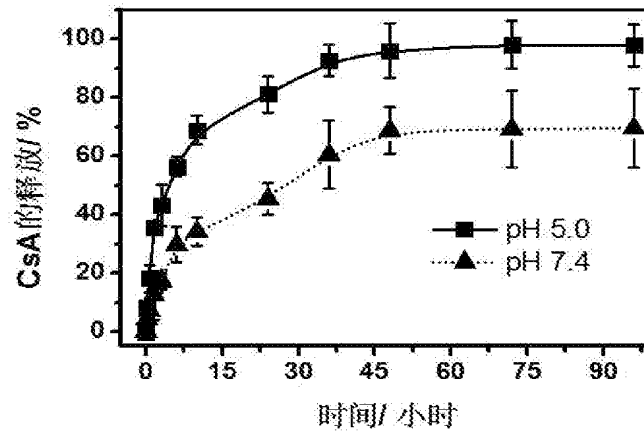


图 21

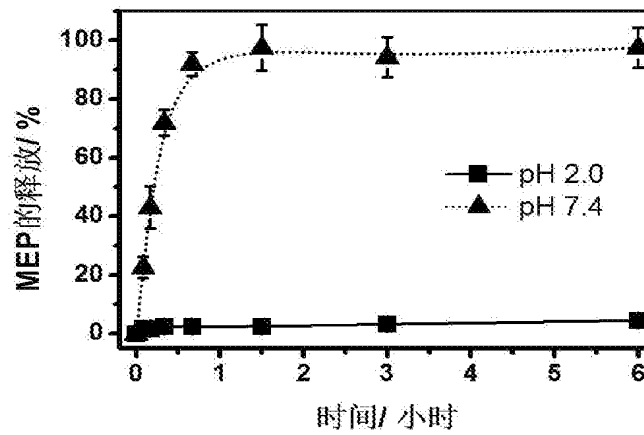


图 22

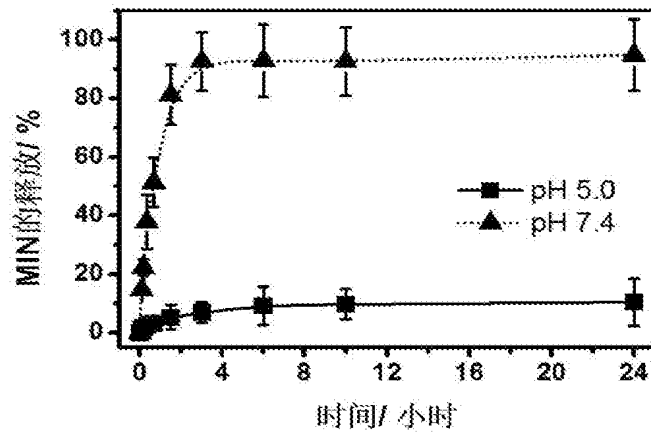


图 23

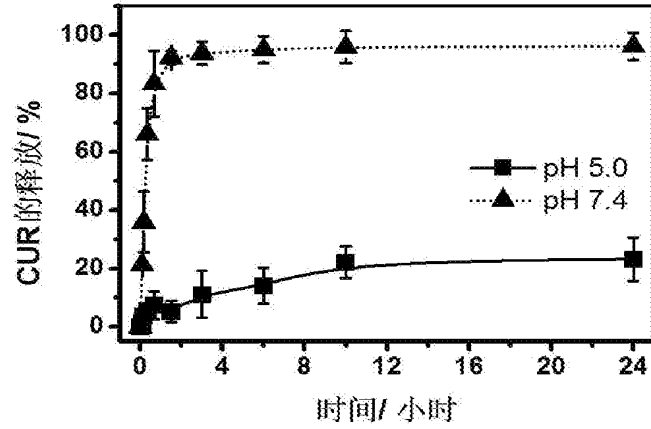


图 24

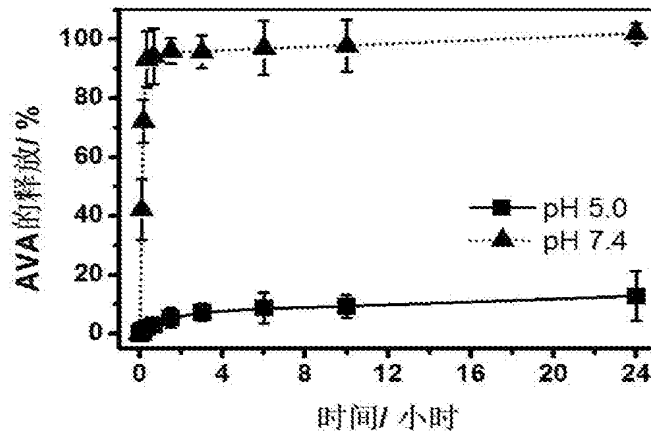


图 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/083208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/51 (2006.01) i; A61K 47/38 (2006.01) i; A61K 47/12 (2006.01) i; A61K 47/26 (2006.01) i; A61K 47/32 (2006.01) i; A61K 31/337 (2006.01) i; A61K 31/44 (2006.01) i; A61K 31/635 (2006.01) i; A61K 31/4745 (2006.01) i; A61K 31/355 (2006.01) i; A61K 38/28 (2006.01) i; A61K 31/573 (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

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)

WPI, EPODOC, CNPAT(CN), CNKI, CA, EMBASE, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE: two-step, controlled release, deposition, stable, equipment, device, solvent, continuous, coat, slow release, supergravity antisolvent precipitation, micro fluid, antisolvent precipitation, protection, nuclear shell, nanocrystalline, nanometer, nanometre, precipitation, bottom-up, controlled, slow, release, microfluidics, microfluid

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102164582 A (NANOMATERIALS TECHNOLOGY PET LTD.), 24 August 2011 (24.08.5011), see abstract, description, paragraphs 0013-0014, 0018, 0024, 0036, 0051-0096, 0101-0112, 0118, 0122, 0132-0137, 0148 and 0256-0291, embodiment 1, and figures 1a-c and 2-3	1-8, 10-15, 17-24
Y	CN 102164582 A (NANOMATERIALS TECHNOLOGY PET LTD.), 24 August 2011 (24.08.5011), see abstract, description, paragraphs 0013-0014, 0018, 0024, 0036, 0051-0096, 0101-0112, 0118, 0122, 0132-0137, 0148 and 0256-0291, embodiment 1, and figures 1a-c and 2-3	9, 16
X	CN 105456228 A (FUREN MEDICINES GROUP CO., LTD.), 06 April 2016 (06.04.2016), the whole document	1-6
Y	WEI, Lisha et al., "Preparation and Antitumor Study of Paclitaxel Nanocrystals", MEDICINE & PUBLIC HEALTH, CHINA MASTER THESES FULL-TEXT DATABASE, no. 2, 15 February 2015 (15.02.2015), ISSN: 1674-0246, E072-8	9, 16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search

24 July 2017 (24.07.2017)

Date of mailing of the international search report

18 August 2017 (18.08.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
 State Intellectual Property Office of the P. R. China
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
 Haidian District, Beijing 100088, China
 Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

WANG, Huiyan

Telephone No.: (86-10) **62411126**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/083208

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HU, Die et al., "Research Progress of Application of Nano-crystal Drug Delivery System on Drug Delivery", WEST CHINA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 29, no. 1, 31 December 2014 (31.12.2014), ISSN: 1006-0103, pages 087-090	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/083208

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] Group 1: claims 1-19, relating to a super-high drug-loaded nanoparticle and preparation method thereof.
- [2] Group 2: claims 20-24, relating to a super-high drug-loaded nanoparticle preparation device.
- [3] Since the super-high drug-loaded nanoparticle is already disclosed in the prior art (such as CN 102164582 A etc.), it is rendered that the above-mentioned two groups of claims lack unity, not complying with PCT Rule 13.1.

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/083208

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102164582 A	24 August 2011	WO 2010036211 A1	01 April 2010
		US 8835376 B2	16 September 2014
		US 2011306539 A1	15 December 2011
		EP 2344135 A1	20 July 2011
CN 105456228 A	06 April 2016	None	

A. 主题的分类		
A61K 9/51(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 31/337(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/635(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 31/355(2006.01)i; A61K 38/28(2006.01)i; A61K 31/573(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		
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))		
WPI, EPODOC, CNPAT(CN), CNKI, CA, EMBASE, 中国药物专利数据库:沉淀, 两步, 控释, 沉积, 稳定, 设备, 装置, 溶剂, 连续, 包裹, 包覆, 纳米晶, 缓释, 沉淀, 超重力反溶剂沉淀法, 微流体, 纳米, 包覆, 反溶剂沉淀法, 保护, 核壳, nanocrystalline, nanometer, nanometre, precipitation, bottom-up, controlled, slow, release, microfluidics, microfluid,		
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 102164582 A (纳米材料科技有限公司) 2011年 8月 24日 (2011-08-24) 见摘要, 说明书第0013-0014、0018、0024、0036、0051-0096、0101-0112、0118、0122、0132-0137、0148、0256-0291段, 实施例1, 图1a-c, 图2-3	1-8, 10-15, 17-24
Y	CN 102164582 A (纳米材料科技有限公司) 2011年 8月 24日 (2011-08-24) 见摘要, 说明书第0013-0014、0018、0024、0036、0051-0096、0101-0112、0118、0122、0132-0137、0148、0256-0291段, 实施例1, 图1a-c, 图2-3	9, 16
X	CN 105456228 A (辅仁药业集团有限公司) 2016年 4月 6日 (2016-04-06) 全文	1-6
Y	魏丽莎. “紫杉醇纳米晶体的制备及抗肿瘤研究” 中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑, 第2期, 2015年 2月 15日 (2015-02-15), ISSN: 1674-0246, E072-8	9, 16
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 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		国际检索报告邮寄日期
2017年 7月 24日		2017年 8月 18日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
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		王慧研
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62411126

C. 相关文件		
类型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	纳米晶体给药系统用于药物输送的研究进展。“胡蝶等” 华西药学杂志，第29卷，第1期，2014年12月31日（2014-12-31）， ISSN：1006-0103， 第087-090页	1-24

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

[1] 第一组：权利要求1-19，涉及一种超高载药纳米粒子及其制备方法。

[2] 第二组：权利要求20-24，涉及一种超高载药纳米粒子制备装置。

[3] 由于超高载药纳米粒子已经被现有技术（如CN102164582A等）公开了，从而导致上述两组权利要求之间不具备单一性，不符合PCT实施细则13.1的规定。

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：

4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

对异议的意见

- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/083208

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	102164582	A	2011年 8月 24日	WO	2010036211	A1	2010年 4月 1日
				US	8835376	B2	2014年 9月 16日
				US	2011306539	A1	2011年 12月 15日
				EP	2344135	A1	2011年 7月 20日

CN	105456228	A	2016年 4月 6日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)