(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 6 月 11 日 (11.06.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/114166 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/51 (2006.01) *A61P 17/12* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01) *A61P 31/10* (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01) *A61P 33/02* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/115216

(22) 国际申请日: 2019 年 11 月 4 日 (04.11.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811474701.3 2018年12月4日 (04.12.2018) CN

(71) 申请人: 广州凯普医药科技有限公司 (GUANGZHOU HYBRIBIO MEDICINE TECHNOLOGY LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市黄埔区九龙镇中新知识城凤凰三横路71号2号试剂车间四楼, Guangdong 510700 (CN)。

广州凯普生物科技有限公司 (GUANGZHOU HYBRIBIO BIOTECH LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州中新广州知识城凤凰三横路71号, Guangdong 510700 (CN)。

(72) 发明人: 谢龙旭 (XIE, Longxu); 中国广东省广州黄埔区九龙镇中新知识城凤凰三横路71号2号试剂车间四楼, Guangdong 510700 (CN)。 李相玲 (LI, Xiangling); 中国广东省广州市黄埔区九龙镇中新知识城凤凰三横路71号2号试剂车间四楼, Guangdong 510700 (CN)。 袁曼莉 (YUAN, Manli); 中国广东省广州市黄埔区九龙镇中新知识城凤凰三横路71号2号试剂车间四楼, Guangdong 510700 (CN)。 王婷 (WANG, Ting); 中国广东省广州市黄埔区九龙镇中新知识城凤凰三横路71号2号试剂车间四楼, Guangdong 510700 (CN)。 王建瑜 (WANG, Jianyu); 中国广东省广州市黄埔区九龙镇中新知识城凤凰三横路71号2号试剂车间四楼, Guangdong 510700 (CN)。

(74) 代理人: 广州粤高专利商标代理有限公司 (YOGO PATENT & TRADE MARK AGENCY

(54) **Title:** CHLOROQUINE GEL AND PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREFOR

(54) 发明名称: 一种氯喹凝胶及其制备方法和应用

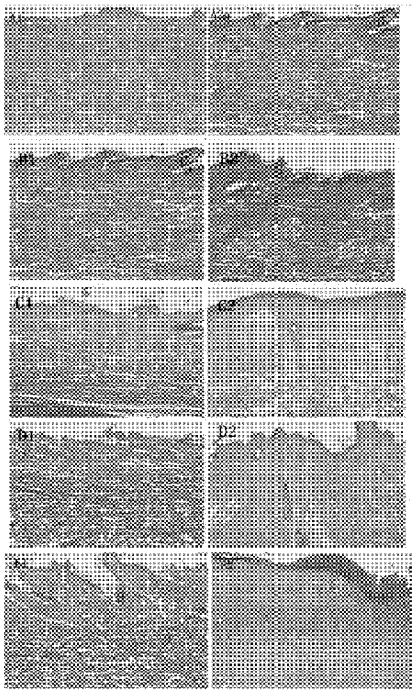

图 7

(57) **Abstract:** A chloroquine gel and preparation method and application therefor. Chloroquine nano-microspheres contain water-soluble nano-microsphere carriers and chloroquine or chloroquine derivatives, and the mass ratio of the chloroquine or chloroquine derivatives to the water-soluble nano-microsphere carriers does not exceed 1:3.

(57) 摘要: 一种氯喹凝胶及其制备方法和应用。该氯喹纳米微球，含有水溶性纳米微球载体、以及氯喹或氯喹衍生物，氯喹或氯喹衍生物与水溶性纳米微球载体的质量比不超过1：3。

WO 2020/114166 A1

[见续页]

LIMITED COMPANY); 中国广东省广州市天河区体育西路191号中石化大厦B塔4416室, Guangdong 510620 (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))。

一种氯喹凝胶及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于生物医药技术领域，更具体地，涉及一种适用于治疗外生殖器感染及其他皮肤疣的氯喹凝胶及其制备方法和应用。

背景技术

生殖感染也叫性传播疾病，是以性接触为主要传播方式的一组疾病。国际上将 20 多种通过性行为或类似性行为引起的感染性疾病列入生殖感染范畴。 20 世纪 80 年代以来，流动人口日益增多，性观念的改变，不安全性行为增加。我国生殖道感染和性传播感染不断增加，已从沿海蔓延到内陆，从城市向农村发展，形势相当严峻。据统计，我国现今约有 40 万艾滋病患者，HIV 感染约为千分之一，每天约有数百人受到感染，且性传播比重大以及从高危人群向普通人群传播的特点。据统计，近几年我国两性外生殖器感染的发病人数仍逐年增多，不少地区的发病率在传染病的顺序中名列第二、三位，已婚妇女下生殖道感染发病率高达 50%、70%的妇女一生中，至少患过一次外阴阴道念珠菌病，其中 5%～10%的妇女患有复发性阴道念珠菌病，90%的女性感染过人乳头瘤状病毒。两性外生殖器感染的发病率增长如此迅速，不易控制已成为对世界危害严重的社会及公共卫生问题，因而有效防治两性外生殖器感染已成为当前一项十分严峻而迫切的任务。

现代医学对于外生殖器感染主要针对病原体进行治疗。在预防及其治疗方面，因引起生殖道感染的病原微生物种类很多，加之病原体的变异与耐药问题，给选用抗生素药物来预防生殖道感染带来了极大的难度。目前在临床实践中，外生殖器感染的治疗多数是基于抗生素或者基于消毒剂给药。然而消毒剂因对局部黏膜刺激性破坏了阴道内环境而导致使用受到限制，且通常只适用于局部治疗。对于细菌性生殖器感染，抗生素治疗法往往带来抗药性和副作用。因此，研制具有抗菌、抗病毒双重作用的新型、高效的外用药物对有效防治外生殖器感染具有重要意义。

一直以来氯喹是作为一种预防和治疗疟原虫感染的药物使用，也常常用于基因转染实验中，以提高转染效率。体外研究发现，高浓度氯喹在体外具有抑制和

杀灭隐球菌的作用，而且氯喹对隐球菌两种变种的作用没有差别；同时氯喹可以增强两性霉素 B 的抗隐球菌能力，与两性霉素 B 具有协同抗菌作用。目前，许多研究都集中在氯喹抗 HIV 的活性上。已有研究表明氯喹的广谱抗 HIV 活性，氯喹不仅针对 HIV-1 进化的实验室菌株 B，而且对 HIV-1 进化 A、B、C、D、E 的初级分离株也很有效果。氯喹的抗 HIV 作用的主要机制似乎是抑制 gp120 病毒包膜蛋白的糖基化，导致新产生的病毒粒子具有严重降低的感染性。同时，研究认为氯喹是一种氨基奎宁类膜穿透剂，能嵌入到双链 DNA 并通过退绕改变 DNA 的双螺旋形式。细菌学研究认为氯喹可作为一类嵌入剂如吖啶橙和溴乙啶等能选择性的抑制小质粒 DNA 的共价键，通过改变 DNA 超螺旋密度，进而改变超螺旋的闭合，达到抑制细菌及病毒感染细胞的增殖。而引起宫颈癌的人乳头瘤状病毒（HPV）的 DNA 就是这样的一个质粒，是超螺旋组装的复合物 DNA，进行 DNA 复制和 RNA 转录。反过来，氯喹已经被证明能够通过改变质粒 DNA 的超螺旋密度，抑制质粒 DNA 和干扰 DNA 聚合酶的活性。由于其弱碱性，氯喹已被证实能够导致线粒体功能障碍，如积累核内体/溶酶体、改变 pH 值和可能引发凋亡。此外，氯喹已被证实能重新激活灭活的 p53（HPV 降解/灭活 P53），连接到黑色素（黑色素的产生同 HPV 的复制在皮肤的同一层：表皮的基底层）和防止铁离子的释放（铁催化剂/HPV 在复制时的能源依赖）。铁是 DNA 复制所必需的，铁在氧的运输和储存也起电子催化剂的作用。然而，铁也是病原体存活和病毒复制至关重要的物质。对于铁粒子的抑制也是氯喹杀灭病毒和病毒感染细胞的重要机制。

目前氯喹并没有外用药物，尤其是没有刺激性小，疗效更广泛的外用制剂。在临床应用中，氯喹主要是用于治疗疟疾急性发作，控制疟疾症状。还可用于治疗肝阿米巴病、华支睾吸虫病、肺吸虫病、结缔组织病等。另可用于治疗光敏性疾患，如日晒红斑症。片剂和注射剂治疗疟疾，用药量大，疗程长，对胃肠道和皮肤可能会有较重的副反应，另外氯喹对皮肤具有一定的刺激性，可致皮肤损伤及多种类型皮疹。因此如何通过改变剂型来减少氯喹的刺激性，减少副作用，提高氯喹的应用价值成了目前的主要问题。

药物微球是指药物分散或被吸附在高分子聚合物基质中而形成的微小球状实体。微球制剂具有长效缓释或靶向作用，可以大大提升患者用药的方便性、依从性，在临床上已突显优势，是一种极具潜力的剂型。此外，微球制剂产品附加

值较大，市场前景广阔，近年来已成为药物研发的热点。

发明内容

本发明的目的在于克服上述现有技术的不足，提供一种氯喹纳米微球，通过选用天然高分子化合物为微球载体，制备过程简单，产品副作用小，充分发挥了氯喹与微球载体的协同增效作用，具有显著的消炎、抗菌、抗病毒的作用，减少氯喹对皮肤的刺激，促进伤口的愈合，又可以控制药物的释放速度，克服了现有微球载体抗菌作用弱和氯喹刺激性大的缺陷。

本发明的另一目的是提供上述适用于外生殖器和其他皮肤疣的氯喹纳米微球的制备方法。

本发明的再一目的是提供上述氯喹纳米微球的新用途。

本发明的又一目的是提供一种用于预防和治疗外生殖器感染和/或其他皮肤疣的产品

本发明的上述目的通过如下技术方案予以实现：

一种氯喹纳米微球，含有水溶性纳米微球载体、以及氯喹或氯喹衍生物。

本发明人意外发现，将水溶性纳米微球载体与氯喹或氯喹衍生物联合制备成纳米微球，其作用时间较长，具有粘膜粘附性、局部滞留性以及自身降解性，且减少氯喹的刺激性，对外生殖器无刺激性，同时克服了现有外生殖器感染治疗方法中副作用较大，使用不方便的缺陷，可以有效解决氯喹的副作用和抗药性；本发明的纳米微球能有效预防或治疗外生殖器感染和其他皮肤疣性疾病，如阴道炎、扁平疣等，甚至产生了显著的协同增效的效果；不仅拓宽氯喹的用途，拓宽其应用范围，而且可以减轻现有抗菌药物滥用而导致产生耐药的现象。

本发明还涉及上述氯喹纳米微球的制备方法，包括以下步骤：

S1. 将所述水溶性纳米微球载体溶解后，加入氯喹或氯喹衍生物，混合搅拌均匀作为水相，其中氯喹或氯喹衍生物与水溶性纳米微球载体的质量比不超过1/3；

S2. 向油相基质中加入乳化剂，作为油相；将水相加到油相中，水相和油相的体积比为 1：1～6；于 10000～20000 r/min 乳化 10～30 min，得到纳米微球乳液；

S3. 向纳米微球乳液中加入沉淀剂，混合均匀后，静止 2～8 min 后脱水，高速离心清洗，干燥，即可得到所述氯喹纳米微球。

优选地，所述氯喹或氯喹衍生物与水溶性纳米微球载体的质量比为 1：3～1：5。

更优选地，所述氯喹或氯喹衍生物与水溶性纳米微球载体的质量比为 1：3。

优选地，所述氯喹衍生物选自羟基氯喹、磷酸氯喹或硫酸氯喹中的一种或几种。

优选地，所述氯喹或氯喹衍生物的负载率 3.0%～21.6%。

更优选地，所述氯喹或氯喹衍生物的负载率 12.5%。

优选地，所述水溶性纳米微球载体选自水溶性壳聚糖、水溶性卡拉胶或水溶性淀粉中的一种或几种。

优选地，所述水溶性纳米微球载体为水溶性壳聚糖。

更优选地，所述水溶性壳聚糖的脱乙酰度为 80%～95%，其粘均分子量为 3000～5000。

优选地，步骤 S2 所述水相和油相的体积比为 1：3。

优选地，步骤 S3 所述高速离心的条件为 1500～2000 r/min 离心 5～10 min。

更优选地，步骤 S3 所述高速离心的条件为 1500 r/min 离心 10 min。

优选地，步骤 S3 中，向纳米微球乳液中以每秒 1～5 滴的速度加入沉淀剂。

优选地，所述乳化剂和沉淀剂的体积比为 1～1.5：30～50。

更优选地，所述乳化剂和沉淀剂的体积比为 1：50。

优选地，所述油相基质为植物油；所述沉淀剂为碱性有机相。

更优选地，所述碱性有机相为氢氧化钠-正丙醇混合溶液。

更优选地，所述碱性有机相的 pH 值为 8.5～10.0。

更进一步优选地，所述碱性有机相的 pH 值为 9.0。

优选地，所述植物油选自玉米油、橄榄油、花生油、大豆油、菜籽油等植物油中的一种或多种。

优选地，所述乳化剂选自吐温-20、吐温-80、Span 80 中的一种或多种。

上述氯喹纳米微球在制备抗菌和/或抗病毒产品中的应用，及其在制备预防和治疗外生殖器感染和/或其他皮肤疣的产品中的应用，也在本发明的保护范围之内。

含有上述的氯喹纳米微球的产品能明显降低氯喹皮肤刺激性，促进伤口愈合，起到缓释的效果，同时提高其生物活性，适用于治疗外生殖器感染和其他皮

肤疣体。

优选地，所述外生殖器感染包含病毒性阴道炎、尖锐湿疣、细菌性阴道病、真菌感染性阴道炎或滴虫性阴道炎。

优选地，所述其他皮肤疣包含扁平疣、非生殖器部位由 HPV 感染引起的疣体。

所述氯喹纳米微球对病毒性阴道炎、尖锐湿疣、细菌性阴道病、真菌感染性阴道炎或滴虫性阴道炎等外生殖器感染，以及扁平疣、非生殖器部位由 HPV 感染引起的疣体等其他皮肤疣均有良好的疗效。

本发明还提供了一种用于预防和治疗外生殖器感染和/或其他皮肤疣的产品，包含氯喹或氯喹衍生物，此外还包含水溶性壳聚糖、水溶性卡拉胶或水溶性淀粉中一种或几种。

优选地，氯喹或氯喹衍生物与水溶性壳聚糖、水溶性卡拉胶或水溶性淀粉的质量比不超过 1/3。

更优选地，所述氯喹或氯喹衍生物与水溶性壳聚糖、水溶性卡拉胶或水溶性淀粉的质量比为 1：3～1：5。

更进一步优选地，所述氯喹或氯喹衍生物与水溶性壳聚糖、水溶性卡拉胶或水溶性淀粉的质量比为 1：3。

进一步地，在本发明较佳的实施例中，所述用于预防和治疗外生殖器感染和/或其他皮肤疣的产品，含有上述氯喹纳米微球。

更优选地，所述氯喹纳米微球占产品总重量的 1%～6%。

进一步地，在本发明较佳的实施例中，所述产品是凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、泡腾片、阴道片、胶囊剂、膜剂或栓剂。

本发明所述产品可加工制成半固体制剂如凝胶剂、乳膏剂等，或者固体制剂如片剂、泡腾片等；本发明所述产品能明显改善氯喹本身的苦味，皮肤刺激性，促进伤口愈合，起到缓释的效果，同时提高其生物活性。

更进一步地，在本发明较佳的实施例中，所述产品为凝胶剂。

与现有技术相比，本发明的有益效果是：

（1）本发明应用水溶性纳米微球载体结合氯喹，制备出同时具有杀菌抗病毒的外用制剂，发挥了显著的协同增效的效果，对多种细菌、病毒均有一定的清洗、杀灭作用，对男性及女性外生殖器均具有清洁护理的作用，减轻外生殖器的

炎症反应，且能很好地改善氯喹引起的皮肤刺激性，对阴道粘膜、阴茎无刺激，具有粘膜粘附性、局部滞留性以及自身降解性，不仅能预防细菌病毒感染，亦能促进微伤口的愈合，可以用于外生殖器感染和疣体的有效治疗，尤其是性生活前后的外生殖器的卫生护理，效果显著并有清凉舒适的作用。

（2）本发明主要以水溶性纳米微球载体结合增效剂氯喹为主要成分，处方稳定，药物以微球的形式存在，可延长药物在治疗部位的滞留时间，使其作用时间较长，提高药物的生物利用度和治疗效果，其制备方法简便、易于合成，且无毒副作用，安全性好，可适应新药的产业化应用，为抗菌、抗病毒活性药物的开发和应用提供了新的方向。

附图说明

图 1 为氯喹壳聚糖纳米微球。

图 2 为高效液相检测氯喹的标准曲线。

图 3 为高效液相检测氯喹壳聚糖微球的氯喹含量。

图 4 为氯喹壳聚糖纳米微球与氯喹微球的释药情况。

图 5 为光滑玻璃平面观察不同比例凝胶产品（从 1 到 4 号凝胶产品，磷酸氯喹：壳聚糖的质量比分别为 1：5、1：3、1：1、1：0.5，其中 5 号为纯壳聚糖的凝胶产品）。

图 6 为不同比例凝胶产品 1 min 内在光滑玻璃平面流动情况（从 1 到 4 号凝胶产品，磷酸氯喹：壳聚糖的质量比分别为 1：5、1：3、1：1、1：0.5，其中 5 号为纯壳聚糖的凝胶产品）。

图 7 为破损皮肤刺激性试验的 H-E 染色结果；其中，A 组：对照组，空白凝胶基质，图 A1 为（受试物侧）、图 A2 为（阴性对照侧）；B 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 1，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：3，图 B1 为（受试物侧）、图 B2 为（阴性对照侧）；C 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 2，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：5，图 C1（受试物侧）、图 C2 为（阴性对照侧）；D 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 3，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：0.5，图 D1（受试物侧）、图 D2（阴性对照侧）；E 组：磷酸氯喹凝胶组，图 E1 为（受试物侧）、图 E2 为（阴性对照侧）。

图 8 为疱疹病毒阴道炎动物试验的 H-E 染色结果；其中，图 A 为空白对照组；图 B 为模型对照组；图 C 为：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 1，磷酸氯喹和壳

聚糖的质量比为 1：3；图 D 为：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 2，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：0.5；图 E 为：磷酸氯喹凝胶组。

图 9 为 HPV 尖锐湿疣动物实验的 H-E 染色结果；其中，图 A 为模型对照组；图 B 为：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 1，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：3；图 C 为：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 2，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：0.5；图 D 为：磷酸氯喹凝胶组。

具体实施方式

下面结合具体实施方式对本发明作进一步的说明，但实施例并不对本发明做任何形式的限定。在不背离本发明精神和实质的情况下，对本发明方法、步骤或条件所作的简单修改或替换，均属于本发明的范围；若未特别指明，实施例中所用的技术手段为本领域技术人员所熟知的常规手段。

除非特别说明，以下实施例所用试剂和材料均为市购。

实施例 1　氯喹壳聚糖纳米微球的制备

1、制备方法

S1. 称取水溶性壳聚糖 3 g 加入 100 mL 水中溶解后，加入磷酸氯喹 1.0 g，混合搅拌均匀作为水相；其中水溶性壳聚糖的脱乙酰度为 80%，其粘均分子量为 5000；

S2. 量取 300 mL 玉米油作为油相基质，向油相基质中加入 1 mL 乳化剂吐温-20，作为油相；将水相加到油相中，水相和油相的体积比为 1：3，于 15000 r/min 乳化 30 min，得到纳米微球乳液；

S3. 以氢氧化钠-正丙醇混合溶液为沉淀剂，先取 10 mL 正丙醇加入数滴饱和氢氧化钠溶液调节 pH=9，混合均匀后以每秒 1～5 滴的速度加入纳米微球乳液中，控制乳化剂和沉淀剂的体积比为 1：50，静止 5 min，加入适量正丙醇脱水；1500 r/min 离心 10 min，清洗，干燥，即可得到所述氯喹壳聚糖纳米微球。

2、产品表征

（1）所制备得到的氯喹壳聚糖纳米微球如图 1 所示，其粒径为 100～800 nm。

（2）如图 2 和图 3 所示，高效液相检测，氯喹壳聚糖微球中氯喹的负载率为 12.5%。

实施例 2　氯喹壳聚糖纳米微球的制备

1、制备方法

S1. 将水溶性壳聚糖用水溶解后，加入羟基氯喹，混合搅拌均匀作为水相，控制羟基氯喹与水溶性壳聚糖的质量比为 1：5；其中水溶性壳聚糖的脱乙酰度为 90%，其粘均分子量为 3000；

S2. 量取 300 mL 玉米油作为油相基质，向油相基质中加入 1 mL 乳化剂吐温-20，作为油相；将水相加到油相中，水相和油相的体积比为 1：1，于 10000 r/min 乳化 30 min，得到纳米微球乳液；

S3. 以氢氧化钠-正丙醇混合溶液为沉淀剂，取 10 mL 正丙醇，加入数滴饱和氢氧化钠溶液调节 pH=8.5，混合均匀后缓慢加入纳米微球乳液中，控制乳化剂和沉淀剂的体积比为 1.5：50，静止 2 min，加入适量正丙醇脱水；2000 r/min 离心 5 min，清洗，干燥，即可得到所述氯喹卡拉胶纳米微球，其粒径为 200～800nm，氯喹的负载率为 10.3%。

实施例 3　氯喹壳聚糖纳米微球的制备

1、制备方法

S1. 将水溶性壳聚糖用水溶解后，加入硫酸氯喹，混合搅拌均匀作为水相，控制硫酸氯喹与水溶性壳聚糖的质量比为 1：7；其中水溶性壳聚糖的脱乙酰度为 90%，其粘均分子量为 4000；

S2. 取橄榄油作为油相基质，向油相基质中加入乳化剂吐温-80，作为油相；将水相加到油相中，水相和油相的体积比为 1：6，于 20000 r/min 乳化 10 min，得到纳米微球乳液；

S3. 以氢氧化钠-正丙醇混合溶液为沉淀剂，先取正丙醇加入数滴饱和氢氧化钠溶液调节 pH=10，混合均匀后缓慢加入纳米微球乳液中，控制乳化剂和沉淀剂的体积比为 1.5：30，静止 8 min，加入适量正丙醇脱水；1500 r/min 离心 10 min，清洗，干燥，即可得到所述氯喹淀粉纳米微球，其平均粒径为 400 nm，氯喹的负载率为 8.6%。

实施例 4　氯喹壳聚糖纳米微球凝胶的制备

1、凝胶处方：

氯喹壳聚糖纳米微球	1%
羧甲基纤维素	2%
羟苯乙酯	0.2%

甘油	30%
薄荷油	0.1%
纯化水	补充至 100%

2、制备方法，包括如下步骤：

（1）微球的制备：按实施例 1 的氯喹壳聚糖纳米微球的制备步骤进行；

（2）取羧甲基纤维素 20 g，加入处方量甘油 300 g，羟苯乙酯 2g，搅拌均匀，待其充分溶胀后作为凝胶基质；取氯喹壳聚糖纳米微球 10g，用 100 mL 水溶解，分次加入到凝胶基质中并搅拌；加入薄荷油 1ml，加水至 1000 mL，制得适用于外生殖器抗菌、抗病毒的氯喹壳聚糖纳米微球凝胶。

3、用同样方法配制单纯的氯喹凝胶，比较氯喹壳聚糖纳米微球凝胶与氯喹凝胶中氯喹释放率。

如图 4 所示，氯喹壳聚糖纳米微球凝胶能缓慢平稳得的释放氯喹。本发明制备的氯喹壳聚糖纳米微球凝胶早期无突释现象，释放速度也几乎不受介质影响，呈现良好的缓释效应，有利于外用给药后药物的持续释放。

实施例 5　氯喹壳聚糖纳米微球凝胶的制备

1、凝胶处方：

氯喹壳聚糖纳米微球	5%
羧甲基纤维素	0.5%
羟苯乙酯	0.5%
甘油	30%
薄荷油	0.1%
纯化水	补充至 100%

2、制备方法，包括如下步骤：

（1）微球的制备：按实施例 1 的氯喹壳聚糖纳米微球的制备步骤进行；

（2）取羧甲基纤维素加入处方量甘油，加入 800 mL 水，搅拌均匀，待其充分溶胀后作为凝胶基质；取氯喹壳聚糖纳米微球，用 100 mL 水溶解，分次加入到凝胶基质中并搅拌，用 50 mL 的 80～85℃热水将羟苯乙酯溶解，待温度降低至 40℃以下加入凝胶基质中，搅拌均匀；加入薄荷油，加水至 1000 mL，制得适用于外生殖器抗菌、抗病毒的氯喹壳聚糖纳米微球凝胶。

3、按照上述步骤，其余工艺条件不变，改变磷酸氯喹和壳聚糖的质量比分别制备得到凝胶 1、2、3、4；同时，按照上述实施例的制备步骤，其余工艺条件不变，不加入氯喹或其衍生物，以纯壳聚糖为主要活性成分制备得到凝胶 5，如下表：

表 1　不同氯喹壳聚糖比例制备纳米微球凝胶的结果

	磷酸氯喹和壳聚糖的质量比	性状	pH 值	粘度（mp/s）	有效氯喹含量（%）
凝胶 1	1：5	淡黄色，半透明凝胶，质地均匀，有淡淡的薄荷香，可成柱状流下	4.27	11868	0.84
凝胶 2	1：3	米黄色不透明凝胶，质地均匀有淡淡薄荷香，可成柱状流下，	4.08	9246	1.67
凝胶 3	1：1	米黄色不透明糊状，有淡淡薄荷香，有小颗粒	3.97	6217	2.50
凝胶 4	1：0.5	土黄色不透明糊状，有淡淡薄荷香，有较大颗粒	3.77	5890	5.03
凝胶 5	纯壳聚糖	橘黄色，透明胶状，有淡淡薄荷香，质地均匀	4.79	20969	0

其中，图 5 为光滑玻璃平面观察不同比例凝胶产品形状图（从 1 到 4 号凝胶产品，磷酸氯喹：壳聚糖的比例分别为 1：5、1：3、1：1、1：0.5，其中 5 号为纯壳聚糖产品）；不同比例凝胶产品 1 min 内在光滑玻璃平面流动情况如图 6 所示。

实验发现，当磷酸氯喹和壳聚糖的比例在为 1：1 或 1：0.5 时，制备出的凝胶质地不均匀，含有小颗粒，流动性不够好。当磷酸氯喹和壳聚糖的比例为 1：5 或 1：3 时，制备出凝胶质地均匀，pH 适合阴道及皮肤给药，粘度适中色泽气味均符合不同人群需求，氯喹含量稳定的产品。但当磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：5 时，氯喹含量较低，药效受到一定程度的限制，综合考虑当磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：3 时，产品性能更好。

实施例 6　氯喹壳聚糖纳米微球凝胶对破损皮肤的刺激性试验

1、实验方法

（1）以新西兰兔为实验对象，采用同体左右侧皮肤自身对比法，分别在左右侧的给药部位皮肤上划“井”字（面积约 3.0 cm×3.0 cm），左侧给予 1.0 g 受试物，给药剂量为 9 cm^2/只，每次的贴敷面积为 3.0 cm×3.0 cm，右侧给予 1.0 g 的白凡士林作为阴性对照侧。各组动物每天给药 1 次，连续 28 天。

受试物组分别为：

A 组：对照组，空白凝胶基质，

B 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 1，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：3，

C 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 2，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：5，

D 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 3，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：0.5，

E 组：磷酸氯喹凝胶组。

每次涂布前以及每次去除药物后 1 小时、第 28 天末次去除药物后 1 小时、24 小时、48 小时、72 小时和 14 天，上述各组动物的各个观察时间点内分别观察并记录给药部位红斑及水肿情况并对红斑及水肿进行评分，同时还需观察给药部位是否有色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄情况，并记录其发生及消退时间。

（2）上述五组动物均在末次去除药物后的第 14 天，分别对各组动物给药部位的左右侧皮肤进行病理组织学检查。

2、结果

（1）各组皮肤观察结果

试验结果：

阴性性对照侧（右侧），各受试物组的动物给药部位皮肤，在各个观察时间点内均未见明显的刺激性反应，故可判断阴性对照品为白凡士林的结果为阴性。

A 组：在各个观察时间点内均未见明显的刺激性反应，故可判断空白凝胶基质对皮肤无刺激性。

B 组：6/6 例动物的受试物侧（左侧）给药部位皮肤，在第 1 天到第 12 天之间肉眼观察时间点出现了轻微红斑或水肿，第 12 天至剖检前观察各例动物的给药部位均未见明显异常，且末次 72 小时和 14 天的组织病理检查结果显示，6/6 例动物受试物侧的给药部位皮肤，其中有 2 例有轻度的水肿，其他均未见明显异

常改变。所以上述刺激倾向于判断为破损皮肤后，药物对机械刺激有轻度加重。

C 组：6/6 例动物的受试物侧（左侧）给药部位皮肤，在第 1 天到第 12 天之间肉眼观察时间点出现了轻度红斑或水肿，第 12 天至剖检前观察各例动物的给药部位均未见明显异常，且末次 72 小时和 14 天的组织病理检查结果显示，6/6 例动物受试物侧的给药部位皮肤，均未见明显异常改变。所以上述轻度刺激倾向于判断为破损皮肤后的机械刺激。

D 组：6/6 例动物受试物侧（左侧）的给药部位有 4/6 例动物在第 12 天开始给药部位出现了红斑或水肿较明显，结痂在给药时脱落，脱落时皮肤表面未能完全愈合，结合末次除药后 72 小时，伤口明显愈合。

E 组：6/6 例动物受试物侧（左侧）的给药部位有 4/6 例动物在第 11 天开始出现破损部位开裂，有向外延伸的趋势，给药部位出现了比前期更明显的红斑或水肿，结痂不断重新生成后又脱落，脱落时皮肤表面未能完全愈合，与同体右侧的阴性对照侧有着显著性的差异，结合末次除药后 72 小时和 14 天的组织病理学检查结果显示 6/6 例动物受试物侧的给药部位皮肤均出现明显异常，其中 72 小时剖检的 3 例动物可见一定程度的损伤，表皮层明显增厚，表皮下结缔组织排列紊乱、纤维组织增生，炎细胞浸润，表皮结痂，部分表皮层凹陷，结构模糊等；末次 14 天剖检的 3 例动物则可见局部表皮增厚，表皮下结缔组织排列紊乱、纤维组织增生，伴有炎细胞浸润。

由上述实验结果可见，对新西兰兔破损皮肤进行多次给药，磷酸氯喹壳聚糖纳米微球凝胶对破损皮肤的刺激性明显低于磷酸氯喹凝胶（一般外用制剂）；对磷酸氯喹壳聚糖纳米微球凝胶而言，氯喹/纳米微球载体的比例越低，对皮肤产生刺激性反应越小，停止给药破损皮肤修复越好。而氯喹凝胶可引起破损皮肤损伤程度加重，阴性对照侧完全修复的情况下，氯喹凝胶侧皮肤不能正常修复，停止给药后恢复 14 天，氯喹凝胶侧皮肤才见一定程度的恢复，差异明显。说明氯喹对破损皮肤有刺激作用，而氯喹壳聚糖微球能明显减少这种刺激作用，这可能与壳聚糖本身具有抗菌消炎促进伤口愈合的作用有关。

（2）病理检测结果

A 组：如图 7 中的 A1（空白基质侧）、图 A2（阴性对照侧）所示显示，皮肤表皮、真皮及附件结构完好，未见炎细胞浸润和小血管扩张。

B 组：如图 7 中的图 B1（氯喹壳聚糖纳米微球凝胶）、图 B2（阴性对照侧）

所示。图 B2 显示，皮肤表皮、真皮及附件结构完好，未见炎细胞浸润和小血管扩张。与阴性对照侧相比，图 B1 显示，该组皮肤小灶性表皮层稍增厚，可见少量炎细胞浸润。

C 组：如图 7 中的图 C1（氯喹壳聚糖纳米微球凝胶侧）、图 C2（阴性对照侧）所示。图 C2 显示，皮肤表皮、真皮及附件结构完好，未见炎细胞浸润和小血管扩张。图 C1 显示，该组皮肤局部表皮层稍增厚，细胞层数明显增多，并向真皮层延伸性生长；表皮下结缔组织排列紊乱，伴一些炎细胞浸润。

D 组：如图 7 中的图 D1（氯喹壳聚糖纳米微球凝胶侧）、图 D2（阴性对照侧）所示。图 D2 显示，皮肤表皮、真皮及附件结构完好，未见炎细胞浸润和小血管扩张。与阴性对照侧相比，图 D1 显示，该组局部表皮层稍增厚，细胞层数增多，伴少量炎细胞浸润。

E 组：如图 7 中的图 E1（氯喹凝胶侧）、图 E2（阴性对照侧）所示。在阴性对照侧，皮肤表皮、真皮及附件结构完好，未见炎细胞浸润和小血管扩张，而氯喹凝胶侧皮肤局部表皮层有结痂，表皮明显增厚；部分痂皮与皮下组织紧密相连，表皮层凹陷，结构模糊，大量炎细胞浸润伴纤维组织增生；真皮层毛囊数量明显减少；但肌层及皮下组织未见明显异常。

上述病理检测结果显示：氯喹壳聚糖微球组的凝胶与氯喹凝胶相比，其刺激性，以及停药后的愈合都具有明显的优势。在各氯喹壳聚糖微球组中，氯喹纳米微球载体的比例越低，对皮肤产生刺激性反应越小。

综合皮肤观察结果和病理检测结果，说明氯喹壳聚糖纳米微球凝胶对皮肤产生的刺激性反应明显小于氯喹凝胶，说明氯喹壳聚糖纳米微球大大减轻了氯喹对皮肤的刺激性副作用，并在一定程度上促进伤口的愈合。当氯喹与壳聚糖的质量比不超过 1：3 时，刺激作用较小，含药量最高。

实施例 7　疱疹病毒阴道炎动物试验

1、实验方法

将实施例 2 中所得到的氯喹壳聚糖纳米微球作成凝胶，做疱疹病毒阴道炎动物试验。

具体实验方法为：选用适应性观察合格的 Hartley 豚鼠若干只，随机选取 10 只动物为空白对照组（A），其余动物均通过阴道感染疱疹病毒进行造模，造模后动物随机分为 5 个组，总体分组情况为：

A 组：空白对照组，

B 组：模型组，

C 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 1，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：3，

D 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 2，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：0.5，

E 组：磷酸氯喹凝胶组；

每组 10 只，均采用阴道给药。空白对照组、模型对照组给予 0.9%氯化钠注射液，C 组、D 组、及 E 组给予相应的受试药物，每日给药 1 次，各组连续给药 2 周。给药 14 天后，次日取阴道粘膜组织进行固定，包埋，石蜡连续 4 μm 切片，苏木素-伊红（HE）染色后，镜下观察阴道黏膜组织的病理情况。

2、结果

（1）病理检测

A 组：空白对照组的结果，如图 8 中的 A 图所示，空白对照组的阴道黏膜上皮细胞结构完整，固有层血管无扩张及炎性细胞浸润。

B 组：模型对照组的结果，如图 8 中的 B 图所示，模型对照组的阴道黏膜下固有层可见大量炎性细胞浸润，疏松结缔组织排列紊乱，水肿明显。

C 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 1，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：3 的结果如图 8 中的 C 图所示，该组浆膜层结缔组织增多，排列紊乱，水肿明显，伴有少量炎细胞浸润。

D 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 2，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：0.5 的结果如图 8 中的 D 图所示，该组黏膜下固有层水肿明显，浆膜层结缔组织增多，排列紊乱，水肿明显，并可见炎细胞浸润。

E 组：磷酸氯喹凝胶组的结果，如图 8 中的 E 图所示，氯喹凝胶组的阴道黏膜局部上皮细胞变形坏死，黏膜下固有层疏松结缔组织排列稍乱，明显水肿，并伴有炎细胞浸润。

（2）试验动物组织学检查病变程度结果

表 3 试验动物组织学检查病变程度统计表

组别	病变程度	阴道		
		固有层疏松结缔组织排列紊乱，水肿	浆膜层增厚，水肿	固有层炎性细胞浸润

空白对照 A 组	—	10/10	10/10	10/10
	±	0/10	0/10	0/10
	+	0/10	0/10	0/10
	++	0/10	0/10	0/10
	+++	0/10	0/10	0/10
模型对照 B 组	—	0/10	2/10	2/10
	±	2/10	3/10	4/10
	+	5/10	3/10	2/10
	++	3/10	2/10	2/10
	+++	0/10	0/10	0/10
氯喹壳聚糖纳米微球凝胶 C 组	—	4/10	9/10	4/10
	±	3/10	0/10	3/10
	+	2/10	0/10	3/10
	++	1/10	1/10	0/10
	+++	0/10	0/10	0/10
氯喹壳聚糖纳米微球凝胶 D 组	—	2/10	8/10	5/10
	±	2/10	0/10	4/10
	+	3/10	1/10	1/10
	++	3/10	0/10	0/10
	+++	0/10	1/10	0/10
磷酸氯喹 E 组	—	1/10	6/10	4/10
	±	3/10	0/10	4/10
	+	1/10	3/10	2/10
	++	410	0/10	0/10
	+++	1/10	1/10	0/10

注：“-”表示组织结构未见明显异常；“±”表示极轻度损伤；“+”表示轻度损伤；“++”表示中度损伤；“+++”表示严重损伤。

上述研究结果显示，相对于氯喹凝胶，氯喹壳聚糖纳米微球凝胶能明显改善疱疹病毒引起的阴道炎。各组炎症程度比较：模型对照组＞磷酸氯喹 E 组＞氯喹

壳聚糖纳米微球凝胶 D 组>氯喹壳聚糖纳米微球凝胶 C 组>空白对照组。而且，氯喹与壳聚糖联合应用能显著改善阴道的水肿情况，且结果与炎症程度类似。说明氯喹壳聚糖微球联合应用产生了显著的治疗增加的效果。

实施例 8　治疗 HPV 引起的尖锐湿疣

1、实验方法

选用适应性观察合格的裸小鼠若干只，雌雄各半，将 HPV 感染的疣体组织直接接种于裸小鼠皮下，移植过程严格按照无菌手术原则。疣体接种 5～6 天后，选择接种部位良好的裸鼠按体重和性别随机均衡分成 4 组，即：

A 组：模型对照组，

B 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 1，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：3，

C 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组 2，磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 1：0.5，

D 组：磷酸氯喹凝胶组，

每组 6 只，雌性各半。其中模型对照组给予白凡士林、其他各组均是相应的凝胶，各组均经皮肤涂抹给药，涂抹在动物给药部位的相应给药区域约为（2 cm ×2 cm）。每日 1 次，每次接触 6 小时，接触 6 小时后除药，连续给药 14 天。阳性对照组每周 3 次，每次接触 6 小时，接触 6 小时后除药，给药 14 天。给药 14 天后，次日剖取疣体组织进行固定，包埋，石蜡连续 4 μm 切片，苏木素-伊红（HE）染色后，镜下观察疣体组织的病理情况。

2、结果

病理检测结果发现：

（1）A 组疣体结果显示：各例动物可见疣体组织，疣体组织上皮细胞结构完整，局部可见凹空细胞。

如图 9 中的 A 图所示，疣体：局部上皮细胞细胞核周围有明显空泡，细胞核核仁明显。（H-E 染色 ×200）

（2）B 组疣体结果显示：6 例动物可见疣体组织。其中 2 例动物（03、04；2/6）疣体组织上皮细胞局部变性坏死，并可见少量凹空细胞；4 例动物（01、02、05、06；4/6）疣体组织上皮细胞结构完整，局部可见凹空细胞。

如图 9 中的 B 图所示，疣体：局部上皮细胞细胞核周围有明显空泡，细胞核核仁明显。（H-E 染色×200）

（3）C 组疣体结果显示，6 例动物可见疣体组织。其中 3 例动物（03、04、

05；3/6）疣体组织上皮细胞局部变性坏死，并可见少量凹空细胞；3 例动物（01、02、06；3/6）疣体组织上皮细胞结构完整，局部可见凹空细胞。

如图 9 中的 C 图所示，疣体：局部上皮细胞细胞核周围有明显空泡，细胞核核仁明显。（H-E 染色×200）

（4）D 组疣体结果显示，6 例动物可见疣体组织。其中 4 例动物（01、02、03、04；4/6）疣体组织上皮细胞局部变性坏死，并可见少量凹空细胞；2 例动物（05、06；2/6）疣体组织上皮细胞结构完整，局部可见凹空细胞。

如图 9 中的 D 图所示，疣体：疣体表皮细胞角化过度，表皮下可见鳞状上皮，局部上皮细胞变性坏死，局部可见少量凹空细胞。

上述研究结果显示，氯喹对于 HPV 引起的疣体有清除感染细胞病毒的作用，且随着氯喹含量的增大，被 HPV 感染的凹空细胞减少。氯喹凝胶组（D 组）能明显的清除感染的细胞，但能引起组织局部变性坏死。氯喹壳聚糖凝胶与单纯的氯喹凝胶相比，在减少感染细胞的同时，对皮肤起到保护作用。

实施例 9　对多种阴道致病微生物的杀灭或抑制作用

将实施例 6 中氯喹壳聚糖纳米微球凝胶组（B 组：氯喹壳聚糖纳米微球凝胶，且磷酸氯喹和壳聚糖的质量比为 3：1）做体外抗菌活性检测。将 20 g 凝胶产品加入 100 mL pH 7.0 缓冲液中（阴性对照不加供试品），使其充分溶解。取加入供试品的 pH 7.0 缓冲液 1 mL、0.5 mL、0.25 mL、0.125 mL 加入相应菌种对应的培养基中，倒平皿培养。铜绿假单胞菌，白色念珠菌，大肠杆菌，金黄色葡糖球菌进行复苏稀释，菌浓度为 100 cfu/mL 时，接种环接种各个培养基，培养 5～7 天开始观察。

体外抗菌活性检测结果为：不同浓度的壳聚糖氯喹纳米微球凝胶对铜绿假单胞菌，白色念珠菌，大肠杆菌，金黄色葡糖球菌都能抑制其生长，浓度越高，菌的抑制率越高。其中白色念珠菌与金黄色葡糖球菌的敏感性更强。

结果说明，氯喹壳聚糖纳米微球凝胶对多种细菌均有很好的抑制作用，但敏感性有所差别。

本发明将氯喹与壳聚糖联合应用，对多种阴道致病微生物具有协同抑制作用。本发明的药物可以杀灭或抑制多种阴道致病微生物的作用，如金黄色葡萄球菌（SA）、铜绿（EC）、乙型溶血性链球菌（ST）、白色念珠菌（CA）、解脲脲原体（Uu）、阴道毛滴虫及脆弱拟杆菌、单纯性疱疹病毒 2 型（HSV-2）。另

外，本发明的药物可抑制病原体与宿主阴道上皮细胞的黏附、防治多种阴道炎，如白色念珠菌阴道炎、滴虫性阴道炎、细菌性阴道病、生殖器疱疹病毒等多种外生殖器感染。

实施例 10　初步临床研究结果

将本发明的氯喹壳聚糖纳米微球用于由念珠菌感染而引起的阴道炎的妇女 10 例发现，在治疗过程中没有患者报告副作用和不良反应，随访 6 个月，也没有发现副作用和不良反应，且氯喹壳聚糖纳米微球治疗组的总有效率比单独氯喹治疗组的总有效率提高明显 30%。

将本发明用于 30 例由 HPV 感染引起的疣体的治疗，经过 2～3 周的治疗发现 30 例患者的疣体自然脱落，且无任何不良反应。

本发明的氯喹纳米微球对病毒性阴道炎、尖锐湿疣、细菌性阴道病、真菌感染性阴道炎或滴虫性阴道炎等外生殖器感染，以及扁平疣、非生殖器部位由 HPV 感染引起的疣体等其他皮肤疣均有良好的疗效。

显然，本发明的上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例，而并非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说，在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明权利要求的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种氯喹纳米微球，其特征在于，含有水溶性纳米微球载体、以及氯喹或氯喹衍生物。

2. 根据权利要求 1 所述的氯喹纳米微球，其特征在于，其制备方法包括以下步骤：

S1. 将所述水溶性纳米微球载体溶解后，加入氯喹或氯喹衍生物，混合搅拌均匀作为水相，其中氯喹或氯喹衍生物与水溶性纳米微球载体的质量比不超过1/3；

S2. 向油相基质中加入乳化剂，作为油相；将水相加到油相中，水相和油相的体积比为 1：1～6；于 10000～20000 r/min 乳化 10～30 min，得到纳米微球乳液；

S3. 向纳米微球乳液中加入沉淀剂，混合均匀后，静止 2～8 min 后脱水，高速离心清洗，干燥，即可得到所述氯喹纳米微球。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的氯喹纳米微球，其特征在于，所述氯喹或氯喹衍生物与水溶性纳米微球载体在制备时的质量比为 1：3～1：5。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的氯喹纳米微球，其特征在于，所述氯喹衍生物选自羟基氯喹、磷酸氯喹或硫酸氯喹中的一种或几种。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的氯喹纳米微球，其特征在于，所述水溶性纳米微球载体选自水溶性壳聚糖、水溶性卡拉胶或水溶性淀粉中的一种或几种。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的氯喹纳米微球，其特征在于，所制备的氯喹纳米微球中氯喹或氯喹衍生物的负载率为 3.0%～21.6%。

7. 根据权利要求 2 所述的氯喹纳米微球，其特征在于，乳化剂和沉淀剂的体积比为 1～1.5：30～50。

8. 根据权利要求 2 所述的氯喹纳米微球，其特征在于，所述油相基质为植物油；所述沉淀剂为碱性有机相。

9. 根据权利要求 8 所述的氯喹纳米微球，其特征在于，所述碱性有机相为氢氧化钠-正丙醇混合溶液；所述碱性有机相的 pH 值为 8.5～10.0。

10. 权利要求 1 或 2 所述氯喹纳米微球在制备抗菌和/或抗病毒产品中的应用。

11. 权利要求 1 或 2 所述氯喹纳米微球在制备预防和治疗外生殖器感染和/

或其他皮肤疣的产品中的应用。.

12. 根据权利要求 11 所述的应用，其特征在于，所述外生殖器感染包含病毒性阴道炎、尖锐湿疣、细菌性阴道病、真菌感染性阴道炎或滴虫性阴道炎。

13. 根据权利要求 11 所述的应用，其特征在于，所述其他皮肤疣包含扁平疣、非生殖器部位的疣体。

14. 一种用于预防和治疗外生殖器感染和/或其他皮肤疣的产品，其特征在于，包含氯喹或氯喹衍生物，此外还包含水溶性壳聚糖、水溶性卡拉胶或水溶性淀粉中一种或几种。

15. 根据权利要求 14 所述的产品，其特征在于，含有权利要求 1～9 任一所述的氯喹纳米微球。

16. 根据权利要求 15 所述的产品，其特征在于，所述氯喹纳米微球占产品总重量的 1%～6%。

17. 根据权利要求 14～16 任一所述的产品，其特征在于，所述产品的剂型是凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、泡腾片、阴道片、胶囊剂、膜剂或栓剂。

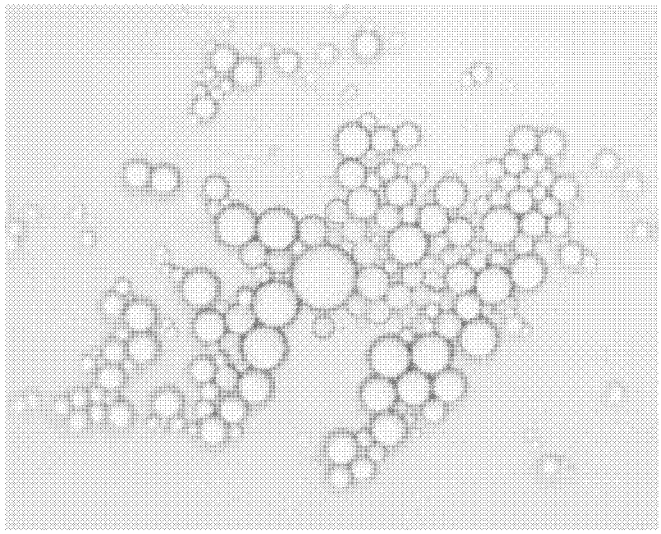

图 1

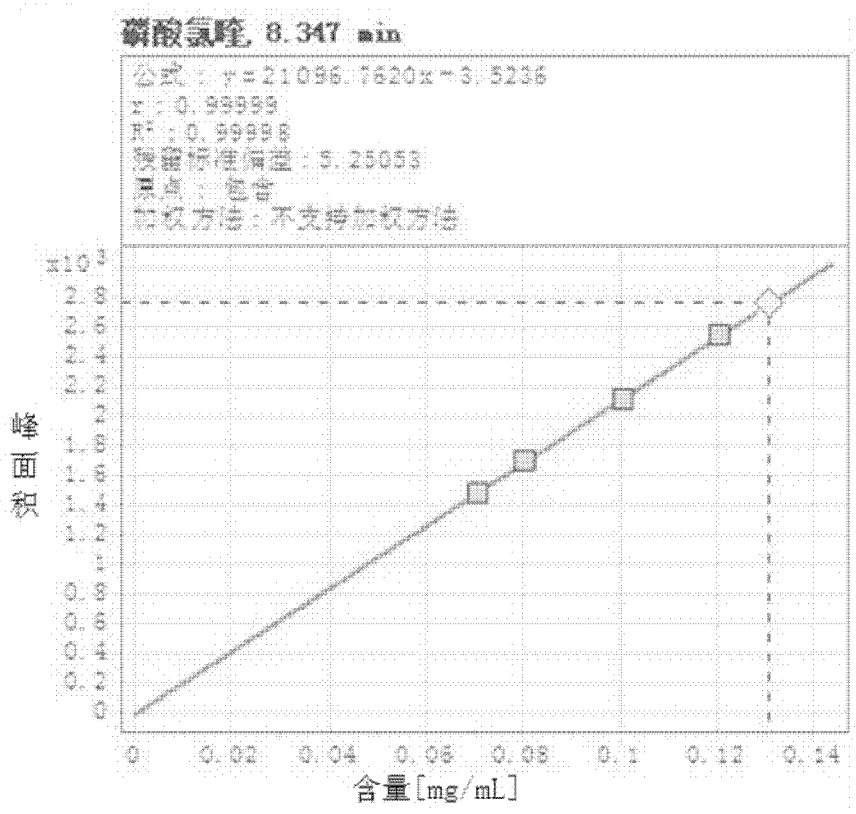
磷酸氯喹, 8.347 min
公式：y=21096.7620x-3.5236
r：0.99999
R²：0.99998
残留标准偏差：5.25053
原点：包含
加权方法：不支持加权方法
x10³
2.8
2.6
2.4
2.2
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
峰面积
0
0.02
0.04
0.06
0.08
0.1
0.12
0.14
含量[mg/mL]

图 2

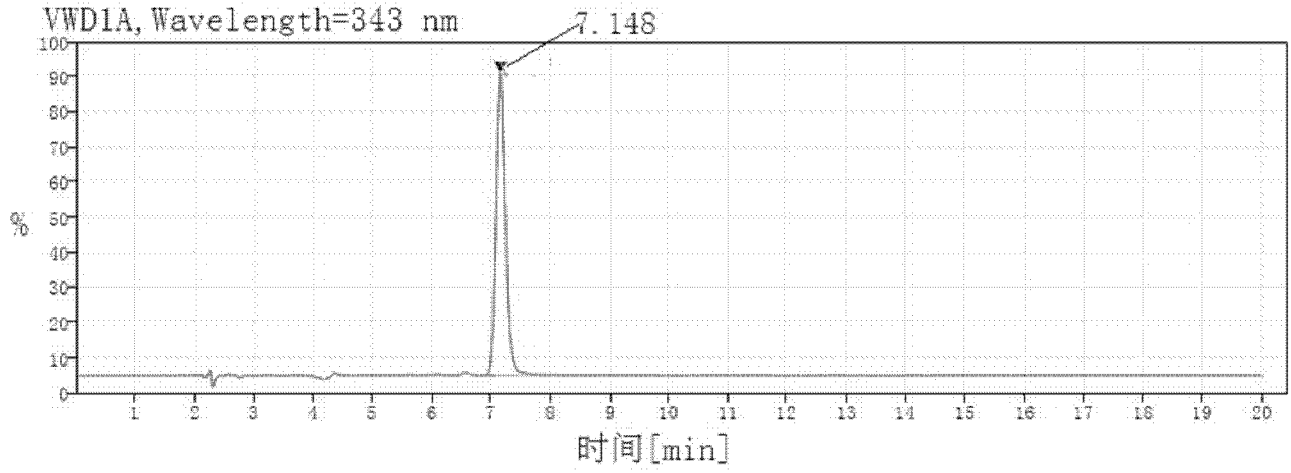
VWD1A, Wavelength=343 nm
7.148
%
时间[min]

图 3

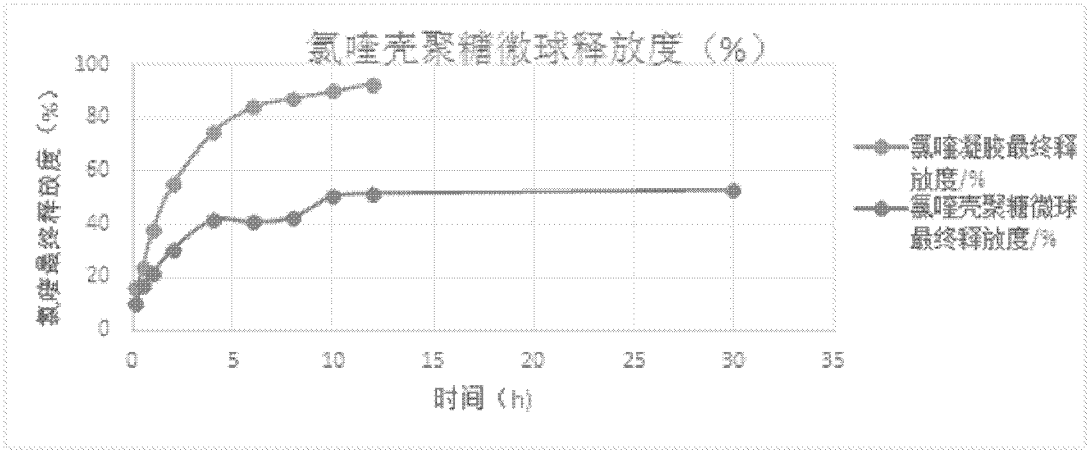
氯喹壳聚糖微球释放度（%）
氯喹最终释放度（%）
时间（h）
氯喹凝胶最终释放度/%
氯喹壳聚糖微球最终释放度/%

图 4

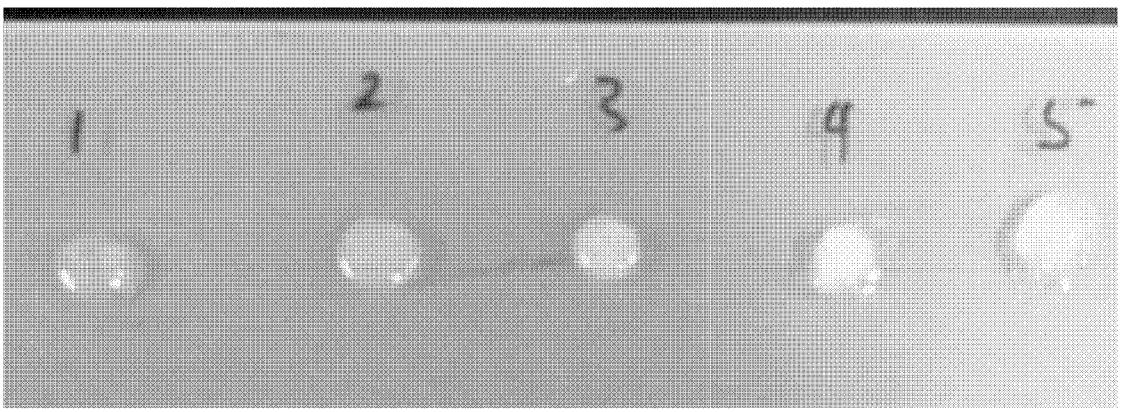
1
2
3
4
5

图 5

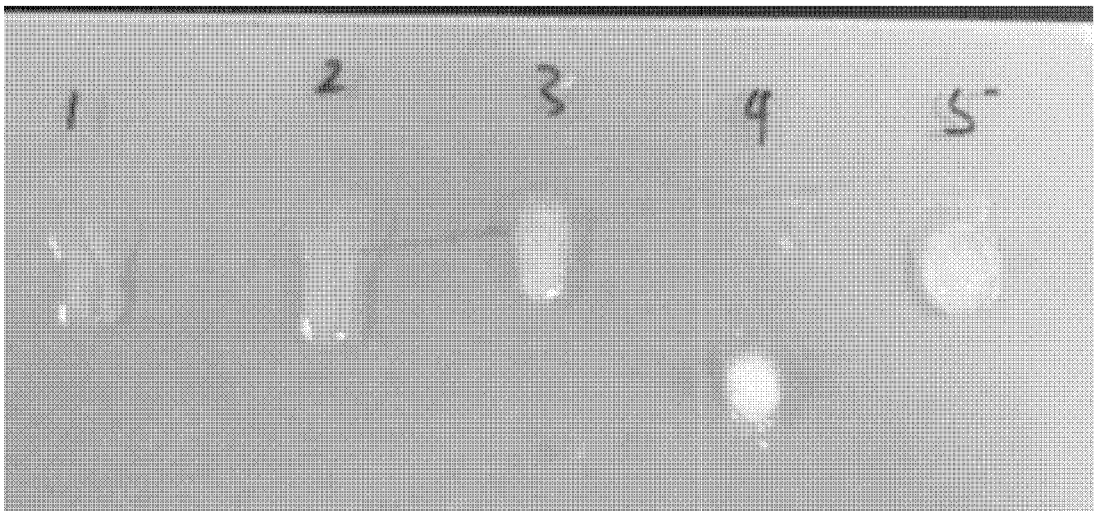

图 6

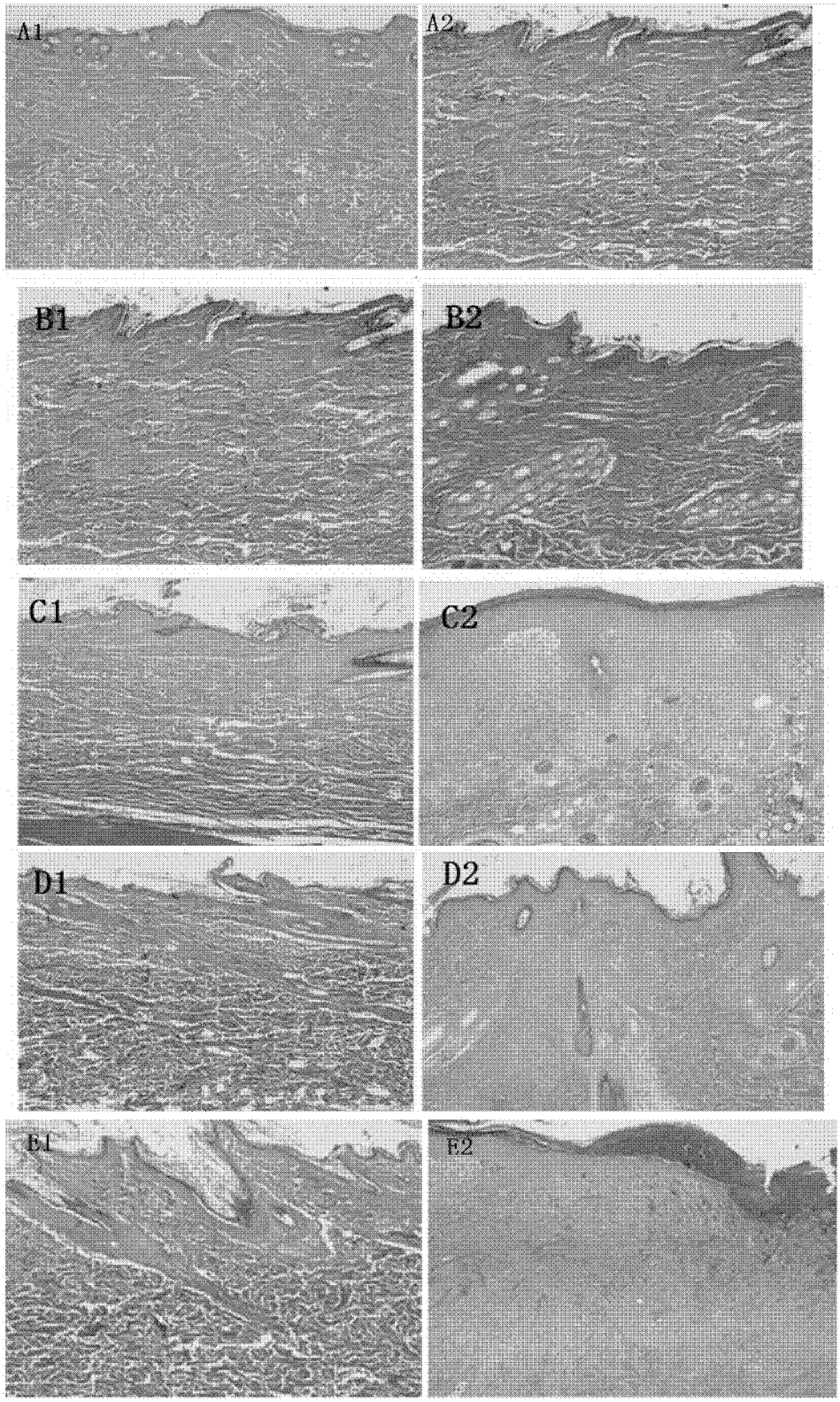

图 7

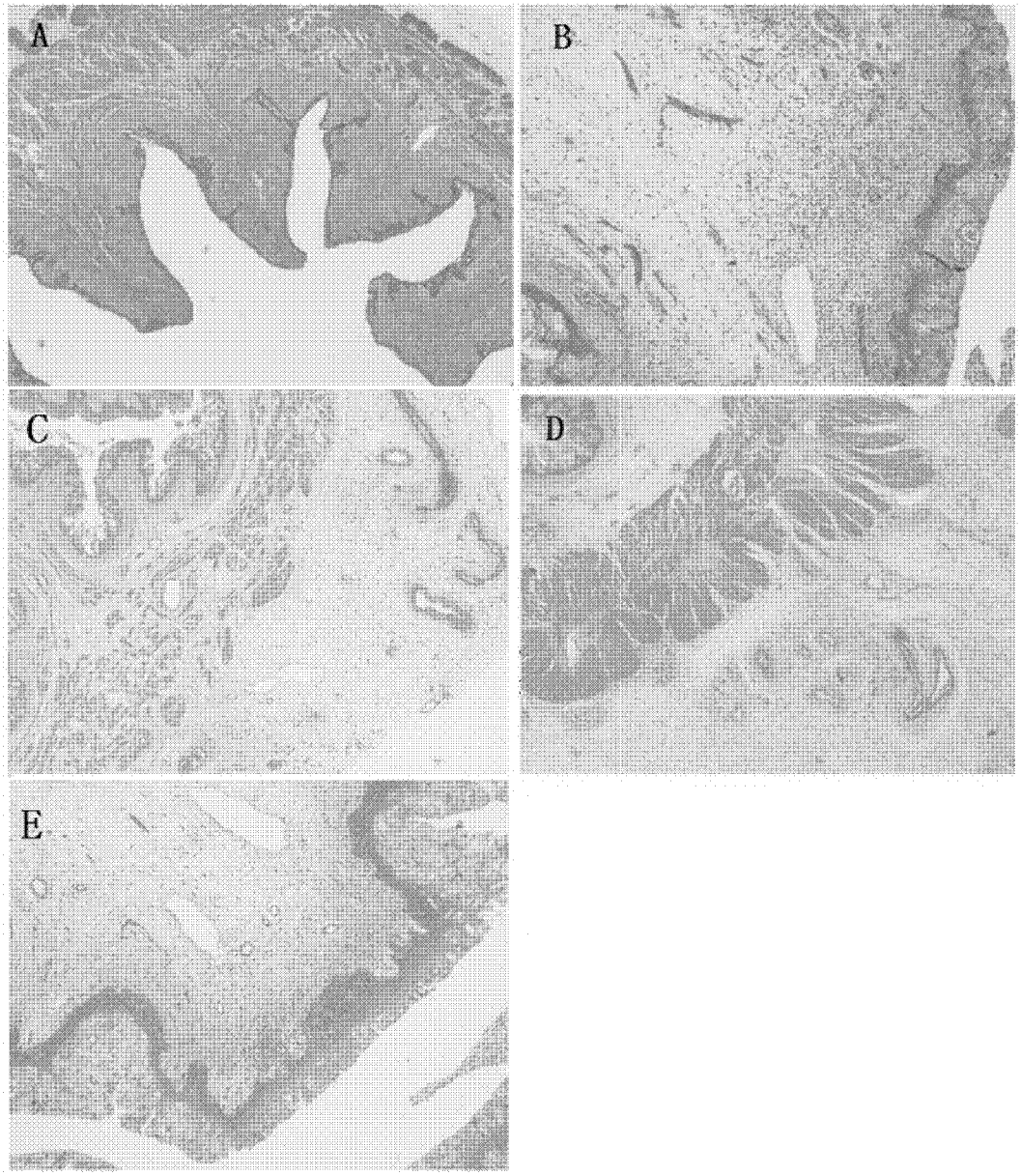

图 8

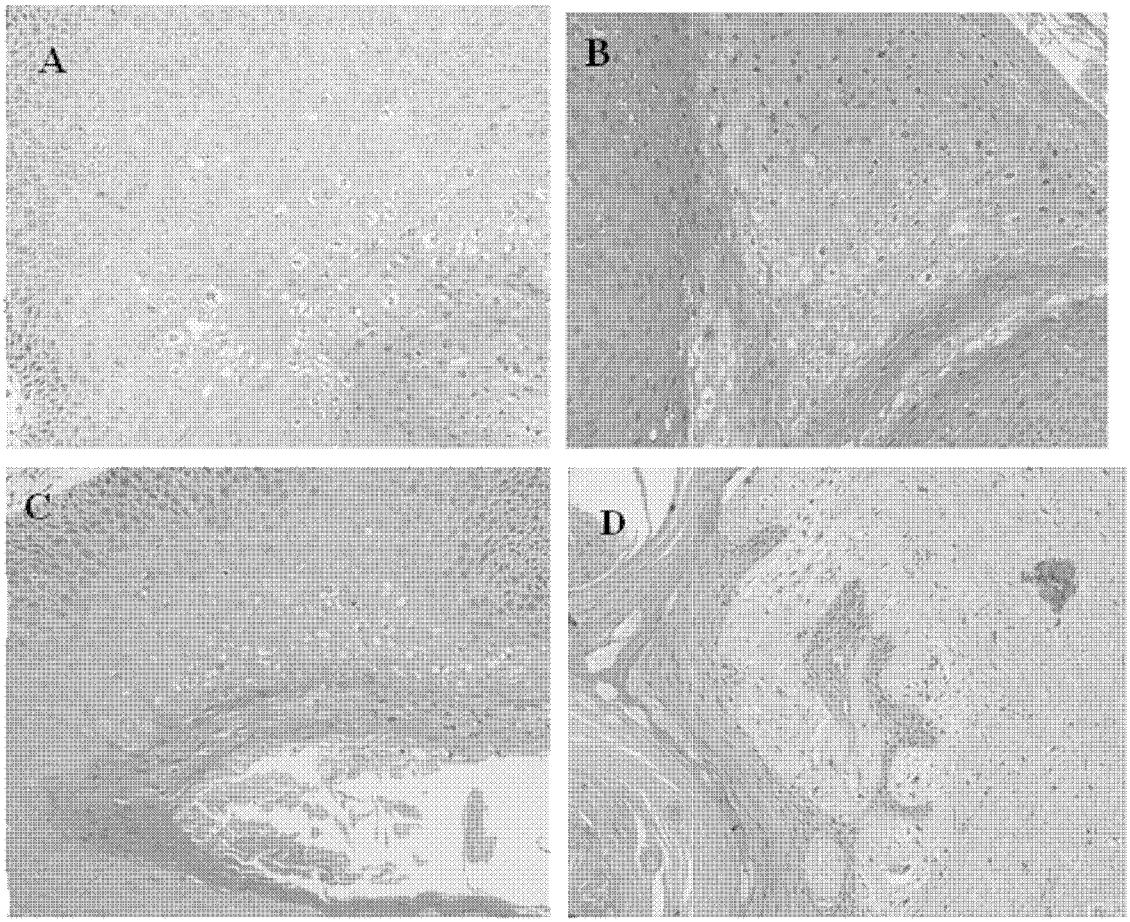

图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/115216

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/51(2006.01)i; A61K 9/06(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 31/4706(2006.01)i; A61P 15/02(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 17/12(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 31/10(2006.01)i; A61P 33/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, CNTXT, WOTXT, 中国药物专利数据库, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CNKI, 百度学术搜索, BAIDU SCHOLAR SEARCH, ISI-WEB OF SCIENCE, google学术, GOOGLE SCHOLAR: 氯喹, 氯喹啉, 氯化喹啉, 微球, 壳聚糖, 卡拉胶, 淀粉, chloroquine, nanosphere, chitosan, carrageenan, starch

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 102488659 A (CHANGZHOU CHENGUANG RESIN CO., LTD.) 13 June 2012 (2012-06-13) description, page 1, paragraph [0003] to page 2, paragraph [0016]	1-17
Y	CN 104703601 A (GRACELAND BIOTECHNOLOGY INC.; OBI, J.E.) 10 June 2015 (2015-06-10) claims 10-13, and description, paragraph [0026]	1-17
PX	CN 109288816 A (GUANGZHOU PUKAI MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.; GUANGZHOU KAIPU BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 01 February 2019 (2019-02-01) entire document	1-17
A	WO 2007025767 A2 (SCHERING AG et al.) 08 March 2007 (2007-03-08) entire document	1-17

☐ 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	Date of mailing of the international search report
12 January 2020	**07 February 2020**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/115216

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102488659	A	13 June 2012	None			
CN	104703601	A	10 June 2015	EP	2869821	A4	06 April 2016
				CA	2927146	A1	09 January 2014
				WO	2014008248	A2	09 January 2014
				EP	2869821	A2	13 May 2015
				WO	2014008248	A3	27 February 2014
CN	109288816	A	01 February 2019	CN	109288816	B	22 November 2019
WO	2007025767	A2	08 March 2007	WO	2007025767	A3	25 September 2008
				DE	102005041860	A1	08 March 2007
				US	2007149479	A1	28 June 2007

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/115216

A. 主题的分类

A61K 9/51(2006.01)i; A61K 9/06(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 31/4706(2006.01)i; A61P 15/02(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 17/12(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 31/10(2006.01)i; A61P 33/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNABS,DWPI,CNTXT,WOTXT,中国药物专利数据库,CNKI,百度学术搜索,ISI-WEB OF SCIENCE,google学术 :氯喹，氯喹啉，氯化喹啉，微球，壳聚糖，卡拉胶，淀粉，chloroquine，nanosphere,chitosan,carrageenan,starch

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 102488659 A (常州市晨光树脂有限公司) 2012年 6月 13日 (2012-06-13) 说明书第1页第[0003]段-第2页[0016]段	1-17
Y	CN 104703601 A (格雷斯兰生物科技股份有限公司，贾斯蒂斯E奥比) 2015年 6月 10日 (2015-06-10) 权利要求10-13，说明书第[0026]段	1-17
PX	CN 109288816 A (广州凯普医药科技有限公司，广州凯普生物科技有限公司) 2019年 2月 1日 (2019-02-01) 全文	1-17
A	WO 2007025767 A2 (SCHERING AG等) 2007年 3月 8日 (2007-03-08) 全文	1-17

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2020年 1月 12日	2020年 2月 7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 姚张欢 电话号码 62089871

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/115216

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	102488659	A	2012年 6月 13日	无			
CN	104703601	A	2015年 6月 10日	EP	2869821	A4	2016年 4月 6日
				CA	2927146	A1	2014年 1月 9日
				WO	2014008248	A2	2014年 1月 9日
				EP	2869821	A2	2015年 5月 13日
				WO	2014008248	A3	2014年 2月 27日
CN	109288816	A	2019年 2月 1日	CN	109288816	B	2019年 11月 22日
WO	2007025767	A2	2007年 3月 8日	WO	2007025767	A3	2008年 9月 25日
				DE	102005041860	A1	2007年 3月 8日
				US	2007149479	A1	2007年 6月 28日