(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
2018 年 10 月 4 日 (04.10.2018)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2018/176891 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/51 (2006.01) *A61K 31/57* (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01) *A61K 31/704* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01) *A61K 31/513* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/114187

(22) 国际申请日: 2017 年 12 月 1 日 (01.12.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710199353.2 2017年3月29日 (29.03.2017) CN

(71) 申请人: 华 南 理 工 大 学 (SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省广州市南沙区环市大道南25号华工大广州产研院, Guangdong 511458 (CN)。

(72) 发明人: 戈 明 亮 (GE, Mingliang); 中国广东省广州市南沙区环市大道南25号华工大广州产研院, Guangdong 511458 (CN)。 曹 罗 香 (CAO, Luoxiang); 中国广东省广州市南沙区环市大道南25号华工大广州产研院, Guangdong 511458 (CN)。

(74) 代理人: 广 州 粤 高 专 利 商 标 代 理 有 限 公 司 (YOGO PATENT & TRADEMARK AGENCY LIMITED COMPANY); 中国广东省广州市天河区体育西路中石化大厦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,

(54) **Title:** HYBRID MEDICAMENT NANOCARRIER PREPARED PER PICKERING EMULSION TEMPLATE METHOD WITH MEGADIITE AS EMULSIFIER AND PREPARATION METHOD FOR NANOCARRIER

(54) **发明名称**: 以麦羟硅钠石为乳化剂的Pickering乳液模板法制备的纳米杂化药物载体及其制法

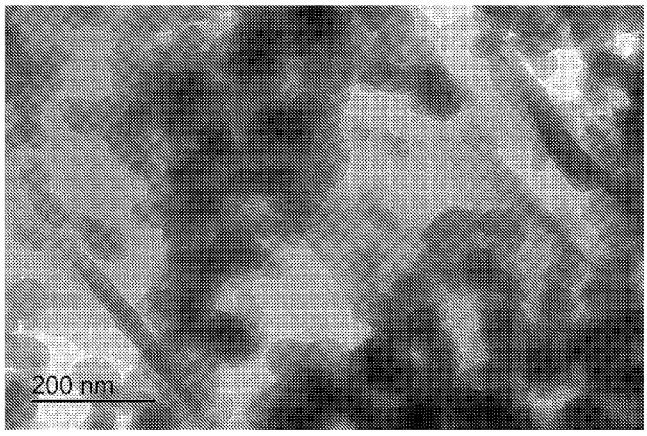


图 5

(57) **Abstract:** A hybrid medicament nanocarrier prepared per a Pickering emulsion template method with megadiite as an emulsifier and a preparation method for the nanocarrier. With organic megadiite serving as the emulsifier and an organic solvent capable of dissolving and dispersing PLGA as an oil phase, a Pickering medicament emulsion is prepared, then a solvent evaporation method is utilized to prepare a PLGA-megadiite hybrid medicament controlled-release nanocarrier.

(57) **摘要**: 一种以麦羟硅钠石为乳化剂的Pickering乳液模板法制备的纳米杂化药物载体及其制法，以有机麦羟硅钠石为乳化剂，可溶解分散PLGA的有机溶剂为油相制备Pickering药物乳液，再利用溶剂挥发法制备PLGA-麦羟硅钠石纳米杂化药物控释载体。

WO 2018/176891 A1

[见续页]

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))。

以麦羟硅钠石为乳化剂的Pickering乳液模板法制备的纳米杂化药物载体及其制法

[1] 技术领域

[2] 本发明涉及药物载体领域，具体涉及一种以麦羟硅钠石为乳化剂的 Pickering 乳液模板法制备的纳米杂化药物载体及其制法。

[3] 背景技术

[4] 传统药物无控释性及组织特异性，给药后初期药物大量释放，对机体带来危害，全身释药也对正常器官组织造成损害；同时机体对药物分解排泄快，导致只有多次给药才能使药物浓度达到一定的治疗水平，这在肿瘤患者的化疗过程中尤其多见。因此将这些药物制成缓释制剂，保护其结构不被周围环境破坏，保持应有的药效，减少服药次数、提高生物利用度、降低药物的毒副作用等对治疗患者有很大的现实意义。生物可降解纳米药物载体具有减缓药物降解、减少药物被网状内皮吞噬系统吞噬、提高生物利用度、延长体内循环时间和提高细胞渗透性等优点而成为研究热点。聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物 PLGA 具有良好的生物相容性，可体内降解，对机体无毒无害，可延缓药物释放时间，提高药物半衰期，降低药物毒性，被广泛应用于纳米药物缓释载体。然而存在的药物突释现象限制其工业化应用，有报道采用控制纳米微球粒径、微球结构修饰、聚合物联用、选用添加剂等方法控制突释。

[5] 乳液是一种热力学不稳定体系，必须向体系中加入乳化剂，通过减少两相之间的界面张力，才能获得稳定的乳液。然而，过量的非食品级传统乳化剂必须从样品中去除，否则会对人体产生伤害，影响和破坏乳液后续的应用，如乳化剂会诱导组织发炎甚至造成细胞损伤，这使得由乳化剂制备的传统乳液在医药制剂方面的应用受到限制。固体颗粒可通过界面作用阻止乳液液滴聚结，从而可代替传统的乳化剂制备稳定的 Pickering 乳液。固体物质 magadiite 可采用纯的化学试剂为原料进行合成，从而得到高纯度和稳定的产物，且合成 magadiite 的原料来源广泛与价格便宜，成本低。麦羟硅钠石无毒，不会对人体产生不良的反

应，黏土与药物之间可发生相互作用，已经有结构相似的粘土应用于药物缓释体系，本发明使用 magadiite 作为乳化剂制备稳定的 Pickering 乳液，利用乳化 - 挥发法制备 PLGA-magadiite 纳米杂化药物载体。充分利用 Pickering 乳液具有无污染、环境友好、对人体毒害作用小、稳定性强等优点，通过调节纳米颗粒乳化剂的浓度或者乳液的油水比，实现对乳液粒子的尺寸调控，提高药物装载效率。

[6] 发明内容

[7] 本发明的目的在于提供一种基于麦羟硅钠石（magadiite）乳化剂的 Pickering 乳液模板法制备的纳米杂化药物载体及其制法，该药物载体组成包括：有机麦羟硅钠石、 PLGA 、 药物。

[8] 本发明的目的通过以下技术方案实现。

[9] 一种基于麦羟硅钠石乳化剂的 Pickering 乳液模板法制备纳米杂化药物载体的方法， 包括以下步骤:

[10] 1）将 PLGA 、模型药物、接触角 θ<90° 的有机麦羟硅钠石加入到油相中，机械搅拌和超声分散至均匀，得到混合物 A ；

[11] 2）将混合物 A 加入到去离子水中，搅拌，超声分散，得稳定的 O/W 型 Pickering 乳液；

[12] 3）采用溶剂挥发法，先升温将内相的有机溶剂挥发，使得 PLGA 慢慢析出固化，与 magadiite 形成纳米杂化物，药物内含于杂化物中，再干燥去除水，得到纳米杂化药物载体，即 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释微球 。

[13] 优选的，所述模型药物为非水溶性药物，步骤 2 ）中油水体积比小于 1 。

[14] 优选的，所述模型药物为左炔诺孕酮或紫杉醇。

[15] 优选的，所述油相为二氯甲烷或乙酸乙酯。

[16] 优选的，所述有机麦羟硅钠石是麦羟硅钠石经有机季磷盐（磷是指$PH4^+$)、有机季铵盐和硅烷改性中的一种。

[17] 优选的，所述 PLGA 、模型药物、有机麦羟硅钠石。

[18] 一种基于麦羟硅钠石乳化剂的 Pickering 乳液模板法制备纳米杂化药物载体的方法， 包括以下步骤:

[19] 1）将 PLGA 与接触角 θ>90° 的有机麦羟硅钠石加入到油相中，机械搅拌和超声分散至均匀，得到混合物 B ；

[20] 2）把混合物 B 加入溶有模型药物的去离子水中，强烈搅拌与超声分散，得稳定的 W/O 型 Pickering 乳液；

[21] 3）然后用溶剂挥发法将外相的有机溶剂挥发，， PLGA 析出与 magadiite 形成纳米杂化物，药物内含于杂化物中，再升温干燥去除内相中的水，可得到纳米杂化药物控释载体，即 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释膜 。

[22] 优选的，所述模型药物为水溶性药物，步骤 2 ）中油水体积比大于 1 。

[23] 优选的，所述模型药物为阿霉素。

[24] 优选的，所述油相为二氯甲烷或乙酸乙酯。

[25] 优选的，所述有机麦羟硅钠石是麦羟硅钠石经有机季磷盐、有机季铵盐和硅烷改性中的一种。

[26] 优选的，所述 PLGA 、模型药物、有机麦羟硅钠石。

[27] 由以上所述的方法制备的纳米杂化药物载体。

[28] 优选的，该纳米杂化药物载体包括以下组分：有机麦羟硅钠石、 PLGA 和药物 。

[29] 该纳米杂化药物载体的 结构分为两种，分别是 O/W 型 Pickering 乳液模板法制备 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释微球和 W/O 型 Pickering 乳液模板法制备 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释膜。

[30] 本发明以有机 magadiite 为乳化剂，可溶解分散 PLGA 的有机溶剂为油相制备 Pickering 药物乳液，再利用溶剂挥发法制备 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释载体。通过加入具有不同亲水亲油值的有机 magadiite ，从而调节油 / 水界面使之具有不同的三相接触角 θ ，制备两种具有不同结构的纳米杂化药物载体：O/W 型 Pickering 乳液模板法制备 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释微球和 W/O 型 Pickering 乳液模板法制备 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释膜。

[31] 本发明的药物载体具有减缓药物降解、减少药物被网状内皮吞噬系统吞噬、提高生物利用度、延长体内循环时间和提高细胞渗透性等优点；以 Pickering 乳液为模板，相比于传统乳液，具有无污染、环境友好、对人体毒害作用小、稳定

性强等优点；通过调节纳米颗粒乳化剂的浓度或者乳液的油水比，实现对乳液粒子的尺寸调控，可提高药物装载效率。本发明在药物载体、缓释材料、催化剂载体等生物、医药、材料等相关领域都具有重要的研究价值和应用价值。

[32] 与现有技术相比，本发明具有以下优势：

[33] 1. 本发明制备的 纳米杂化药物载体 为微球或多孔膜结构，且该制备过程条件温和，操作简便；

[34] 2. 本发明采用有机 magadiite 作为乳化剂，可通过用不同的有机试剂改性 magadiite ，得到具有不同三相接触角 θ 值的有机 magadiite ，制备 **O/W** 和 W/O 型的稳定 Pickering 乳液；

[35] 3. 本发明采用体内体外都可生物降解的 PLGA 聚合物，对身体无毒害作用，且与人体有很好的相容性。

[36] 附图说明

[37] 图 1 为制备 PLGA-magadiite 纳米杂化 药 物控释微球的过程的微观示意图；

[38] 图 2 为制备 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释膜的过程的微观示意图；

[39] 图 3 a 为纯的 magadiite 的 SEM 图；

[40] 图 3 b 为十六烷基三苯基季磷盐改性的 magadiite 的 SEM 图；

[41] 图 4 为乳液的偏光显微镜图；

[42] 图 5 为 PLGA- m agadiite 包裹药物 5- 氟尿嘧啶的 TEM 图。

[43] 具体实施方式

[44] 下面结合附图和实例对本发明的具体实施作进一步说明，但本发明的实施方式不限于此。

[45] 实施**例 1**

[46] 称取 5g 麦羟硅钠石（ SEM 图见 图 3a ）和 1g 十六烷基 三苯基溴化磷放入到 500ml 的烧杯中，加入 100ml 的去离子水，将烧杯置于磁力搅拌水浴锅中于 80 ℃下搅拌 24 小时，待反应结束后，将产物过滤并用去离子水洗涤 3 次，将得到的滤液在 80 ℃下干燥 6h ，之后研磨得到 有机麦羟硅钠石（ SEM 图见 图 3b ）。称取 2mg 左炔诺孕酮和 1g 有机麦羟硅钠石 以及 1g 的 PLGA 混合溶于 50ml 乙酸乙酯中，混合后置于 100ml 的烧杯中，放于磁力搅拌水浴锅中在室温下搅

拌 6h 之后，置于超声环境（40KHz）下超声 3h，之后加入到去离子水中，水油体积比为 1:2。混合超声得到稳定均一乳白色的 Pickering 乳液（偏光显微镜图见图 4），采用溶剂挥发法除去油相乙酸乙酯，最后在真空 80 ℃下干燥，得到包有药物左炔诺孕酮的 纳米杂化药物控释微球。其结构示意图如图 1 所示，改性的有机麦羟硅钠石为硬相起支撑作用，和 PLGA 缠绕形成微球，药物包含于微球内。

[47] 实施**例 2**

[48] 称取 5g 麦羟硅钠石和 1 g 十六烷基三甲基溴化铵放入到 500ml 的烧杯中，加入 100ml 的去离子水，将烧杯置于磁力搅拌水浴锅中于 80 ℃下搅拌 24 小时，待反应结束后，将产物过滤并用去离子水洗涤 3 次，将得到的滤液在 80 ℃下干燥 6h，之后研磨得到 有机麦羟硅钠石。称取 1g 有机麦羟硅钠石 以及 1g 的 PLGA 混合溶于 50ml 二氯甲烷中，超声混合后置于 100ml 的烧杯中，将 2mg 阿霉素溶于 50ml 去离子水中，将油相和水相混合，水油 体积比 为 2:1，置于超声环境 （40KHz） 下超声 3h 得到稳定的 乳白色 的 Pickering 乳液。之后，用溶剂挥发法除去油相二氯甲烷，最后在真空 80 ℃下干燥，得到含有药物阿霉素的纳米杂化药物控释膜。 其结构示意图如图 2 所示。

[49] 实施**例 3**

[50] 称取 5g 麦羟硅钠石和 1g 十六烷基三甲基季磷盐放入到 500ml 的烧杯中，加入 100ml 的去离子水，将烧杯置于磁力搅拌水浴锅中于 80 ℃下搅拌 24 小时，待反应结束后，将产物过滤并用去离子水洗涤 3 次，将得到的滤液在 80 ℃下干燥 6h，之后研磨得到 有机麦羟硅钠石。称取 2mg 5- 氟尿嘧啶 和 1g 有机麦羟硅钠石 以及 1g 的 PLGA 混合溶于 50ml 乙酸乙酯中，超声混合均匀后置于 100ml 的烧杯中，放于磁力搅拌水浴锅中在室温下搅拌 6h 之后，置于超声环境 （40KHz） 下超声 3h，之后加入到去离子水中，水油 体积比 为 8:9。混合超声得到稳定均一 乳白色 的 Pickering 乳液，采用溶剂挥发法除去油相乙酸乙酯，最后在真空 80 ℃下干燥，得到包有药物 5- 氟尿嘧啶 的纳米杂化药物控释微球。图 5 为 PLGA- m agadiite 包裹药物 5- 氟尿嘧啶的 TEM 图。

[51] 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

[权利要求 1] 一种以麦羟硅钠石为乳化剂的 Pickering 乳液模板法制备纳米杂化药物载体的方法，其特征在于， 包括以下步骤:

1 ）将 PLGA 、模型药物、接触角 θ<90° 的有机麦羟硅钠石加入到油相中，机械搅拌和超声分散至均匀，得到混合物 A ；

2 ）将混合物 A 加入到去离子水中，搅拌，超声分散，得稳定的 O/W 型 Pickering 乳液；

3 ）采用溶剂挥发法，先升温将内相的有机溶剂挥发，再干燥去除水，得到纳米杂化药物载体，即 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释微球。

[权利要求 2] 一种以麦羟硅钠石为乳化剂的 Pickering 乳液模板法制备纳米杂化药物载体的方法，其特征在于， 包括以下步骤:

1 ）将 PLGA 与接触角 θ>90° 的有机麦羟硅钠石加入到油相中，机械搅拌和超声分散至均匀，得到混合物 B ；

2 ）把混合物 B 加入溶有模型药物的去离子水中，搅拌与超声分散，得稳定的 W/O 型 Pickering 乳液；

3 ）然后用溶剂挥发法将外相的有机溶剂挥发，再升温干燥去除内相中的水，可得到纳米杂化药物控释载体，即 PLGA-magadiite 纳米杂化药物控释膜。

[权利要求 3] 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于， 所述模型药物为非水溶性药物，步骤 2 ）中油水体积比小于 1 。

[权利要求 4] 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于， 所述模型药物为水溶性药物，步骤 2 ）中油水体积比大于 1 。

[权利要求 5] 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述模型药物为左炔诺孕酮或紫杉醇。

[权利要求 6] 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述模型药物为阿霉素。

[权利要求 7] 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所述油相为二氯甲烷或乙酸乙酯。

[权利要求 8] 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，所述有机麦羟硅钠石是麦羟硅钠石经有机季磷盐、有机季铵盐和硅烷中的一种改性得到。

[权利要求 9] 由权利要求 1-8 任一项所述的方法制备的纳米杂化药物载体。

[权利要求 10] 根据权利要求 9 所述的纳米杂化药物载体，其特征在于，该纳米杂化药物载体包括以下组分：有机麦羟硅钠石、 PLGA 和药物。

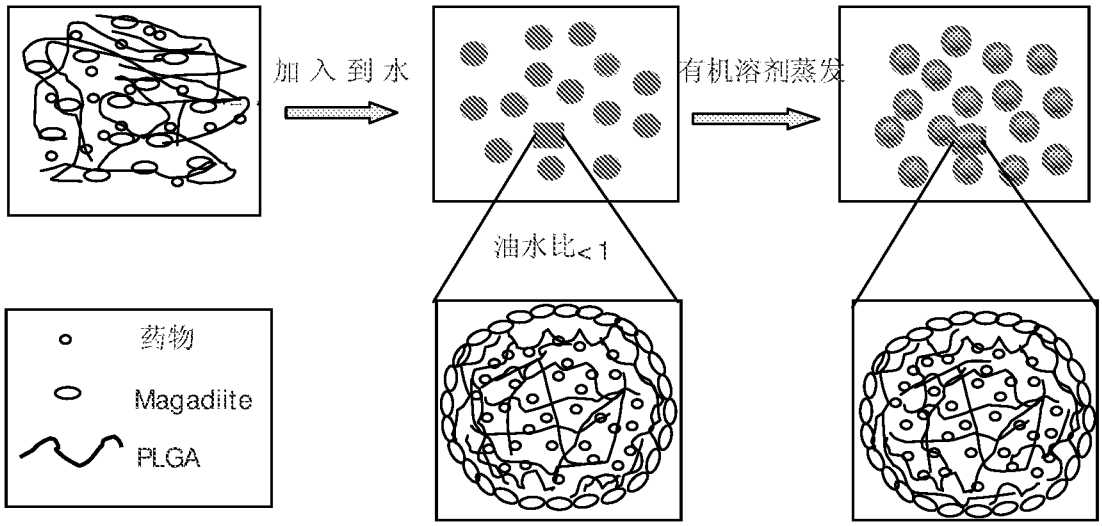

加入到水
有机溶剂蒸发
油水比<1
药物
Magadiite
PLGA

图 1

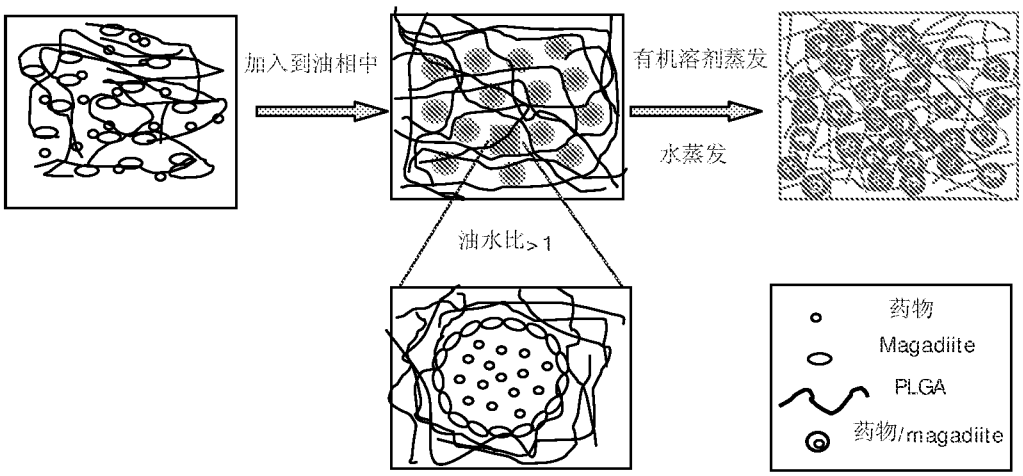

加入到油相中
有机溶剂蒸发
水蒸发
油水比>1
药物
Magadiite
PLGA
药物/magadiite

图 2

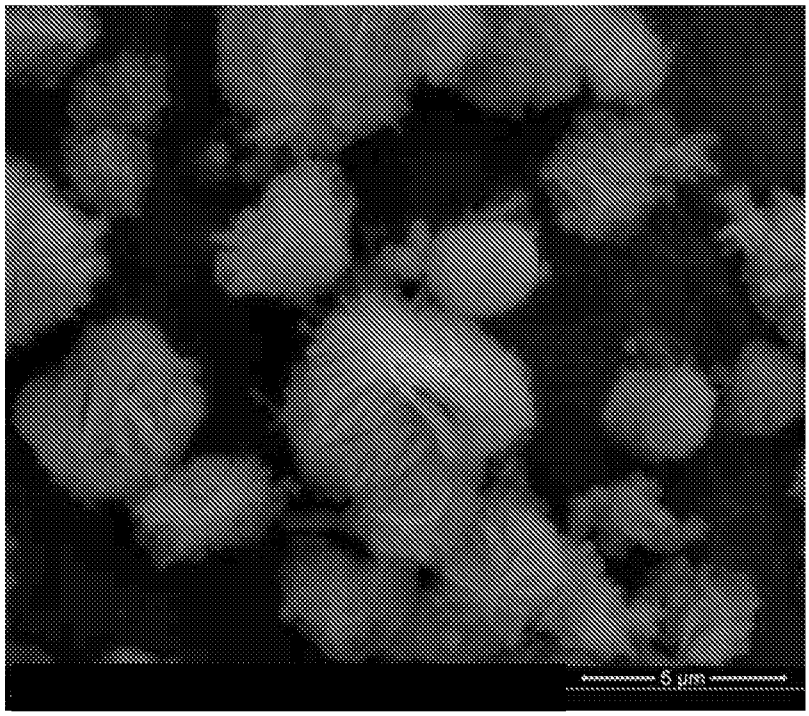


图 3a

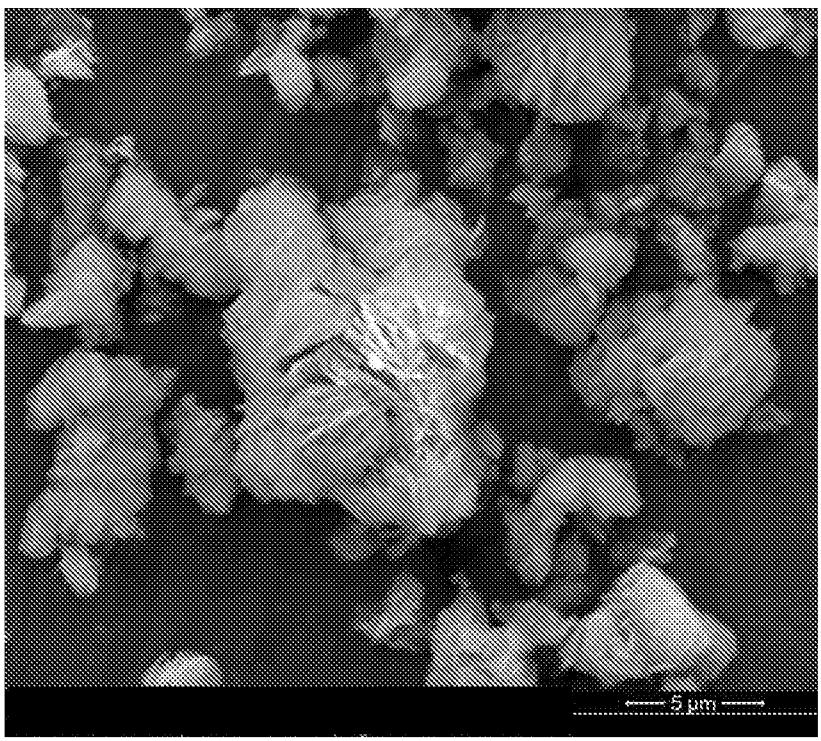


图 3b

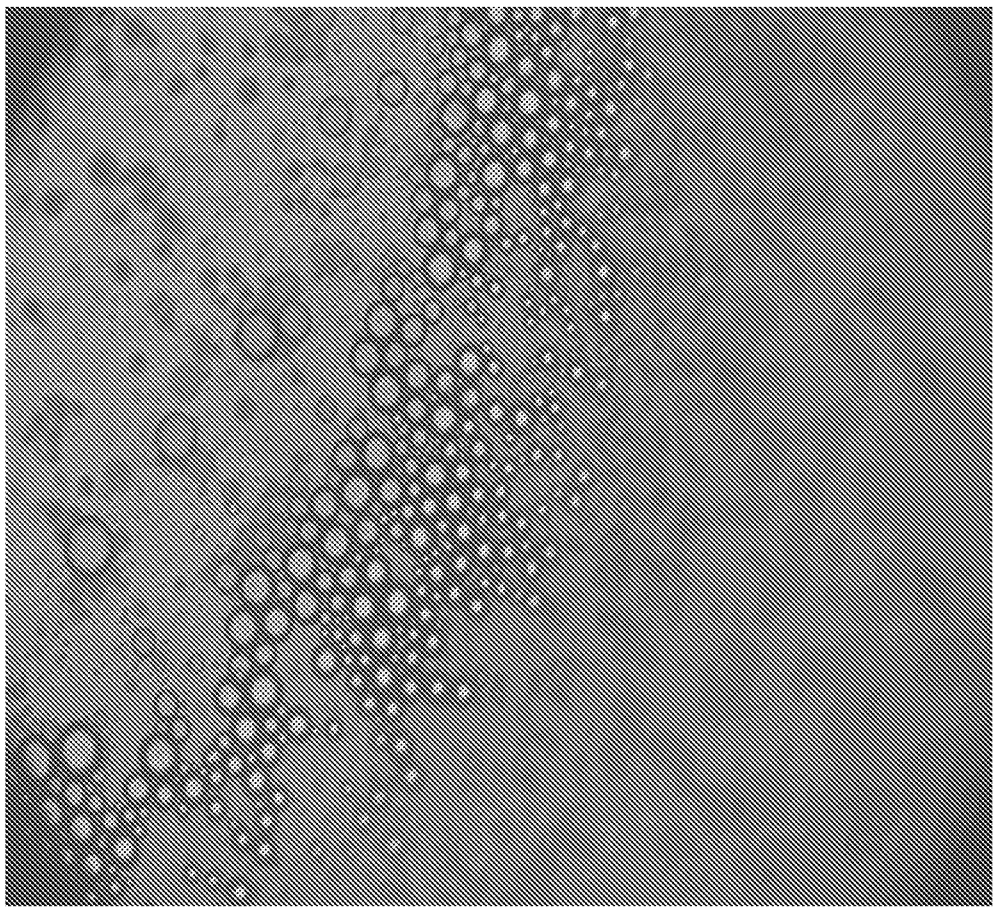


图 4

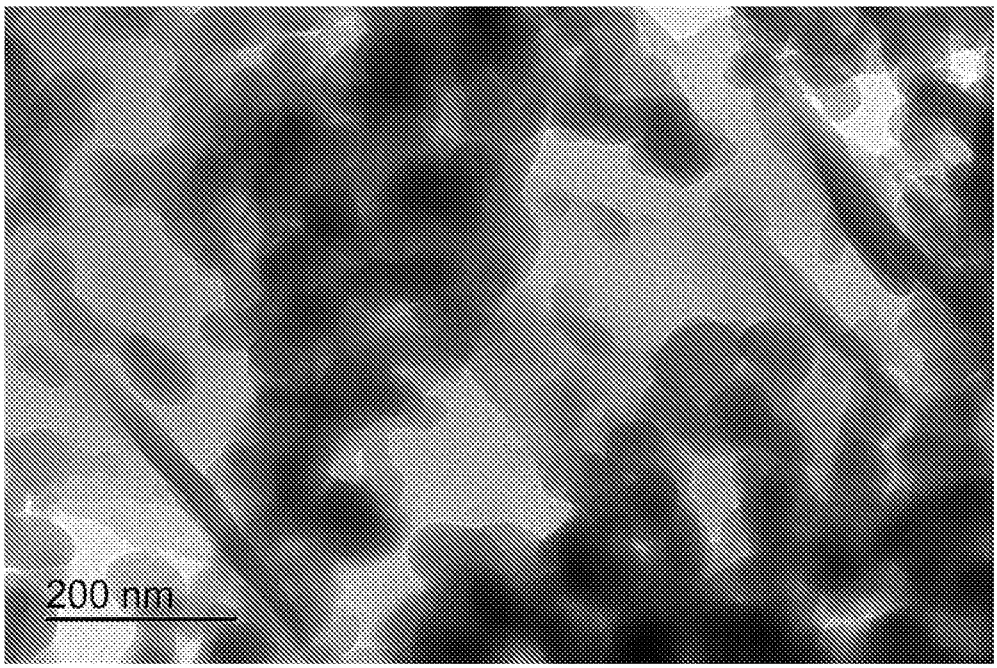


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/114187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/51 (2006.01) i; A61K 47/24 (2006.01) i; A61K 47/34 (2017.01) i; A61K 31/57 (2006.01) i; A61K 31/704 (2006.01) i; A61K 31/513 (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)

CNMED; CPRSABS; CNABS; CNKI; CJFD; VEN: 催乳剂, 乳剂, 乳液, 麦羟硅钠石, 固体颗粒, 皮克林乳液, Pickering, emulsion, PLGA, magadiite, melatonin

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 106519092 A (SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY), 22 March 2017 (22.03.2017), entire document	1-10
A	张卫红 等, "Pickering 乳液聚合技术在制备中空复合体中的应用", 现代化工, 28(11), 20 November 2008 (20.11.2008), pages 86-89 and 94, (ZHANG, Weihong et al., Advance on Pickering emulsion polymerization in fabricating hollow composite structures, MODERN CHEMICAL INDUSTRY)	1-10
A	易成林 等, "颗粒乳化剂的研究及应用", 化学进展, 23(01), 31 January 2011 (31.01.2011), pages 65-79, (YI, Chenglin et al., Research and Application of Particle Emulsifiers, PROGRESS IN CHEMISTRY)	1-10

☐ 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
16 January 2018	22 February 2018
Name and mailing address of the ISA 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 YIN, Ting Telephone No. (86-10) 62411039

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/114187

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106519092 A	22 March 2017	None	

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2017/114187

A. 主题的分类

A61K 9/51(2006.01)i; A61K 47/24(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61K 31/57(2006.01)i; A61K 31/704(2006.01)i; A61K 31/513(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）)

CNMED;CPRSABS;CNABS;CNKI;CJFD;VEN:乳化剂，乳剂，乳液，麦羟硅钠石,固体颗粒，皮克林乳液，Pickering, emulsion, PLGA, magadiite, melatonin

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	CN 106519092 A (华南理工大学) 2017年 3月 22日 (2017-03-22) 全文	1-10
A	张卫红等. "Pickering乳液聚合技术在制备中空复合体中的应用" 现代化工, 第28卷，第11期，2008年 11月 20日 (2008-11-20)， 第86-89，94页	1-10
A	易成林等. "颗粒乳化剂的研究及应用" 化学进展, 第23卷，第01期，2011年 1月 31日 (2011-01-31)， 第65-79页	1-10

☐ 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
2018年 1月 16日	2018年 2月 22日
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451	受权官员 尹婷 电话号码 (86-10)62411039

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/114187

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 106519092 A	2017年 3月 22日	无	