

(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
2020 年 10 月 8 日 (08.10.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/199349 A1

(51) 国际专利分类号:
C08B 37/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/091135

(22) 国际申请日: 2019 年 6 月 13 日 (13.06.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910256346.0 2019 年 3 月 29 日 (29.03.2019) CN

(71) 申请人: 厦门大学 (XIAMEN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。 宁波大学 (NINGBO UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省宁波市江北区风华路 818 号, Zhejiang 315211 (CN)。 北京紫光英力化工技术有限公司 (TH-UNIS INSIGHT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市海淀区安宁庄东路 18 号, Beijing 100085 (CN)。

(72) 发明人: 尹应武 (YIN, Yingwu); 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。 李金萍 (LI, Jinping); 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。 杨少梅 (YANG, Shaomei); 中国北京市海淀区安宁庄东路 18 号, Beijing 100085 (CN)。 廖翠莹 (LIAO, Cuiying); 中国北京市海淀区安宁庄东路 18 号, Beijing 100085 (CN)。 吐松 (TU, Song); 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。 叶李艺 (YE, Liyi); 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。 倪锋 (NI, Feng); 中国浙江省宁波市江北区风华路 818 号, Zhejiang 315211 (CN)。 赵玉芬 (ZHAO, Yufen); 中国浙江省宁波市江北区风华路 818 号, Zhejiang 315211 (CN)。

(74) 代理人: 北京北翔知识产权代理有限公司 (PEKSUNG INTELLECTUAL PROPERTY LTD.);

(54) Title: NANO PORE CHANNEL-TYPE NATURAL SLOW AND CONTROLLED RELEASE CARRIER MATERIAL AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种纳米孔道型天然缓控释载体材料及制备方法

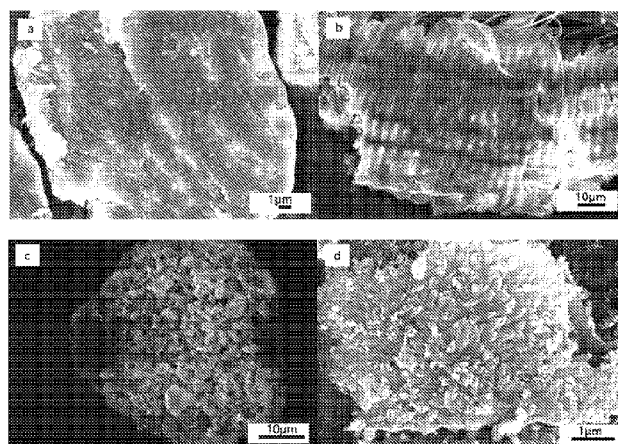


图 2

(57) Abstract: A nano pore channel-type natural slow and controlled release carrier material and a preparation method therefor; the method comprises: using shrimp and crab shells and other products having natural nano-pores as carriers, and producing, directly or by means of a co-production process, a series of slow and controlled-release carriers of functional chemical substances having natural nano-pores. The described carriers can be used for the slow-release and controlled-release of medicines, pesticides, plant growth regulators, and long-lasting fertilizers, and are protected by virtue of nanopores inaccessible to microorganisms so as to avoid decomposition or loss caused by enzymes or microorganisms.

(57) 摘要: 一种纳米孔道型天然缓控释载体材料及其制备方法, 以虾蟹壳及其它天然具有纳米孔道的产品为载体, 直接或通过联产工艺生产系列具有天然纳米孔道的功能性化学物质缓控释载体。所述载体能够用于医药、农药、植物生长调节剂的缓释、控释、以及长效肥料, 借助微生物无法进入的纳米孔道保护, 避免被酶或微生物分解或流失。

[见续页]



WO 2020/199349 A1

中国北京市海淀区中关村南大街1号16幢
一层63201号, Beijing 100873 (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, 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, 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。

(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))。

一种纳米孔道型天然缓控释载体材料及制备方法

技术领域

本发明属于药物缓控释材料的开发及生产应用领域，具体涉及填充药物、肥料及其它功能性化学物质的绿色安全载体制备与应用领域。发明了以虾蟹壳等天然生物质为原料的具有天然纳米孔道载体及简单制备方法。

背景技术

缓控释载体是指可控制功能性组分在预定时间内自动以一定速度释放以维持其有效浓度的材料，可广泛用于动植物及微生物。其中，最为重要的是可控制药物释放的速度、时间及部位的缓控释药物，而药物缓释载体可以改变药物进入动植物体的方式及其分布，可有效控制药物的释放速度和浓度，促进药物吸收。缓释药物载体在减少给药次数、降低给药量、降低毒副作用、提高疗效等方面具有突出优势，是药物发展的重要方向。

现有药物缓释载体的研究一直非常活跃，已经形成基本体系：药物载体已经发展出包括无机物载体、天然高分子载体和合成高分子载体三大类型，药物包膜及控释技术包括微球、凝胶、纳米粒子、膜剂、片剂等载体型及溶液吸附、包埋（喷雾干燥、乳化溶剂挥发、自乳化溶剂扩散、相分离）和填充等负载型两大类。然而，缓控释效果差、毒性和安全性问题或生产成本高等问题一直困扰行业发展，性价比高，安全高效的缓控释载体仍然是缓控释药物开发的最大瓶颈。

例如专利 CN107536806A 中描述了壳聚糖-碳酸钙载体负载甲氨蝶呤的累计释放曲线，其采用壳聚糖包埋氯化钙与碳酸氢钠反应生成的碳酸钙这一复合物作为载体，吸附抗肿瘤的甲氨蝶呤，由于人工合成的碳酸钙孔道和孔洞大小不一，难以得到均匀的纳米孔道，因此缓释效果并不理想，在 100 分钟左右就释放了 50% 左右，在中性条件下 200 分钟基本上就不再释放，在酸性条件下缓释效果才得到改善（参见附图 15）。专利 CN107375217A 描述的碳酸钙（聚鸟氨酸/岩藻聚糖）载体虽然能够缓释药物，但是载体制备复杂，工业化应用难。现有采用壳聚糖作为成膜剂通过人工合成的多孔纳米碳酸钙复合物的药物载体，同样存在药物吸附量少和缓释效果不理想的问题。

农药是农作物增产稳产的保证，病虫害防治、除草及植物生长促进是农药的三大功能。现有的农药采用的微乳剂（ME）、水乳剂（EW）、悬浮剂（SC）、乳油（EC）和可湿性粉剂（WP）等剂型，仅局限于农药的分散和方便使用，尚未能很好解决在植物的叶面蜡质表面难吸附和容易被雨水洗落的问题。农药使用过程中的用量大，有效期短，破坏生态体系，残留和环境污染严重，病虫害的抗药性增强快等系列负面问题需要有效的解决方案。国务院提

出了农药、化肥“双减”要求，显然减少农药使用量，尽可能避免农药流失和对环境污染及对微生物体系的破坏，发展高效长效低毒农药，开发性价比高使用安全的农药载体是农药发展的方向，农药缓释剂（BR）目前还刚处于研发初级阶段，还没有成型的缓控释农药成品，因此发展前景巨大。

植物生长调节剂可以显著促进植物生长发育，实现增产稳产、改善作物品质、增强作物抗逆性的一类重要农药，可由人工合成或生物质中提取，虾蟹壳及载体中本来自有的甲壳素、壳聚糖、羧甲基壳聚糖就是一类极具开发和应用价值的植物生长促进剂。综上所述，现有的缓控释技术存在成本高，产品性能不稳定，药物负载量少，使用效果差，使用安全及生物相容性差等系列问题，以生物质为原料开发绿色、安全、稳定、通用的高性价比药物载体意义重大。

2018 年虾蟹全球产量已经超过 300 万吨，虾、蟹壳量高达百万吨以上，由于虾蟹壳中富含甲壳素、蛋白质、碳酸钙等有价值成分，是值得利用的资源。甲壳素（Chitin）是产量仅次于纤维素的氨基多糖类天然高分子，在农作物栽培、医药、食品、生物工程、日用化工、纺织印染、造纸和烟草、水处理等许多领域具有广泛的用途。壳聚糖是甲壳质经脱乙酰化作用的衍生物，是自然界唯一一种稳定存在的碱性多糖，其分子中含有大量活性基团-OH 和-NH₂，具有良好的吸水性、保湿性、成膜性、金属螯合性、植物生长促进活性、生物相容性和可降解性等多种优异性能，因此，壳聚糖被誉为二十一世纪影响人类社会科技进步的关键物质。

虾蟹壳是以甲壳素、蛋白质和碳酸钙三种成分构成的结构规整的天然复合材料，本身就存在以蛋白质和甲壳素为主要结构成分的满足体液循环需要的毛细管网络结构，是缓控释载体的理想材料。

虾蟹壳中碳酸钙含量在 40%~50%，蛋白质含量 20~30%，甲壳素含量在 20%~30%。由于回收困难，大部分虾蟹壳被废弃，只有加工厂副产的虾蟹壳被打成粉作为饲料或肥料，仅有极少量的原料作为提取甲壳素和生产壳聚糖的原料。但由于现有虾蟹壳提取甲壳素的通用工艺使用过量盐酸脱除碳酸钙，产生大量高浓度氯化钙的酸性有机废水，未溶于酸的物料用氢氧化钠溶液热碱解去除蛋白质生产甲壳素粗品过程中又会产生碱性有机废水。甲壳素粗品的废水量高达 300 吨/吨，虾蟹壳消耗量 10 吨/吨左右，酸碱消耗量也很大。因此，传统甲壳素提取工艺存在物耗能耗大，废水污染严重，生产成本低，企业效益差，生产受到环境限制，难以大规模生产的难题。因此全球甲壳素及其衍生物壳聚糖等的年产量不足二十万吨，行业发展受到很大限制。

发明内容

破解现有药物及缓释载体存在生产成本低、性能不稳定、用药量大、有效成分释放速度快、药效持效时间短、生物利用度低、毒性大，安全性差，环境污染大，缓控释效果差等行业难题，开发安全高效、性价比好的生物基缓控释药物载体是重要方向。虾蟹壳原料本来就可作为食品或饲料，具有安全无毒，丰富廉价的资源优势。壳聚糖也一直是被看好的缓控释载体包膜材料。虾蟹壳中的蛋白质和甲壳素不但与碳酸钙共同形成了虾蟹的壳层体结构，而且还构筑了保障体液畅通的毛细微管网络系统，本身就具有作为缓控释载体潜力，如再结合去除蛋白质或/和提取壳聚糖及“一锅法”合成羧甲基壳聚糖的创新工艺可以进一步扩展孔道，开发出系列具有纳米孔道的天然载体材料（参见附图 1），开创绿色安全、成本低廉、用途开发的新型缓控释载体库。

本课题组在专利“一种甲壳类原料清洁生产壳聚糖及羧甲基壳聚糖新工艺 CN104788584 A”中创立了以下新工艺方法：将虾蟹壳粉在异丙醇~氢氧化钠~水混合体系沸腾温度下进行碱解反应，可在更少碱量的条件下快速水解蛋白质和同时去乙酰基，方便得到去除了 90%以上蛋白质和甲壳素乙酰基的复合物——具有纳米孔道的碳酸钙-壳聚糖复合生物基材料。如果不经分离加入氯乙酸可通过“一锅煮”反应可得到具有纳米孔道的碳酸钙-羧甲基壳聚糖混合物，用水溶解可分离出两个产品。因此，根据原料或中间体、产品或副产品在酸或碱或醇或水或其混合溶剂中溶解度的差异，可以分离得到壳聚糖碳酸钙固体复合物，溶出壳聚糖或羧甲基壳聚糖后联产的主要成分是碳酸钙的产品，羧甲基壳聚糖/碳酸钙固体混合物、壳聚糖溶液或壳聚糖产品、羧甲基壳聚糖溶液或粉体等系列产品及包括氨基酸~小肽、乙酸钾盐为主要成分的液体肥原料。

我们深入研究中发现，新工艺不但避免了酸脱钙造成的壳层结构破坏、甲壳素降解、大量耗酸及含酸有机废水难治理等系列问题，而且可以联产具有 10 纳米平均孔径的系列多孔天然生物基材料，可彻底破解壳聚糖及其衍生物生产成本低、污染大、水解降解严重、品质差、产能低的行业难题。同时发现，酸处理过的蛋白质和甲壳素可能仍然保留了天然的孔道结构，在溶液中同样可有效装填功能性化学品，具有显著的缓控释特性。因此，本发明可以推动壳聚糖产业链的发展，开辟绿色安全的新型缓控释载体材料库。

借助上述专利，本发明开发了以虾蟹壳为原料经过简单加工或进一步碱或酸处理获得的虾蟹壳粉原料、脱蛋白的壳聚糖-碳酸钙复合材料，分离羧甲基壳聚糖的副产物生物碳酸钙材料及用酸脱出了碳酸钙的蛋白质与甲壳素的复合生物基材料，通过扫描电镜、孔径、孔容、比表面积、吸水量及不同物质及溶解吸附体系和负载量及释放曲线测定，发现除蛋白质与甲壳素的复合生物基材料外的其它二种材料均具有平均孔径 10 纳米以内的孔道结构，比表面积

比原料增加 10 倍以上。这种四种自带天然纳米孔道的生物基材料，不但具有原料丰富、生产成本低、无毒可食用，安全环保、可完全生物降解的独特优势，而且具有在溶液中选择性吸附和较大量储存包括各种药物在内的各种功能性化学物质的特性，可以作为理想的控释载体材料开发。

5 更深入的研究还发现，不同载体材料的吸附量差异显著，并与料液的表面张力密切相关，表面张力越小的体系越容易负载，在减压情况下进行吸附可以显著提高负载量。不易负载的物料可进行包埋，复合物具有显著的长时间缓控释功能，可满足医药和农药等功能性产品的缓控释要求。SSP 指虾壳粉（Shrimp Shell Powder）；CSP 指蟹壳粉（Crab Shell Powder）；Ct-Pro 指甲壳素-蛋白质复合生物基材料；CS-CaCO₃ 指壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料；CaCO₃ 10 指多孔碳酸钙，S-指虾壳粉来源的产品，C-指蟹壳粉来源的产品。相关性能请参见图表。

本发明正是基于前述专利方法，发现了具有大比表面、孔容、吸水量成倍增加及纳米孔道结构以虾蟹壳粉为原料的天然载体材料库。发现了不同载体具有不同的适应性和负载量，体系的表面张力、载体及负载物的性质对负载量影响很大，不同的药物载体复合物释放的曲线差异显著，这一发现为不同需求的缓控释体系的开发和组合优化奠定了研究基础，显示了 15 各种可能。通过纳米载体的加热排出空气和水分，减压吸附，饱和溶液或过饱和溶液，水溶液、有机溶液及混合溶液吸附、混合溶剂改善表面张力的填充方法，以及为增加填充量和延长释放期，进行再包膜等方式，已经可以使具有天然纳米孔道的载体材料达到 10~44% 的负载量。按通用的分析方法对多种负载药物进行缓控释效果测定，证明它们表现了很好的缓控释特性：没有突释，可均匀长时间持续释放，药量残存少，载体自身可被降解和吸收，使用安 20 全，可大大减少用药量。

中国药典 2005 版二部的中介绍了，布洛芬的半衰期为 1.8~2 h，每天需给药 3~4 次，且存在生物利用度低，服用剂量大等缺点。目前常见的制剂和规格有：（1）布洛芬片：100 mg；200 mg；400 mg（2）布洛芬缓释胶囊：300 mg（3）布洛芬缓释片：200 mg（4）布洛芬泡腾片：100 mg（5）布洛芬搽剂：5 mL 250 mg。本发明制备的缓控释产品在 1 小时、2 小时、4 25 小时与 7 小时的释放量与药典标示量的 10%~35%、25%~55%、50%~80% 和 75% 以上的指标相符。

布洛芬钠/多孔碳酸钙（IBU-Na/CaCO₃）复合物及布洛芬/壳聚糖-碳酸钙复合物（IBU/CS-CaCO₃）均对布洛芬的缓控释药物都均可控制 7 小时左右释放 70% 药物，后者缓控释效果更好。氯化钾/甲壳素-蛋白质-包膜复合物(KCl/Ct-Pro)对氯化钾可控制在 10 小时内只 30 释放 85%。药物片粒及胶囊的单片或单粒质量通常为 100~200 mg，高血压等药物的单片药物

量一般在 5 mg 左右, 即 5%左右的负载量已经可以满足要求。因此, 各种载体都具有开发潜力。

孙长娇等在《农药学学报》2012 年第 12 期的“介孔活性炭阿维菌素载药系统的性能研究”中一文中描述了: 平均粒径为 814 nm 的介孔活性炭阿维菌素载药活性炭载体对阿维菌素的载药量为 18.07%, 释药时间长达 672 h 以上, 表现出了良好的缓释效果。李珠柱等在《农药学学报》2005 年第 7 期“新型阿维菌素纳米控释剂的制备及性能研究”一文中描述了: 空心多孔 SiO₂ 纳米颗粒对阿维菌素的载药量可达到 62.5%, 阿维菌素纳米控释剂 (Av-PHSN) 在连续不断搅拌的溶出介质中的控制释放时间可长达 33 h。刘琪等在《生态环境学报》2009 年第 18 卷“纳米二氧化硅表面改性及其对阿维菌素吸附和及缓释性能”中表明: 改性的 SiO₂ 对阿维菌素载药量在 7.02%-35.96%。阿维菌素-二氧化硅纳米粒释药速度随着时间的延长增加缓慢, 到 14 h 左右, 溶出基本达到平衡。但仅有约 50%左右的阿维菌素溶出, 阿维菌素-二氧化硅纳米粒释药速度基本保持不变, 可以持续 80 h 左右。李嘉诚等在《海南大学学报自然科学版》的第 24 卷第 4 期的“以聚合物/硅藻土为缓控释材料的阿维菌素颗粒剂的制备及性能研究”中表明: 以聚合物/硅藻土为控释材料的阿维菌素颗粒剂在 60 h 时, 累积释放了 50%的阿维菌素, 100 h 时为 80%, 150 h 时才基本达到平衡, 表现出良好的缓释效果。可以看出, 无机多孔材料活性炭、SiO₂、聚合物/硅藻土作为药物载体具有较好的缓控释效果, 但存在的残药量过多 (残药量接近二分之一~三分之一), 不易降解等存在严重的环境安全隐患问题, 需慎重使用。

研究发现, 虾蟹壳粉及加工得到的各种载体吸附法得到的阿维菌素缓控释体系, 阿维菌素/壳聚糖-碳酸钙复合物 (AVM/CS-CaCO₃) 在 200 h 时, 累积释放了 50%左右的阿维菌素, 260 h 为 80%左右, 之后基本达到平衡, 表现出更好的缓释效果; 阿维菌素/多孔碳酸钙复合物 (AVM/CaCO₃) 在 150 h 时, 累积释放了 50%的阿维菌素, 300 h 为 80%, 表现出了卓越的缓释效果; 阿维菌素/甲壳素-蛋白质复合物 (AVM/Ct-Pro) 在 150 h, 累积释放了 50%的阿维菌素, 需要 240 h 即长达 10 天以上的时间才基本释放完全。

草甘膦异丙胺盐/虾壳粉 (NPPMG/SSP) 在连续不断搅拌的溶出介质中的控剂释放时间长达 100h, 120h 时基本达到平衡; 草甘膦异丙胺盐/壳聚糖-碳酸钙复合物 (NPPMG/CS-CaCO₃) 96 h 时累计释放了 50%的草甘膦异丙盐, 300 h 时累计释放了 88%的草甘膦异丙胺盐, 基本达到平衡, 达到了农药理想的缓控释要求; 草甘膦异丙胺盐/甲壳素-蛋白质复合物 (NPPMG/Ct-Pro) 对草甘膦异丙胺盐的释放在 72 h 左右时基本达到平衡状态, 也有一定的缓释效果; 草甘膦异丙胺盐/多孔碳酸钙复合物 (NPPMG/CaCO₃) 在长达 300 小时内释放出 90% 草甘膦异丙胺盐, 达到了理想的缓控释农药的要求。草甘膦/壳聚糖-碳酸钙复合物

(PMG/CS-CaCO₃) 在长达 370 h 内释放了 90% 的草甘膦异丙胺盐, 也达到了理想的缓控释农药的要求。同样, 吡虫啉/甲壳素-蛋白质复合物 (Imidacloprid /Ct-Pro) 对吡虫啉在长达 400 h 内仅释放出 75% 吡虫啉, 缓控释效果更显著。缓控释农药要求高效农药的每亩用量大多在 50 g 以下, 缓控释负载型农药可以大大节省原药用量, 减少或缓解污染, 延长药效, 因此实际用量不会有太大的增加。

作为缓控释肥料载体同样可以生产出成本和用量增加不大的高效和长效肥料。因此, 这一以虾蟹壳废弃物粉体为原料, 利用其天然纳米孔道作为功能性化学物质缓控释载体, 可以很好满足简单高效, 绿色安全的性价比要求。实验结果表明, 桔杆粉并不具缓控释效果, 竹纤维缓控释效果较差。

综上所述, 本发明成果将会推动医药、农药、植物生长调节剂缓释、各种药物控制释放及高效肥料的应用, 有了微生物无法进入的纳米孔道的保护, 可以更好避免药物被酶或微生物分解或流失, 保证药物的长效性, 载体的天然可降解特性, 可保证用药安全。因此, 本发明将推动长效安全、价格低廉的动植物药肥及其它功能性缓控释新体系的开发和建立。

具体的, 本发明提供给了以一种以虾蟹壳为原料借助或构筑纳米孔道开发天然药物载体的方法, 根据不同的体系和具体要求选用以下 (1) ~ (4) 步骤中的任何一个步骤的固体产品或其混合物作为药物载体, 通过溶液吸附负载法生产能够满足生物调控需要具有缓控释功能的药物、肥料或植物生长促进剂系列产品, 载体的具体获得方法如下:

(1) 将虾蟹壳原料洗净, 煮沸去除可溶物, 烘干, 粉碎成 200 目以上的虾蟹壳粉末原料, 过筛, 备用, 可直接作为缓控释载体材料之一;

(2) 将步骤 (1) 制得的产品作为虾蟹壳粉末原料加到异丙醇~氢氧化钾~水体系中, 在沸腾温度下加热碱解 3 小时左右, 优选 2-4 小时, 使甲壳素脱除乙酰基成为壳聚糖, 蛋白质降解为氨基酸和小肽溶于混合溶剂中得到反应混合物, 从反应混合物中过滤出固体粉末, 固体粉末洗涤至中性, 烘干, 得到壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料, 作为缓控释载体材料之一, 滤液作为氨基酸及钾肥原料;

(3) 将步骤 (2) 获得的反应混合物不经分离直接加入氯乙酸, 然后加热进行壳聚糖的羧甲基化反应, 反应混合物过滤, 得到的滤液可作为氨基酸及钾肥原料, 得到的固体混合物经过异丙醇洗涤过滤, 加水溶解羧甲基壳聚糖、过滤出的副产品碳酸钙固体水洗至中性, 可得到具有纳米孔道结构的多孔碳酸钙, 过滤烘干, 作为纳米缓控释载体材料之一, 水溶液加醇可沉淀出羧甲基壳聚糖固体产品;

(4) 直接将虾蟹壳原料或步骤 (1) 的虾蟹壳粉末原料用酸溶液处理溶解除碳酸钙, 过滤, 洗涤至中性, 烘干后用粉碎机磨碎过筛, 得到甲壳素-蛋白质复合生物基材料, 作为生物基缓

控释载体材料之一。

优选的，上述方法中，其特征在于所述虾蟹壳原料粉在异丙醇~氢氧化钾~水体系中的搅拌反应温度为 50~90℃，反应时间 1~20 小时，或以沸腾温度搅拌 3 小时左右，优选 2.5-3.5 小时；步骤（3）中，羧甲基化反应温度为 50~70℃，反应时间 0.5~10 小时。

5 本发明的上下文中，所述 3 小时左右是指时间上下浮动 1 小时或 0.5 小时，也就是 3 ± 1 或 3 ± 0.5 小时，同样，3 小时左右也可以理解为 3 ± 1 小时，优选 3 ± 0.5 小时，也可以是指 2 小时到 4 小时，优选 2.5 到 3.5 小时之间。

优选的，上述方法中，其特征在于所述异丙醇与原料的质量比为 1~5:1，水与原料的质量比为 0.1~0.5:1，氢氧化钾与原料的质量比为 7~8:15，步骤（3）中，氯乙酸与壳聚糖-碳酸钙
10 复合生物基材料的质量比 1:5~7，氯乙酸可连续或分多次加入，优选分 3-7 次加入。

优选的，上述方法中，其特征在于所述过滤分离得到的蛋白质水解液回收的异丙醇溶剂循环使用，浓缩得到的蛋白质水解液作为液体钾肥原料。

优选的，上述方法中，其特征在于所述步骤（4）中的酸溶液为盐酸、柠檬酸或谷氨酸，反应温度为 30~60℃，反应时间为 1~10 小时，反应以 pH 不变化且小于 4 为终点。

15 优选的，上述方法中，其特征在于所述步骤（1）至步骤（4）得到的各种载体材料具有纳米孔道结构，比表面积为 $2 \sim 100 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ，优选的，步骤（2）、（3）和（4）得到的载体比表面积为 $40 \sim 50 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ，用常规吸附法吸附后测定载体具有 10%~50% 的负载量。

优选的，上述方法中，其特征在于溶液吸附负载法的步骤为：按步骤（1）~（4）分别得到粉末样品载体材料，然后烘干除去水分，趁热迅速投入药液，也可通过减压吸附等措施都
20 提高载药量减少孔道中空气和水分残留，浸没在过量饱和或过饱和的待吸附物质的水溶液或有机溶液或混合溶液进行充分吸附，必要时可升温至微沸状态，室温或回流状态下搅拌 0.5~24 小时，尽可能排除纳米孔道中的空气和溶剂，过滤和用去离子水或相应溶剂冲洗，减压干燥至恒重，可得到缓控释产品颗粒，具体条件可以根据药物特性，进行加热或减压吸附或选择合适溶剂优化确定。

25 优选地，上述方法中，所述方法还包括将步骤（1）至步骤（4）所得到的载体材料在 160℃ 下烘干 3 ± 0.5 小时。

本发明还提供了上述方法制备的载体材料吸附医药、农药、肥料、消毒剂、保鲜剂、香精香料、饲料及食品添加剂中一种或多种成分后作为产品的用途，其特征在于将上述步骤（1）至步骤（4）所得到的缓控释载体材料吸附所述一种或多种成分。

30 优选的，上述用途中，其特征在于所述成分选自药物，保健品、营养成分，优选的，所述成分选自中西药、营养成分、维生素、农药、消毒剂、保鲜剂、香精香料中的一种或多

种，优选的，成分为草甘膦异丙胺盐、布洛芬钠、吡虫啉、阿维菌素、氯化钾、氨基酸、植物树脂促进剂。

本发明还提供了一种以虾蟹壳为原料借助或构筑纳米孔道开发天然药物载体的方法所制备得到的载体材料，所述载体材料为通过上述方法中的步骤（1）至步骤（4）所制备得到的载体材料，所述载体材料的比表面积为 $2\sim 100\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ ，优选的，步骤（2）、（3）和（4）得到的载体比表面积为 $40\sim 50\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 。

本发明还提供了一种通过上述载体材料制备得到的各种功能性产品。优选的，上述方法中，所述载体也可以是具有纳米孔道的竹纤维等其它具有纳米孔道的生物质材料。

为解决上述技术问题，本发明还提供了一种以虾蟹壳为原料制备药物载体的方法，所述方法采用下列步骤（1）-（4）之一：

（1）将虾蟹壳原料于水中煮沸，去除可溶物，获取固体物并烘干，粉碎成 200 目以上的虾蟹壳粉末原料，直接作为药物载体，特别是药物缓控释载体材料；

（2）将步骤（1）制得的虾蟹壳粉末原料产品于异丙醇~氢氧化钾~水体系中加热回流沸腾温度，从反应混合物中过滤出固体粉末，固体粉末洗涤至洗涤液为中性，烘干，得到药物载体材料，特别是药物缓控释载体材料；

（3）将步骤（2）获得的反应混合物与氯乙酸混合，然后加热反应，过滤混合物，得到的固体混合物用异丙醇洗涤，随后加水混合，过滤出碳酸钙固体，用水洗涤至洗涤液呈中性，得到具有纳米孔道结构的多孔碳酸钙，过滤烘干，作为药物载体材料，特别是纳米缓控释载体材料；

（4）将虾蟹壳原料或步骤（1）的虾蟹壳粉末粉体原料用酸溶液处理，溶解除去碳酸钙，过滤，洗涤至洗涤液呈中性，烘干后用粉碎机磨碎过筛，得到甲壳素-蛋白质复合生物基材料，作为生物基药物载体材料，特别是生物基缓控释载体材料。

本发明还提供了一种药物载体，所述药物载体通过上述方法中的步骤（1）、步骤（2）、步骤（3）和/或步骤（4）制备而得。

具体地，以虾蟹壳为原料获得天然多孔载体甲壳素-蛋白质复合生物基材料、壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料、多孔碳酸钙可采取以下通用方法：

通法一 甲壳素-蛋白质复合生物基材料的制备

虾蟹壳经水洗干燥后，置于 5~12% 柠檬酸溶液中，30~80℃ 下，保持 pH 在 4 以下条件下，电动搅拌 1~10 小时，过滤，洗涤至中性，干燥处理用粉碎机磨碎过 200 目筛，得到除碳酸钙后的甲壳素-蛋白质复合生物基材料，再经干燥备用。

通法二 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料的制备

5 虾蟹壳经水洗干燥后，在粉碎机中磨碎过 200 目筛后干燥备用。将烘干的虾蟹粉、固体 KOH、异丙醇、水四种物质按质量比 3:1.4:6.3:0.7 投入反应器中，常压回流温度（或称作沸腾温度），例如 65℃，或 3±0.5 小时，也就是 3 小时左右，冷却、过滤、去离子水洗涤、烘干，最后干燥得到壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料。用凯氏定氮法通过消化、蒸馏、吸收、滴

通法三 碳酸钙载体及羧甲基壳聚糖的制备

10 按通法二反应完成后的混合物中，加入氯乙酸进一步进行羧甲基化，氯乙酸分 3~7 次加入，羧甲基化反应温度为 50~70℃，反应时间 0.5~10 小时。反应后的固体经异丙醇洗涤至中性，加水溶解，过滤、洗涤、干燥得到多孔碳酸钙，水溶液加醇可沉淀出羧甲基壳聚糖固体产品。

表 1 原料及载体中的蛋白质含量分析

样品	内容				蛋白质含量 g/100g
	样品质量 m/g	盐酸标准滴定 液浓度 c/mol·mL ⁻¹	消耗的体 积 V ₁ /mL	吸收消化 液体积 V ₃ /mL	
SSP(虾粉)	2.0	0.050	11.5	10	25.156
S-CS/CaCO ₃	2.0	0.050	0.5	10	1.094
CSP(蟹粉)	2.0	0.050	13.3	10	29.094
C-CS/CaCO ₃	2.0	0.050	0.2	10	0.440

可见，在保留碳酸钙骨架结构的情况下，虾蟹壳中蛋白质的去除率高达 95%以上。

表 2 原料及载体的元素含量分析

样品	元素含量/%				原子比
	C	H	N	S	C/N
SSP(虾粉)	23.70	2.894	4.503	0.718	5.263
S-CS/CaCO ₃	18.99	2.442	2.113	0.837	8.989
S-Ct/Pro	46.96	7.131	9.889	0.826	4.749
S-CaCO ₃	16.65	1.894	1.438	0.026	11.580

CSP(蟹粉)	19.49	1.998	2.586	1.093	7.534
C-CS/CaCO ₃	16.28	1.626	1.592	0.758	10.220
C-Ct/Pro	21.82	4.526	6.737	0.747	3.239
C-CaCO ₃	17.76	1.413	1.023	0.017	17.360

虾蟹壳经过碱处理后,元素分析仪分析结果表明 C、H、N 含量显著下降,证明大部分蛋白质被去除。

表 3 原料及载体的吸水量分析

样品	吸水量/%	样品	吸水量/%
SSP	48.0	CSP	58.0
S-CS/CaCO ₃	100.7	C-CS-CaCO ₃	104.2
S-CS/CaCO ₃ (超声)	81.1	C-CS-CaCO ₃ (超声)	89.6
S-CaCO ₃	103.5	C-CaCO ₃	108.2
S-Ct/Pro	109.4	C-Ct-Pro	111.2

利用增重法测得去除蛋白质的载体吸水量增加了一倍,证明造孔扩孔作用明显。

5

表 4 红外光谱法测定样品的脱乙酰度情况

编号	A1320/A1420	DD(%)
S-CS/CaCO ₃	0.5815	93.6
S-CS/CaCO ₃ (超声)	0.6593	91.2
C-CS/CaCO ₃	0.8730	84.3
C-CS/CaCO ₃ (超声)	0.5423	94.9

载体中 90%以上的甲壳素已经变成了壳聚糖。

表 5 虾蟹壳样品的比表面积及孔容和孔径测定

样品	比表面积 / (m ² g ⁻¹)	孔容 / (cm ³ g ⁻¹)	孔径 / (nm)
SSP	2.8869	0.0154	14.1413
S-CS/CaCO ₃	54.9711	0.0897	5.8007
S-CS/CaCO ₃ (超声)	40.9203	0.0811	6.6083
S-CS/CaCO ₃ (真空干燥)	40.9989	0.0926	9.0009
S-CaCO ₃	30.1158	0.0066	7.3646
S-Ct/Pro	1.7469	0.0087	20.5891

CSP	11.1768	0.0499	12.1979
C-CS/CaCO ₃	44.2065	0.1312	10.2573
C-CS/CaCO ₃ (超声)	36.7910	0.0906	7.5872
C-CS/CaCO ₃ (真空干燥)	41.3477	0.1251	11.7871
C-CaCO ₃	34.0734	0.0769	7.1371
C-Ct/Pro	2.7396	0.0082	7.4987

结果表明：醇~碱~水工艺获得的样品比表面积增加了 20 倍左右，具有 10 纳米左右的平均孔道，孔容增加很多，具备作为药物载体的基本条件。

相反，用酸处理得到的样品无论是比表面积、还是孔容都显著变小了，说明缺乏碳酸钙支撑的蛋白质与甲壳素的复合生物基材料更容易因空间限制消除而缔合。但在水体系中可以恢复多孔结构同样可以作为药物载体。用秸秆粉不能负载药物，但具有纳米孔道的竹纤维可以少量负载药物，证明只有纳米孔道的结构的载体才能负载药物。

附图 2 中扫描电镜图显示碱处理的载体孔洞明显，酸处理的载体基本没有孔洞。

通法四 溶液吸附法药物负载

按通法 1~3 得到粉末样品，160℃下烘 2 小时尽可能除去水分和冷至 100℃以下，减少孔道中空气和水分残留的情况下，将其浸没过饱和或过饱和的待吸附物质的水溶液或有机溶液或混合溶液，然后慢慢升温至微沸状态，回流状态下磁力搅拌 1~24 小时，过滤，用去离子水或无水乙醇冲洗三次，减压干燥至恒重，分析载药量，备用。

通法五 缓控释性能测定

准确称取制备好的载药粉末于透析袋中，加入 2 mL 水，两端夹紧，置于烧杯中，加入 500 mL 水或 PBS 溶液或者无水乙醇，在 37℃下进行释放，定时取样，进行离心取上层清液，用紫外分光光度计或者高效液相色谱表征。经测试载药量为 10~44%，药物的累积释放率在 80%，具有一定的载药量，具有良好的缓慢释放效果。

对照实验 称取载药粉末，用不同浓度的乙基纤维素 (EC) /羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 对载药粉末进行包衣，配制 3%EC 的乙酸乙酯液，质量浓度 5 g/L 的 HPMC，HPMC 为内包衣溶胀层，EC 为外层控释包衣材料，通过控制溶胀层和包衣层增重，来控制药物释放度。

进行载药量及缓控释效果的定量评价。

本实施例进行了氯化钾、布洛芬、布洛芬钠等几种代表性药物及阿维菌素、吡虫啉、草甘膦、草甘膦异丙胺盐、氯氰菊酯等几种代表性农药的负载及释放情况评价，证明了载体的负载量可在 10%~44% 范围具有较好的缓控释效果。

本发明充分显示了以下有益效果：

以丰富价廉安全绿色的虾蟹壳为原料，通过清洁生产工艺可以实现全价及高附加值利用，制备出具有天然纳米孔道、较大比表面积和孔容及较大载药量的壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料、多孔碳酸钙、甲壳素-蛋白质复合生物基材料等都是具有巨大潜力的载体材料，为提高各种功能的物质的长效性，减少用量及毒副作用，开发安全、高效的动植物及微生物药肥体系开辟了新途径。

附图说明

图 1 a: 虾壳粉 (SSP)、b: 甲壳素-蛋白质复合生物基材料 (S-Ct/Pro)、c: 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料 (S-CS/CaCO₃)、d: 多孔碳酸钙 (S-CaCO₃) 的 TEM 图

10 图 2 a: 虾壳粉 (SSP)、b: 甲壳素-蛋白质复合生物基材料 (S-Ct/Pro)、c: 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料 (S-CS/CaCO₃)、d: 多孔碳酸钙 (S-CaCO₃) 的 SEM 图

图 3 a: 蟹壳粉 (CSP)、b: 甲壳素-蛋白质复合生物基材料 (C-Ct/Pro)、c: 壳聚糖-碳酸钙复合材料 (C-CS/CaCO₃)、d: 多孔碳酸钙 (C-CaCO₃) 的 SEM 图

图 4 虾壳粉的 N₂ 吸附-脱附等温线和对应的孔径分布图

15 图 5 甲壳素-蛋白质复合生物基材料的 N₂ 吸附-脱附等温线和对应的孔径分布图

图 6 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料的 N₂ 吸附-脱附等温线和对应的孔径分布图

图 7 多孔碳酸钙 (S-CaCO₃) 的 N₂ 吸附-脱附等温线和对应的孔径分布图

图 8 a: 虾壳粉、b: 甲壳素-蛋白质复合生物基材料、c: 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料、d: 多孔碳酸钙的 FT-IR 图谱

20 图 9 虾壳粉、壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料、多孔碳酸钙、甲壳素-蛋白质生物基材料对草甘膦异丙胺盐的累积释放曲线

图 10 虾壳粉、壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料、甲壳素-蛋白质复合生物基材料对氯化钾药物的累积释放曲线

图 11 甲壳素-蛋白质复合生物基材料对吡虫啉的累积释放曲线

25 图 12 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料对布洛芬的累积释放曲线

图 13 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料对草甘膦的累积释放曲线

图 14 多孔碳酸钙 (S-CaCO₃) 对布洛芬钠的累积释放曲线

图 15 专利 CN107536806A 中公开的壳聚糖包埋的合成碳酸钙复合甲氨蝶呤的累计释放曲线

30 图 16 文献《布洛芬缓释片的制备及体外释放研究》报道的布洛芬缓释片的制备及体外释放曲线

图 17 文献《纳米二氧化硅表面改性及其对阿维菌素吸附合缓释性能》报道的空心多孔 SiO_2 纳米颗粒对阿维菌素的释放曲线

图 18 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料、多孔碳酸钙、甲壳素-蛋白质生物基材料对阿维菌素的累积释放曲线

5 图 19 虾蟹壳为原料的几种载体制取流程图

图表中, SSP 指虾壳粉 (Shrimp Shell Powder); CSP 指蟹壳粉 (Crab Shell Powder); Ct-Pro 指甲壳素-蛋白质复合生物基材料; CS- CaCO_3 指壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料; CaCO_3 指多孔碳酸钙, S-指虾壳粉来源的产品, C-指蟹壳粉来源的产品。

具体实施方式

10 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明的技术方案。这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。

在实施例和对比例中所使用的各种材料均是市售可得, 或可通过本领域技术人员已知的方法获得。

实施例 1 用虾壳制备甲壳素-蛋白质复合生物基材料

15 先将虾壳冲洗干净置于 160°C 下烘干, 取出加入安装有电动搅拌器的单口烧瓶中, 配制 10% 浓度的柠檬酸溶液, 其中虾壳与柠檬酸溶液的质量比为 1:10, 加热至 50°C , 保温处理 4 小时进行脱钙, 选 50°C 温水用网筛进行过滤, 将滤液中的柠檬酸钙回收, 将所得的过滤物按相同的实验条件进行二次脱钙, 最后用网筛进行过滤, 将过滤物用适量的蒸馏水多次冲洗至中性, 烘干后用粉碎机粉碎至 200 目即为甲壳素-蛋白质复合生物基材料。再次烘干至恒重, 待用。参照 GB5009.4—2016《食品安全国家标准 食品中灰分的测定》中的方法检测灰分为 0.26%。

实施例 2 用虾壳制备壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料

向安装有电动搅拌器的三口烧瓶中加入 150.0 g 虾壳粉, 另将 80.0 g 氢氧化钾固体与 40.0 g 水混合溶解后加入 400 mL 异丙醇, 搅拌均匀后倒入三口烧瓶, 在回流温度条件下反应 3.0 h, 充分水解蛋白和脱除乙酰基, 过滤, 将得到的固体用 200 mL 异丙醇在常温下搅拌 0.5 h, 过滤、再用清水洗涤三次、烘干至恒重, 得到壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料。过滤得到的蛋白质水解液, 含有氨基酸、小肽和氢氧化钾, 回收异丙醇溶剂循环使用后, 可作为液体氨基酸及钾肥原料。通过酸碱滴定法或红外光谱法测定脱乙酰度, 稀盐酸溶解壳聚糖和碳酸钙, 乙醇反沉淀出壳聚糖, 用 70% 乙醇水溶液反复洗涤除去氯化钙得纯品壳聚糖, 脱乙酰度 88%。

30 **实施例 3 用虾壳制备碳酸钙粗品**

向安装有电动搅拌器的三口烧瓶中加入 150.0 g 虾壳粉, 另将 80.0 g 氢氧化钾固体与 40.0 g 水混合溶解后加入 400 mL 异丙醇, 搅拌均匀后倒入三口烧瓶, 回流温度条件下反应 3.0 h, 充分水解蛋白和脱除乙酰基, 再加入 25.0 g 氯乙酸, 分 5 次加入, 60℃保温条件下反应 3.0 h, 对壳聚糖进行羧甲基化, 过滤分离得到羧甲基壳聚糖、碳酸钙混合物, 混合物加水溶解, 过滤得到副产多孔碳酸钙。滤液可加入 80%乙醇反沉淀出羧甲基壳聚糖产品。

实施例 4 载体在水中的可溶物溶出情况

准确称取 1.0 g 左右的载体(虾壳粉 SSP、壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料 CS-CaCO₃、多孔碳酸钙 CaCO₃、甲壳素-蛋白质复合生物基材料 Ct-Pro) 倒入 50 mL 的圆底烧瓶中, 在圆底烧瓶中加入 10 g 的水, 升温至微沸, 保持此温度 2 h, 过滤, 烘干。SSP 失重 2.91%, CS-CaCO₃ 失重 4.89%, CaCO₃ 2.77%, Ct-Pro 失重 6.88%。各载体中的极性大的物质会在此条件下溶解于水中。

实施例 5 草甘膦异丙胺盐/虾壳粉(NPPMG/SSP)复合物的制备及释放曲线测定

1. 草甘膦异丙胺盐负载实验

准确称取 1.0 g 虾壳粉样品 SSP(以下实施例中所用的载体用品均为上述表 1 至表 5 中所述性能的样品), 160℃下烘干至恒重, 冷至 100℃以下迅速倒入单口烧瓶中, 加入 10.0 g 41% 的草甘膦异丙胺盐溶液(边加 NPPMG 溶液边摇动反应瓶), 补加 5.0 g 去离子水使反应体系有流动性, 室温、搅拌 0.5 小时, 过滤, 洗涤三次, 干燥至恒重。测得载药量(即草甘膦异丙胺盐百分含量)为 35.0%。

2. 草甘膦异丙胺盐释放测试

准确称取 1.0 g 载药粉末(载药量 35.0%)于透析袋中, 两端夹紧, 置于烧杯中, 分别加入 500 mL 水, 在 30℃下进行释放, 定时取样, 进行离心取上层清液, 过 0.45 μm 的滤膜, 稀释、超声 20 min, 用高效液相色谱表征, 测定缓控释曲线, 见图 9 中 NPPMG/SSP。

实施例 6 草甘膦异丙胺盐/多孔碳酸钙(NPPMG/CaCO₃)复合物的制备及释放曲线测定

1. 草甘膦异丙胺盐负载实验

准确称取 3.0 g 多孔碳酸钙, 160℃下烘干至恒重, 冷至 100℃以下迅速倒入单口烧瓶中, 加入 30 g 41% 的草甘膦异丙胺盐溶液(边加 NPPMG 溶液边摇动反应瓶), 补加 5.0 g 去离子水使反应体系有流动性, 室温、搅拌 0.5 小时, 过滤, 洗涤, 干燥至恒重。测得载药量为 43.0%。

2. 草甘膦异丙胺盐释放测试

准确称取 1.0 g 载药粉末(载药量 43.0%)于透析袋中, 两端夹紧, 置于烧杯中, 分别加入 500 mL 水, 在 30℃下进行释放, 定时取样, 进行离心取上层清液, 过 0.45 μm 的滤膜,

稀释、超声 20 min, 用高效液相色谱表征。测定缓控释曲线, 见图 9 中的 NPPMG/CaCO₃。

实施例 7 草甘膦异丙胺盐/壳聚糖-碳酸钙(NPPMG/CS-CaCO₃)复合物的制备及释放曲线测定

准确称取 1.0 g 的壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料在 160℃活化 2 h, 冷至 100℃以下迅速加入到 100 mL 的圆底烧瓶中, 室温、搅拌状态下, 分批加入 10.0 g 41%的草甘膦异丙胺盐溶液, 加毕后补加 5.0 g 的水, 室温搅拌 0.5 h, 过滤, 洗涤, 120℃烘干, 测得载药量为 40.90%。

准确称取 1.0 g 载药粉末(载药量 40.90%)于透析袋中, 两端夹紧, 置于烧杯中, 分别加入 500 mL 水, 在 30℃下进行释放, 定时取样, 进行离心取上层清液, 过 0.45 μm 的滤膜, 稀释、超声 20 min, 用高效液相色谱表征。测定缓控释曲线, 见图 9 中的 NPPMG/CS-CaCO₃。

10 实施例 8 草甘膦异丙胺盐/甲壳素-蛋白质(NPPMG/Ct-Pro)复合物的制备及释放曲线测定

准确称取 1.0 g 的甲壳素-蛋白质复合生物基材料在 160℃活化 2 h, 冷至 100℃以下迅速加入到 100 mL 的圆底烧瓶中, 室温、搅拌状态下, 分批加入 10.0 g 41%的草甘膦异丙胺盐溶液, 加毕后补加 5.0 g 的水, 室温搅拌 0.5 h, 过滤、洗涤, 120℃烘干, 测得载药量为 41.99%。

准确称取 1.0 g 载药粉末(载药量 41.99%)于透析袋中, 两端夹紧, 置于烧杯中, 分别加入 500 mL 水, 在 30℃下进行释放, 定时取样, 进行离心取上层清液, 过 0.45 μm 的滤膜, 稀释、超声 20 min, 用高效液相色谱表征。测定缓控释曲线, 见图 9 中的 NPPMG/Ct-Pro。

实施例 9 氯化钾/甲壳素-蛋白质(KCl/Ct-Pro)复合物的制备及释放曲线测定

1. 氯化钾负载实验

室温下配制饱和氯化钾溶液于单口烧瓶中, 准确称取 5 g 甲壳素-蛋白质复合生物基材料, 160℃下烘 2 小时, 冷至 100℃以下迅速倒入, 慢慢升温至微沸状态, 搅拌一小时, 冷却至室温, 过滤, 用一定质量水冲洗三次, 干燥至恒重。测得载药量为 17.3%。

2. 载药粉末包膜处理

称取 2 g 载药粉末喷涂适量乙基纤维素溶液和羟丙基甲基纤维素溶液, 烘干, 称重。

称取载药粉末, 用不同浓度的乙基纤维素(EC)/羟丙基甲基纤维素(HPMC)对载药粉末进行包衣, 配制 3%EC 的乙酸乙酯液, 质量浓度 5 g/L 的 HPMC, HPMC 为内包衣溶胀层, EC 为外层控释包衣材料, 通过控制溶胀层和包衣层控制药物释放度。

3. 氯化钾释放测试

准确称取 2.0 g 载药粉末, 进行包膜处理后, 置于烧杯中, 加入 500 mL 水, 在 37℃下进行释放, 定时取样, 用电导率测定。测定缓控释释放曲线, 见图 10 中的 KCl/Ct-Pro-Coating。

30 实施例 10 氯化钾/虾壳粉(KCl/SSP)复合物的制备及释放曲线测定

1. 氯化钾负载实验

室温下配制饱和氯化钾溶液于单口烧瓶中,准确称取 5.0 g 虾壳粉,160℃下烘 2 h,冷至 100℃以下迅速倒入,慢慢升温至微沸状态,搅拌回流 2 h,冷却至室温,过滤,用一定质量水冲洗三次,干燥至恒重。测得载药量为 3.9%。

2. 载药粉末包膜处理

称取 2 g 载药粉末喷涂适量乙基纤维素溶液和羟丙基甲基纤维素溶液,烘干,称重。

具体实验步骤:称取载药粉末,用不同浓度的乙基纤维素(EC)/羟丙基甲基纤维素(HPMC)对载药粉末进行包衣,配制 3%EC 的乙酸乙酯液,质量浓度 5 g/L 的 HPMC,HPMC 为内包衣溶胀层,EC 为外层控释包衣材料,通过控制溶胀层和包衣层控制药物释放度。

3. 氯化钾释放测试 1

准确称取 2.0 g 载药粉末,进行包膜处理后,装载入透析袋中,加入 2 mL 水,两端夹紧,置于烧杯中,加入 500 mL 水,在 37℃下进行释放,定时取样,用电导率测定。测定缓控释释放曲线,见图 10 中的 KCl/SSP-Coating。

4. 氯化钾释放测试 2

准确称取 2.0 g 载药粉末于透析袋中,加入 2 mL 水,两端夹紧,置于烧杯中,加入 500mL 水,在 37℃下进行释放,定时取样,用电导率测定。测定缓控释释放曲线,见图 10 中的 KCl/SSP。

实施例 11 氯化钾/壳聚糖-碳酸钙(KCl/CS-CaCO₃)复合物的制备及释放曲线测定

1. 氯化钾负载实验

室温下配制饱和氯化钾溶液于单口烧瓶中,准确称取 5 g 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料,160℃下烘 2 h,冷至 100℃以下迅速倒入,慢慢升温至微沸状态,搅拌回流 2 h,冷却至室温,过滤,用一定质量水冲洗三次,干燥至恒重。测得载药量为 9.4%。

2. 载药粉末包膜处理

称取 2 g 载药粉末喷涂适量乙基纤维素溶液和羟丙基甲基纤维素溶液,烘干,称重。

称取载药粉末,用不同浓度的乙基纤维素(EC)/羟丙基甲基纤维素(HPMC)对载药粉末进行包衣,配制 3%EC 的乙酸乙酯液,质量浓度 5 g/L 的 HPMC,HPMC 为内包衣溶胀层,EC 为外层控释包衣材料,通过控制溶胀层和包衣层控制药物释放度。

3. 氯化钾释放测试 1

准确称取 2.0 g 载药粉末,进行包膜处理后,装载入透析袋中,加入 2 mL 水,两端夹紧,置于烧杯中,加入 500 mL 水,在 37℃下进行释放,定时取样,用电导率测定。测定缓控释释放曲线,见图 10 中的 KCl/CS-CaCO₃-Coating。

4. 氯化钾释放测试 2

准确称取 2.0 g 载药粉末于透析袋中, 加入 2 mL 水, 两端夹紧, 置于烧杯中, 加入 500 mL 水, 在 37℃ 下进行释放, 定时取样, 用电导率测定。测定缓控释释放曲线, 见图 10 中的 KCl/CS-CaCO₃。

5 实施例 12 吡虫啉/甲壳素-蛋白质 (Imidacloprid /Ct-Pro) 复合物的制备及释放曲线测定

1. 吡虫啉负载实验

准确称取 3.0 g 吡虫啉杀虫剂质量分数 10%, 用二氯甲烷溶解后倒入单口烧瓶中, 再准确称取 5.0 g 甲壳素-蛋白质复合物, 160℃ 下烘 2 小时, 冷至 100℃ 以下迅速倒入, 然后慢慢升温至微沸状态, 搅拌 1 小时, 过滤, 用大量水冲洗三次, 干燥至恒重。测得载药量为 16.8%。

10 2. 吡虫啉释放测试

准确称取 1.5 g 载药粉末, 进行包膜处理后, 置于烧杯中, 加入 500 mL 水, 在 30℃ 下进行释放, 定时取样, 进行离心取上层清液, 过 0.45 μm 的滤膜, 稀释、超声 20 min, 用高效液相色谱表征。测定缓控释释放曲线, 见图 11。

实施例 13 布洛芬/壳聚糖-碳酸钙 (IBU/CS-CaCO₃) 复合物的制备及释放曲线测定

15 1. 布洛芬负载实验

准确称取 1.0 g IBU 溶于 20 mL 50℃ 去离子水中, 强烈搅拌下, 缓慢加 1 mol/L NaOH 溶液直到 IBU 完全溶解。取壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料 4.0 g 加入, 70℃ 加热搅拌, 用 10% 盐酸溶液调 pH 值至中性, 搅拌 1 h, 50℃ 烘干。测得载药量为 10.8%。

2. 布洛芬释放测试

20 准确称取 1.0 g 载药粉末于透析袋中, 加入 2 mL 水, 两端夹紧, 置于烧杯中, 加入 500 mL 水, 在 37℃ 下进行释放, 定时取样, 进行离心取上层清液, 过 0.45 μm 的滤膜, 稀释、超声 20 min, 用高效液相色谱表征。测定缓控释释放曲线, 见图 12。

实施例 14 草甘膦/壳聚糖-碳酸钙 (PMG/CS-CaCO₃) 复合物的制备及释放曲线测定

1. 草甘膦负载实验

25 准确称取 95% 草甘膦结晶粉末 3.0 g 置于单口烧瓶中, 加入 20 mL 去离子水溶解, 再称取 5.0 g 壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料, 160℃ 下烘 2 小时, 冷至 100℃ 以下迅速倒入草甘膦溶液中, 慢慢升温至微沸状态, 搅拌一小时, 冷却至室温, 对草甘膦制剂先减压尽量蒸出水至有晶体析出为止, 过滤, 用一定质量水浸洗三次, 烘干。测得载药量为 31.1%。

2. 草甘膦释放测试

30 准确称取 2.0 g 载药粉末于透析袋中, 加入 2 mL 水, 两端夹紧, 置于烧杯中, 加入 500 mL

水, 在 30℃下进行释放, 定时取样, 进行离心取上层清液, 过 0.45 μm 的滤膜, 稀释、超声 20 min, 再过 0.45 μm 的滤膜, 用高效液相色谱表征。测定缓控释曲线, 见图 13。

实施例 15 布洛芬钠/多孔碳酸钙 (IBU-Na/CaCO₃) 复合物的制备及释放曲线测定

1. 布洛芬钠负载实验

5 准确称取 0.2 g 氢氧化钠固体 (40.0, 1 eq), 加入 25 mL 水, 配成氢氧化钠溶液; 再称取 1 g 布洛芬 (IBU) (206.2, 1 eq), 倒入配好的氢氧化钠溶液, 搅拌、溶解布洛芬 (中和反应), 再加入 4.0 g 多孔碳酸钙, 慢慢升温至微沸状态, 搅拌一小时, 冷却至室温, 用一定质量水浸洗三次, 60℃烘干, 测得载药量为 16.6%。

2. 布洛芬钠释放测试

10 准确称取 1.0 g 载药粉末于透析袋中, 加入 2 mL 水, 两端夹紧, 置于烧杯中, 加入 500 mL 水, 在 37℃下进行释放, 定时取样, 进行离心取上层清液, 过 0.45 μm 的滤膜, 稀释、超声 20 min, 用高效液相色谱表征。测定缓控释释放曲线, 见图 14。测定结果证明布洛芬钠/多孔碳酸钙 (IBU-Na/CaCO₃) 复合物完全满足药典的缓控释要求。

实施例 16 阿维菌素/虾壳粉 (AVM/SSP) 的制备

15 准确称取 1.0 g 的虾壳粉在 160℃下活化 2 h, 冷至 100℃以下迅速加入到 50 mL 的圆底烧瓶中, 在圆底烧瓶中分别加入 10.0 g 10% 的阿维菌素的丙酮、氯仿、乙醇溶液, 水浴锅中回流 24 h, 冷却后过滤, 丙酮洗涤, 烘干, 测得载药量为 26.87%、2.87%、2.24%。

实施例 17 阿维菌素/壳聚糖-碳酸钙 (AVM/CS-CaCO₃) 复合物的制备

20 准确称取 1.0 g 的壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料在 160℃下活化 2 h, 冷至 100℃以下迅速加入到 50 mL 的圆底烧瓶中, 在圆底烧瓶中分别加入 10.0 g 10% 的阿维菌素的丙酮、氯仿、乙醇溶液, 水浴锅中回流 24 h, 冷却后过滤, 丙酮洗涤, 烘干后即得到载药量为 36.54%、3.58%、0.96%。

称取 1.0 g 的阿维菌素/虾壳粉 (AVM/CS-CaCO₃, 载药量为 36.54%) 于透析袋中, 两边加紧, 置于磨口的广口瓶中, 加入 100 mL 的无水乙醇, 在室温下进行释放, 定时取样, 进行
25 离心, 过 0.45 μm 的滤膜, 用高效液相色谱表征, 测定缓控释曲线, 见图 18 中的 AVM/CS-CaCO₃。

实施例 18 阿维菌素/多孔碳酸钙 (AVM/CaCO₃) 制备

准确称取 1.0 g 的多孔碳酸钙在 160℃下活化 2 h, 冷至 100℃以下迅速加入到 50 mL 的圆底烧瓶中, 在圆底烧瓶中分别加入 10.0 g 10% 的阿维菌素的丙酮、氯仿、乙醇溶液, 水浴锅中回流 24 h, 冷却后过滤, 丙酮洗涤, 烘干, 测得载药量为 44.68%、6.19%、0。
30

称取 1.0 g 的阿维菌素/虾壳粉 (AVM/CaCO₃, 载药量为 44.68%) 于透析袋中, 两边加紧, 置于磨口的广口瓶中, 加入 100 mL 的无水乙醇, 在室温下进行释放, 定时取样, 进行离心, 过 0.45 μm 的滤膜, 用高效液相色谱表征, 测定缓控释曲线, 见图 18 中的 AVM/CaCO₃。

实施例 19 阿维菌素/甲壳素-蛋白质(AVM/Ct-Pro)复合物的制备

5 准确称取 1.0 g 的甲壳素-蛋白质复合生物基材料在 160℃ 下活化 2 h, 冷至 100℃ 以下迅速加入到 50 mL 的圆底烧瓶中, 在圆底烧瓶分别中加入 10.0 g 10% 的阿维菌素的丙酮、氯仿、乙醇溶液, 水浴锅中回流 24 h, 冷却后过滤, 氯仿洗涤, 烘干, 测得载药量为 0、25.89%、0。

称取 1.0 g 的阿维菌素/虾壳粉 (AVM/Ct-Pro, 载药量为 25.9%) 于透析袋中, 两边加紧, 置于磨口的广口瓶中, 加入 100 mL 的无水乙醇, 在室温下进行释放, 定时取样, 进行离心, 10 过 0.45 μm 的滤膜, 用高效液相色谱表征, 测定缓控释曲线, 见图 18 中的 AVM/Ct-Pro。

实施例 20 不同载体、不同 pH 对 KCl 的填埋情况

准确称取 1.0 g 左右的载体 (虾壳粉 SSP、壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料 CS-CaCO₃、多孔碳酸钙 CaCO₃、甲壳素-蛋白质复合生物基材料 Ct-Pro) 加到不同 pH 下的饱和氯化钾溶液中, 升温至微沸, 保持微沸 4 h, 过滤, 烘干。从下表的填埋率可知随着 pH 的变化, 各种载体的失重也会随着波动, 在 pH 12、13 时 CS-CaCO₃、CaCO₃ 有一定的填埋率。

表 6 不同载体、不同 pH 条件下对载体填埋率的影响

样品名称	填埋率/%				
	PH 4	PH 7	PH 10	PH 12	PH 13
SSP	-11.46	3.90	-10.11	-9.47	-23.33
CS-CaCO ₃	-5.1	9.40	0.00	0.97	1.48
CaCO ₃	-6.25	0.00	-2.42	5.22	1.42
Ct-Pro	-8.51	17.30	-12.50	-13.05	-13.74

实施例 21 NPPMG (草甘膦异丙胺盐) 配比对填埋率的影响

1.0 g 活化后的载体中加入一定质量的 NPPMG (具体见下表), 升温回流 2 h, 过滤, 洗涤烘干。适当增加 NPPMG 的用量有利于提高填埋率。

表 7 草甘膦异丙胺盐的质量对载体填埋率的影响

实验条件	载体名称	不同 NPPMG 质量的填埋率/%			
		5 g	8 g	10 g	13 g

	SSP	28.94	35.42	37.3	37.7
回流 2h	CS-CaCO ₃	30.22	36.46	41.51	42.59
	CaCO ₃	32.44	41.49	43.46	42.54

实施例 22 温度、溶剂对阿维菌素的埋埋率影响

10%的阿维菌素氯仿溶液、乙醇溶液、丙酮溶液中分别加入 1.0 g 活化后的载体，室温或者回流 24 h，过滤，洗涤，烘干。SSP、CS-CaCO₃、CaCO₃ 三种载体对阿维菌素丙酮溶液中
 5 可获得较高埋埋率，而氯仿和乙醇溶液中埋埋率较低，但 Ct-Pro 载体在氯仿回流中能获得较高的埋埋率，而其他溶剂中基本不负载。可见，载体、溶剂和温度条件都会显著影响埋埋效果。

表 8 温度、溶剂对阿维菌素的埋埋率影响

载体名称	埋埋率/%				
	氯仿（常温）	氯仿（回流）	乙醇（室温）	乙醇（回流）	丙酮（回流）
SSP	-0.75	2.87	-5.98	2.24	26.87
CS-CaCO ₃	-2.28	3.58	0.96	0.36	36.54
CaCO ₃	-1.94	6.19	-2.88	-3.51	44.68
Ct-Pro	-14.75	25.89	-6.55	-4.49	-2.51

10 实施例 23 不同载体、不同溶剂对布洛芬钠的埋埋情况

10 g 10%的布洛芬丙酮溶液、乙醇溶液中分别加入 0.68 g 30%氢氧化钠（折百氢氧化钠 0.2 g）溶液，使布洛芬变成布洛芬钠溶液，加入 1.0 g 活化后的载体，升温，回流 24 h，过滤洗涤。CS-CaCO₃ 和 CaCO₃ 在丙酮溶液中可以达到一定的载体量，在乙醇溶液中效果比较差。但乙醇溶液可以使 Ct-Pro 较好负载。

表 9 不同载体、不同溶剂对布洛芬钠埋埋率的影响

载体名称	埋埋率/%	
	丙酮	乙醇
SSP	-7.31	-2.71

CS-CaCO ₃	5.58	1.09
CaCO ₃	3.36	-0.41
Ct-Pro	0.83	3.71

实施例 24 各种载体对大豆油的填充效果

1.0 g 活化后的载体中加入 10 g 的豆油，在不同的压力下加料，不同的压力下搅拌 2h，过滤、乙醇洗涤，烘干。多个载体都显示了很好的负载潜力，减压可以显著提高其负载量。

5

表 10 压力对载体埋率的影响

载体名称	压力状态	埋率(%)
SSP	常压加料，常压搅拌	-0.5
CS-CaCO ₃		4.82
SSP		5.71
CS-CaCO ₃	减压加料，常压搅拌	18.94
SSP		15.56
CS-CaCO ₃		35.95
CaCO ₃	减压加料，减压搅拌	16.51
Ct-Pro		43.55

对照例 天然植物原料竹粉、葵花籽粉作为载体负载效果不理想

1 g 活化后的载体中分别加入 10 g 41% 的草甘膦异丙胺盐、10 g 30% 的 KCl 溶液、10 g 30% 的尿素溶液、6 g 75% 的草甘膦铵盐，升温，回流 4 h，过滤、洗涤、烘干。可见，具有纳米孔道的竹纤维呈现一定的负载能力，而孔道较大的秸秆粉就不具有负载能力。

10

表 11 竹粉和葵花粉对不同样品的埋率分析

载体名称	样品名称	埋率(%)
竹粉	NPPMG	8.35
	KCl	-8.91
	尿素	-7.7
葵花籽	NPPMG	-20.95
	NPMGA	-14.14

权 利 要 求 书

1. 一种以虾蟹壳为原料借助或构筑纳米孔道开发天然药物载体的方法，根据不同的体系和具体要求选用以下（1）-（4）步骤中的任何一个步骤的固体产品或其混合物作为药物载体，通过溶液吸附负载法生产能够满足生物调控需要具有缓控释功能的药物、肥料或植物生长促进剂系列产品，载体的具体获得方法如下：

（1）将虾蟹壳原料洗净，煮沸去除可溶物，烘干，粉碎成 200 目以上的虾蟹壳粉末原料，过筛，备用，可直接作为缓控释载体材料之一；

（2）将步骤（1）制得的产品作为原料加到异丙醇~氢氧化钾~水体系中，在沸腾温度下加热碱解 2-4 小时，使甲壳素脱除乙酰基成为壳聚糖，蛋白质降解为氨基酸和小肽溶于混合溶剂中得到反应混合物，从反应混合物中过滤出固体粉末，固体粉末洗涤至中性，烘干，得到壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料，作为缓控释载体材料之一，滤液作为氨基酸及钾肥原料；

（3）将步骤（2）获得的反应混合物不经分离直接加入氯乙酸，然后加热进行壳聚糖的羧甲基化反应，反应混合物过滤，得到的滤液可作为氨基酸及钾肥原料，得到的固体混合物经过异丙醇洗涤过滤，加水溶解羧甲基壳聚糖、过滤出的副产品碳酸钙固体水洗至中性，可得到具有纳米孔道结构的多孔碳酸钙，过滤烘干，作为纳米缓控释载体材料之一，水溶液加醇可沉淀出羧甲基壳聚糖固体产品；

（4）直接将虾蟹壳原料或步骤（1）的虾蟹壳粉末原料用酸溶液处理，溶解除去碳酸钙，过滤，洗涤至中性，烘干后用粉碎机磨碎过筛，得到甲壳素-蛋白质复合生物基材料，作为生物基缓控释载体材料之一。

2. 根据权利要求 1 所述方法，步骤（2）中，虾蟹壳粉末原料在异丙醇~氢氧化钾~水体系中的搅拌反应温度为 50~90℃，反应时间 1~20 小时，或以沸腾温度下搅拌 2.5-3.5 小时；步骤（3）中，羧甲基化反应温度为 50~70℃，反应时间 0.5~10 小时。

3. 根据权利要求 1 所述方法，步骤（2）中，异丙醇与虾蟹壳粉末原料的质量比为 1~5:1，水与虾蟹壳粉末原料的质量比为 0.1~0.5:1，氢氧化钾与虾蟹壳粉末原料的质量比为 7~8:15，步骤（3）中，氯乙酸与壳聚糖-碳酸钙复合生物基材料的质量比 1:5~7，氯乙酸可连续或分多次加入。

4. 根据权利要求 1 所述方法，步骤（2）中，将过滤分离得到的蛋白质水解液回收的异丙醇溶剂循环使用，浓缩得到的蛋白质水解液作为液体钾肥原料。

5. 根据权利要求 1 所述方法，其特征在于：所述步骤（4）中的酸溶液为盐酸、柠檬酸或谷氨酸，反应温度为 30~60℃，反应时间为 1~10 小时，反应以 pH 不变化且小于 4 为终点。

6. 根据权利要求 1 所述方法, 步骤 (1) 至步骤 (4) 得到的各种载体材料具有纳米孔道结构, 比表面积为 $2\sim 100\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, 优选的, 步骤 (2)、(3) 和 (4) 得到的载体比表面积为 $40\sim 50\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, 用常规吸附法吸附后测得载体具有 10 重量%~50 重量%范围的负载量, 基于载体的重量计。

5 7. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于溶液吸附负载法的步骤为: 按步骤 (1)~(4) 分别得到粉末样品载体材料, 然后烘干除去水分, 迅速投入药液, 减压吸附以提高载药量减少孔道中空气和水分残留, 浸没在过量饱和或过饱和的待吸附物质的水溶液或有机溶液或混合溶液进行充分吸附, 必要时可升温至微沸状态, 室温或回流状态下搅拌 0.5~24 小时, 尽可能排除纳米孔道中的空气和溶剂, 过滤和用去离子水或相应溶剂冲洗, 减压干燥至恒重, 可
10 得到缓控释产品颗粒, 具体条件可以根据药物特性, 进行加热或减压吸附或选择合适溶剂优化确定。

8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于还包括将步骤 (1) 至步骤 (4) 所得到的载体材料在 160°C 下烘干 3 ± 0.5 小时, 所述载体材料的比表面积为 $2\sim 100\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, 优选的, 步骤 (2)、(3) 和 (4) 得到的载体比表面积为 $40\sim 50\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 。

15 9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的方法制备的载体材料用于吸附医药、农药、肥料、消毒剂、保健品、保鲜剂、香精香料、饲料及食品添加剂中的一种或多种成分的用途, 其特征在于将权利要求 1-8 任一项的步骤 (1) 至步骤 (4) 所得到的缓控释载体材料吸附所述一种或多种成分。

10. 根据权利要求 9 所述的用途, 其特征在于所述成分选自药物, 保健品、营养成分,
20 优选的, 所述成分选自中西药、营养成分、维生素、农药、消毒剂、保鲜剂、香精香料中的一种或多种, 优选的, 成分为草甘膦异丙胺盐、布洛芬钠、吡虫啉、阿维菌素、氯化钾、氨基酸、植物生长促进剂。

11. 根据权利要求 1 所述方法, 缓控释载体也可以是具有纳米孔道的竹纤维等其它具有纳米孔道的生物质材料。

25 12. 一种以虾蟹壳为原料制备药物载体的方法, 所述方法采用下列步骤 (1) - (4) 之一:
(1) 将虾蟹壳原料于水中煮沸, 去除可溶物, 获取固体物并烘干, 粉碎成 200 目以上的虾蟹壳粉末原料, 直接作为药物载体, 特别是药物缓控释载体材料;

(2) 将步骤 (1) 制得的虾蟹壳粉末原料于异丙醇~氢氧化钾~水体系中加热沸腾温度, 从反应混合物中过滤出固体粉末, 固体粉末洗涤至洗涤液为中性, 烘干, 得到药物载体材料,
30 特别是药物缓控释载体材料;

(3) 将步骤 (2) 获得的反应混合物与氯乙酸混合, 然后加热反应, 过滤混合物, 得到的

固体混合物用异丙醇洗涤，随后加水混合，过滤出碳酸钙固体，用水洗涤至洗涤液呈中性，得到具有纳米孔道结构的多孔碳酸钙，过滤烘干，作为药物载体材料，特别是纳米缓控释载体材料；

- 5 (4) 将虾蟹壳原料或步骤(1)的虾蟹壳粉末原料用酸溶液处理，溶解除去碳酸钙，过滤，洗涤至洗涤液呈中性，烘干后用粉碎机磨碎过筛，得到甲壳素-蛋白质复合生物基材料，作为生物基药物载体材料，特别是生物基缓控释载体材料。

13. 一种药物载体，根据权利要求 12 的方法中的步骤(1)、步骤(2)、步骤(3)或步骤(4)制备而得。

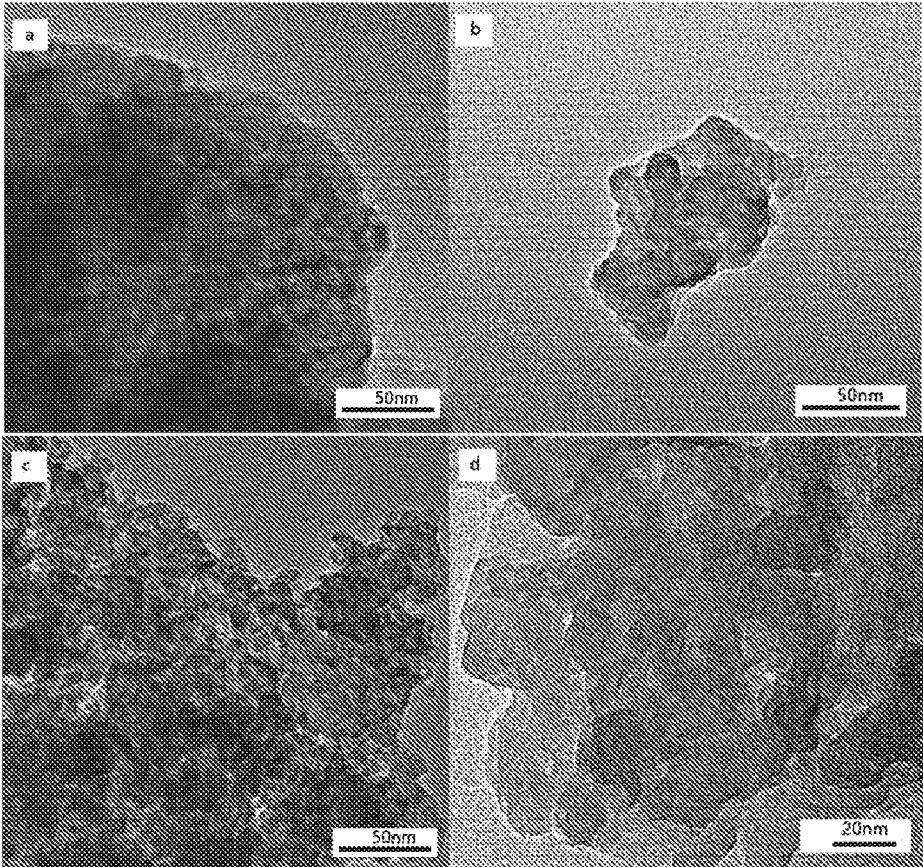


图 1

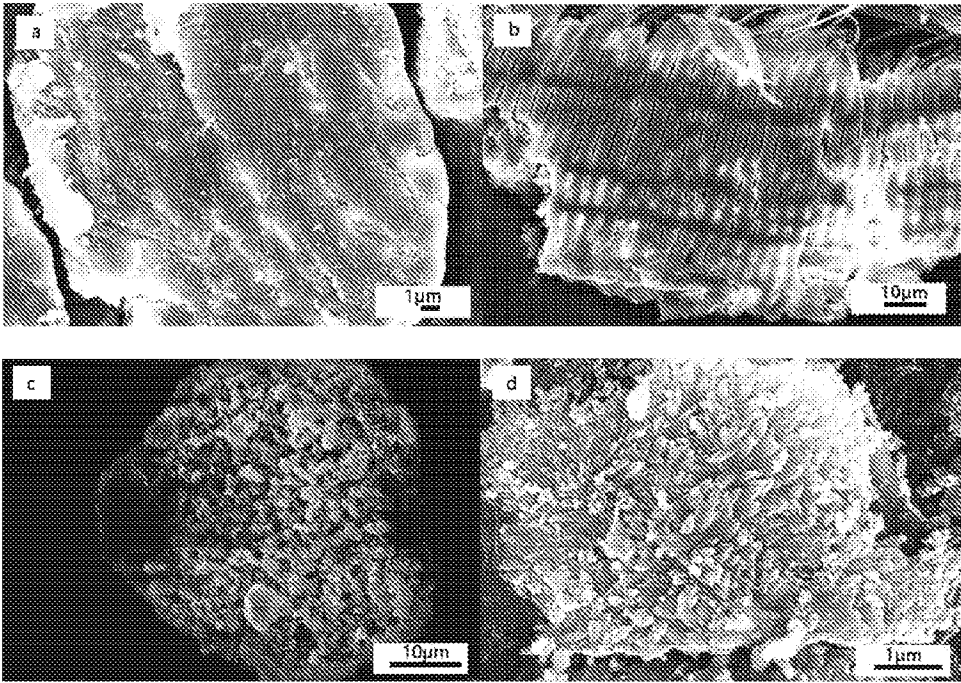


图 2

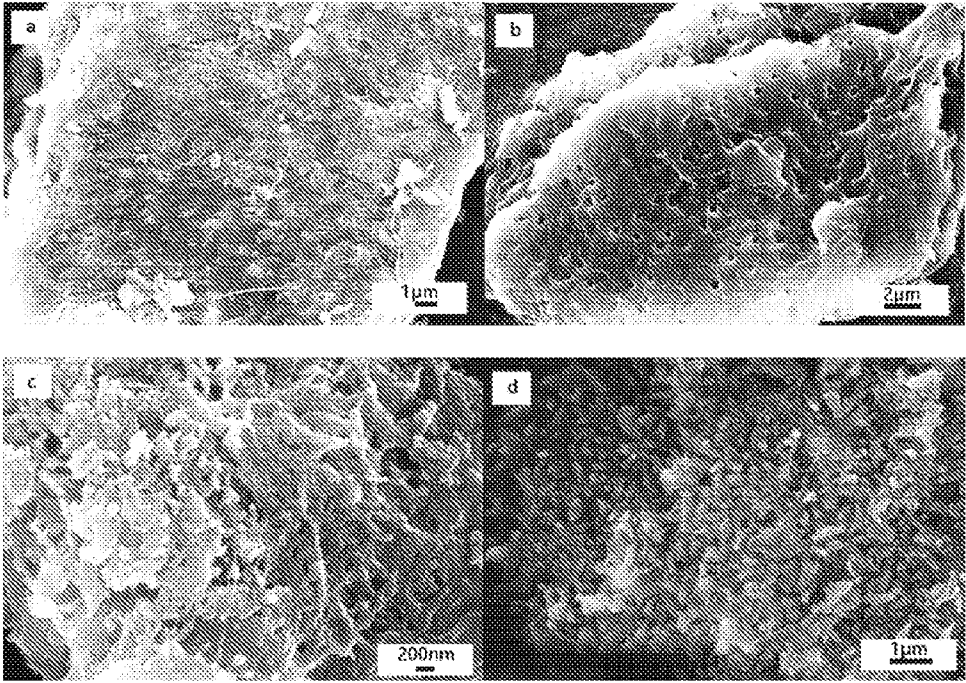


图 3

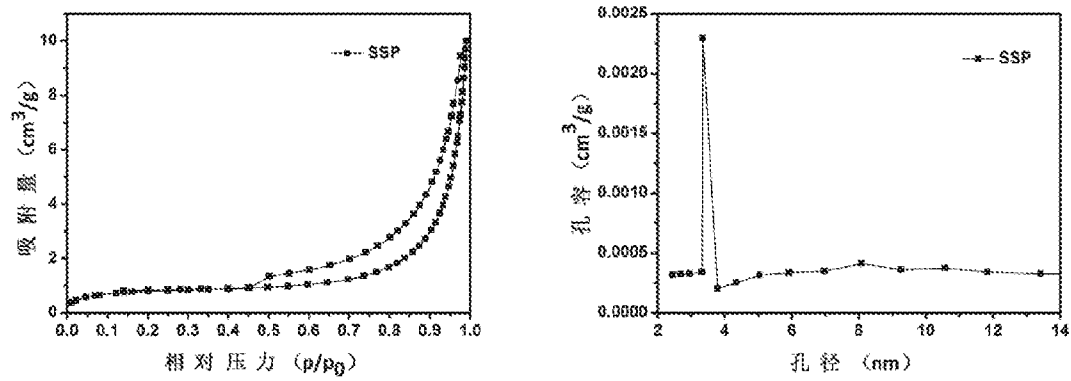


图 4

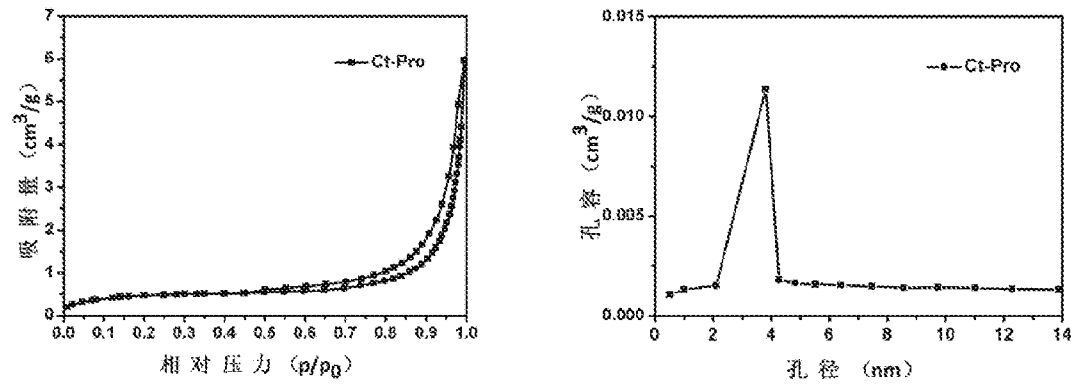


图 5

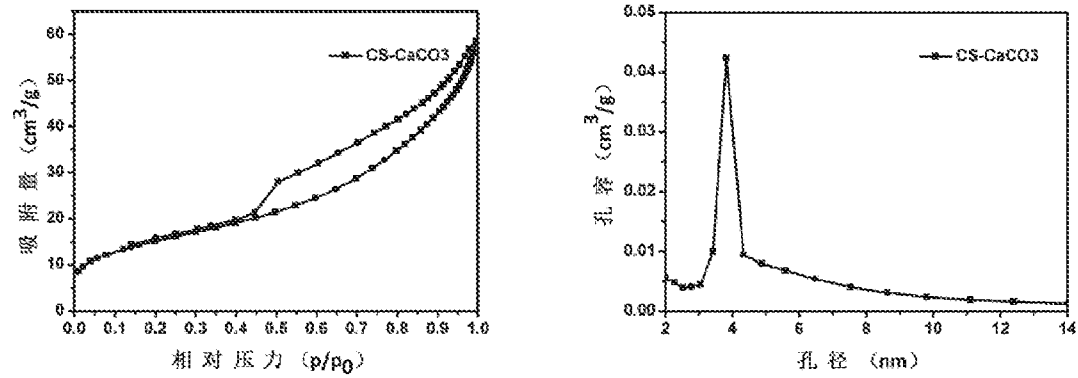


图 6

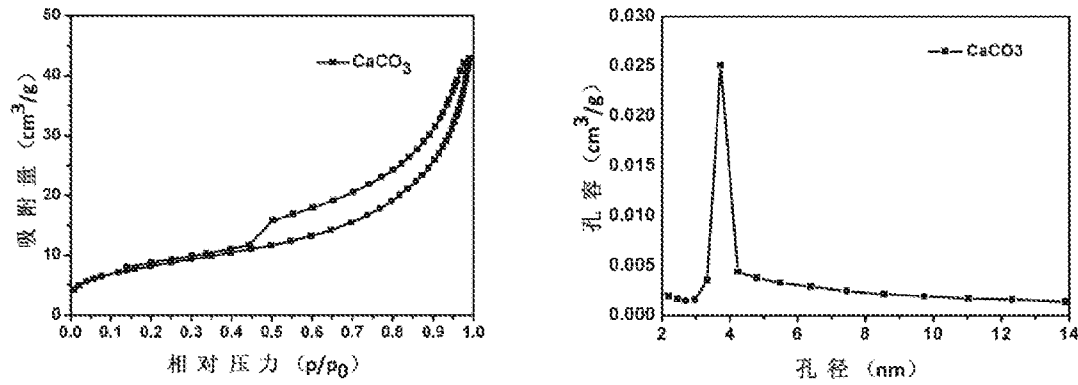


图 7

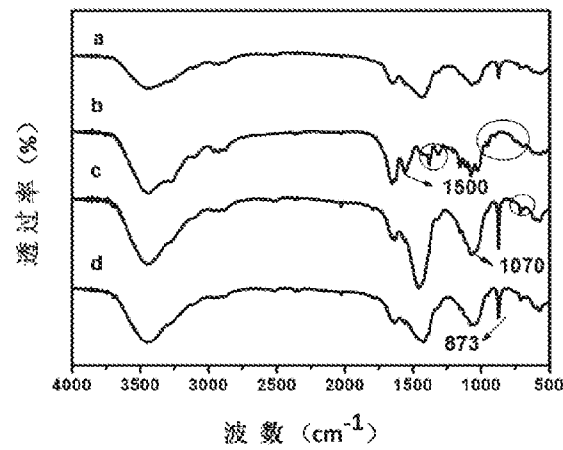


图 8

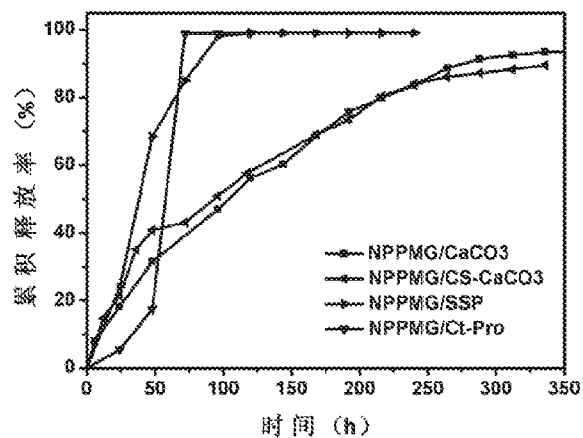


图 9

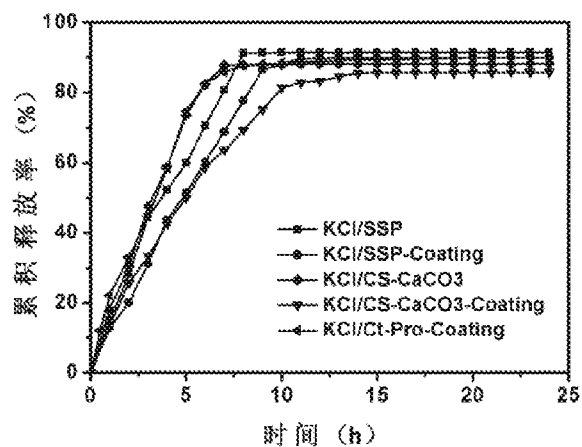


图 10

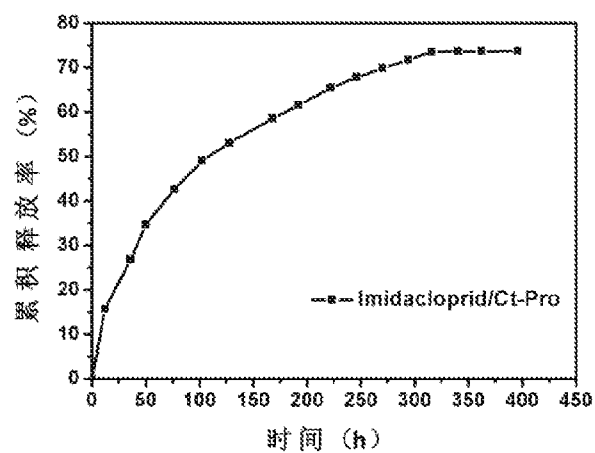


图 11

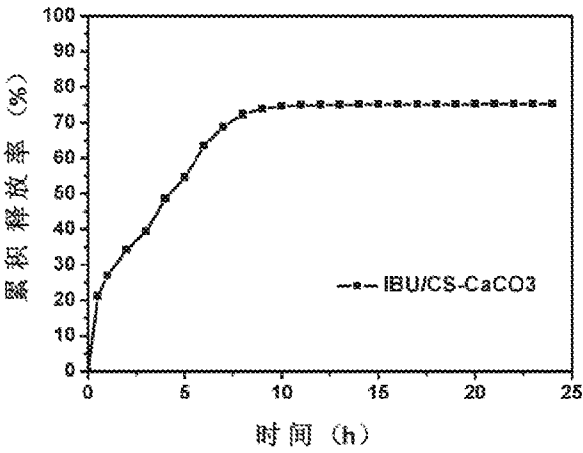


图 12

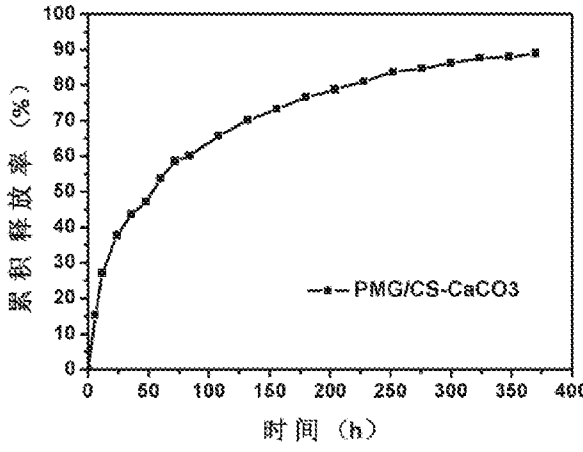


图 13

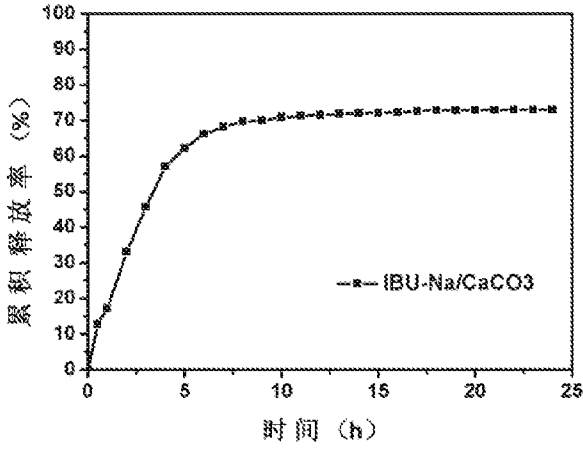


图 14

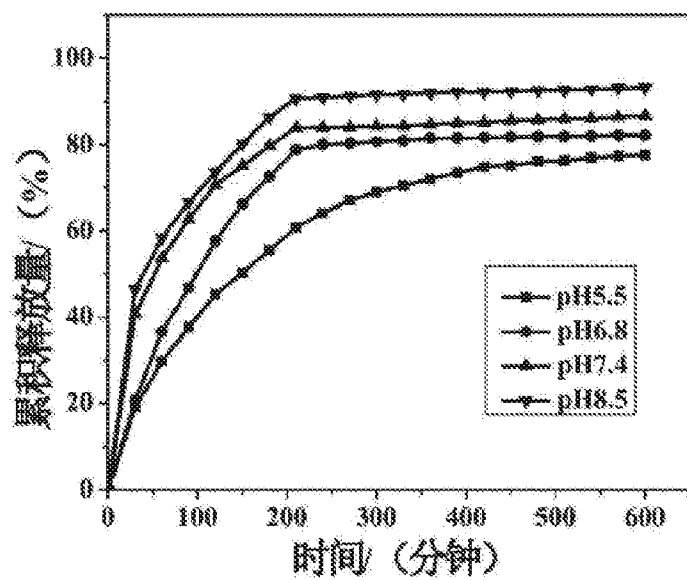


图 15

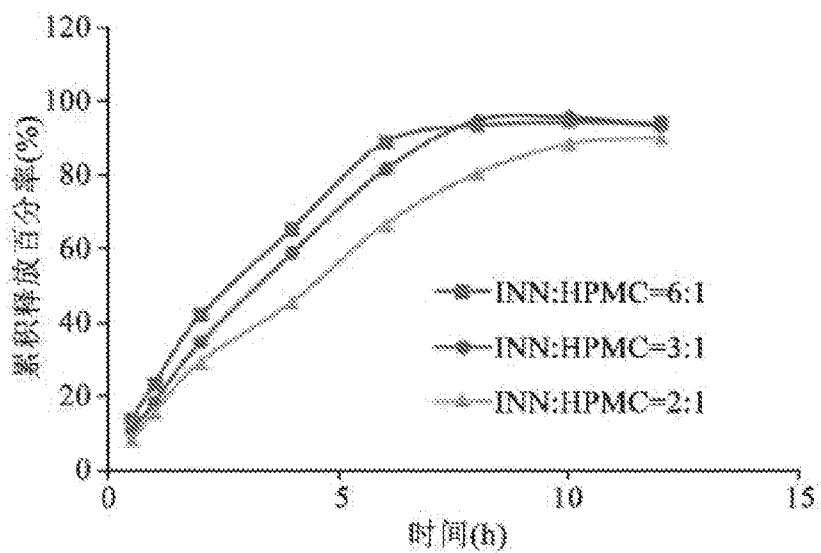


图 16

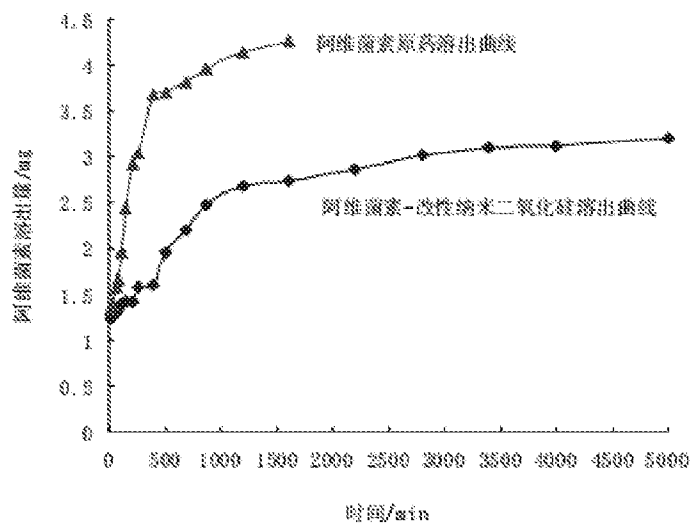


图 17

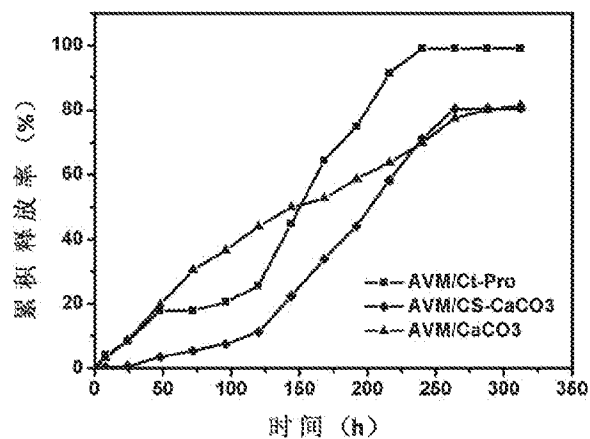


图 18

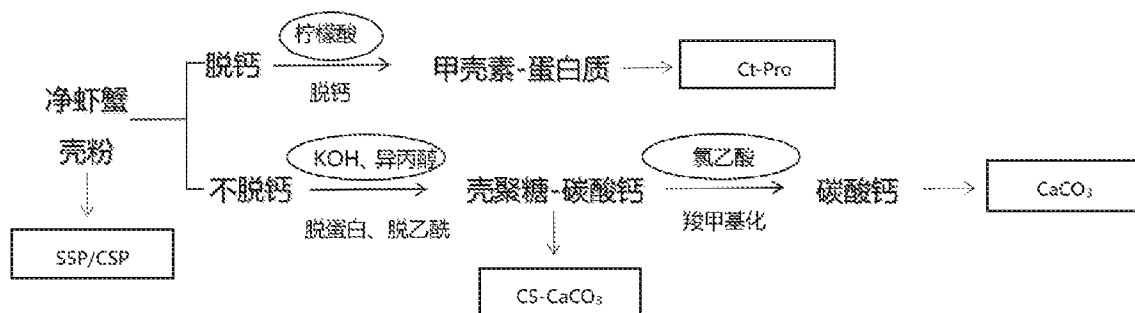


图 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/091135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08B 37/08(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)

C08B

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)

数据库: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE, VEN; 关键词: 厦门大学, 载体, 虾壳, 蟹壳, 壳聚糖, 甲壳素, 缓释, 异丙醇, 氯乙酸, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 煮沸, chitosan, shell, shrimp, crab, isopropanol, hydroxide, sodium, potassium, chitin, carrier, chloroacetic acid, sustain+, boiled

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 104788584 A (THE THIRD INSTITUTE OF OCEANOGRAPHY, SOA; XIAMEN UNIVERSITY) 22 July 2015 (2015-07-22) claims 1-7, description, paragraphs [0010]-[0017], embodiments 1-4	1-10, 12-13
Y	CN 108559765 A (NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 21 September 2018 (2018-09-21) claim 2	1-10, 12-13
Y	CN 106832057 A (INSTITUTE OF PROCESS ENGINEERING, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 13 June 2017 (2017-06-13) embodiments 1-3	1-10, 12-13
Y	CN 104126807 A (NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 05 November 2014 (2014-11-05) claim 2	1-10, 12-13
Y	CN 106367847 A (NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 01 February 2017 (2017-02-01) claim 1	1-10, 12-13



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

04 December 2019

Date of mailing of the international search report

08 January 2020

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

International application No.

PCT/CN2019/091135

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	洪燕平 (HONG, Yanping). "壳聚糖及羧甲基壳聚糖生产新工艺研究 (New production technology of chitosan and carboxymethyl chitosan)" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 (Chinese Master's Theses Full-Text Database), No. 8, 15 August 2014 (2014-08-15), abstract, page 18, "2.2 experimental methods", pages 24-28, "2.4 experimental results and discussion"	1-10, 12-13
X	CN 103263890 A (CHINA JILIANG UNIVERSITY) 28 August 2013 (2013-08-28) description, paragraphs [0002]-[0003]	11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/091135

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	104788584	A	22 July 2015	None	
CN	108559765	A	21 September 2018	None	
CN	106832057	A	13 June 2017	None	
CN	104126807	A	05 November 2014	CN 104126807 B	13 January 2016
CN	106367847	A	01 February 2017	CN 106367847 B	01 March 2019
CN	103263890	A	28 August 2013	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/091135

A. 主题的分类

C08B 37/08 (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)

C08B

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))

数据库: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE, VEN; 关键词: 厦门大学, 载体, 虾壳, 蟹壳, 壳聚糖, 甲壳素, 缓释, 异丙醇, 氯乙酸, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 煮沸, chitosan, shell, shrimp, crab, isopropanol, hydroxide, sodium, potassium, chitin, carrier, chloroacetic acid, sustain+, boiled

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
Y	CN 104788584 A (厦门大学 国家海洋局第三海洋研究所) 2015年 7月 22日 (2015 - 07 - 22) 权利要求1-7, 说明书第[0010]-[0017]段, 实施例1-4	1-10, 12-13
Y	CN 108559765 A (南京工业大学) 2018年 9月 21日 (2018 - 09 - 21) 权利要求2	1-10, 12-13
Y	CN 106832057 A (中国科学院过程工程研究所) 2017年 6月 13日 (2017 - 06 - 13) 实施例1-3	1-10, 12-13
Y	CN 104126807 A (南京工业大学) 2014年 11月 5日 (2014 - 11 - 05) 权利要求2	1-10, 12-13
Y	CN 106367847 A (南京工业大学) 2017年 2月 1日 (2017 - 02 - 01) 权利要求1	1-10, 12-13
Y	洪燕平. “壳聚糖及羧甲基壳聚糖生产新工艺研究” 《中国优秀硕士学位论文全文数据库》, 第8期, 2014年 8月 15日 (2014 - 08 - 15), 摘要, 第18页, “2.2实验方法”, 第24-28页, “2.4试验结果与讨论”	1-10, 12-13
X	CN 103263890 A (中国计量学院) 2013年 8月 28日 (2013 - 08 - 28) 说明书第[0002]-[0003]段	11

☐ 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

2019年 12月 4日

国际检索报告邮寄日期

2020年 1月 8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

受权官员

韦轶

电话号码 62412193

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/091135

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	104788584	A	2015年 7月 22日	无	
CN	108559765	A	2018年 9月 21日	无	
CN	106832057	A	2017年 6月 13日	无	
CN	104126807	A	2014年 11月 5日	CN 104126807	B 2016年 1月 13日
CN	106367847	A	2017年 2月 1日	CN 106367847	B 2019年 3月 1日
CN	103263890	A	2013年 8月 28日	无	