

(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
2016 年 6 月 30 日 (30.06.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/101854 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/098050
- (22) 国际申请日: 2015 年 12 月 21 日 (21.12.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410837172.4 2014 年 12 月 26 日 (26.12.2014) CN
- (71) 申请人: 深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。
- (72) 发明人: 蔡林涛 (CAI, Lintao); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 郑明彬 (ZHENG, Mingbin); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 陈泽 (CHEN, Ze); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号,

Guangdong 518055 (CN)。 罗震宇 (LUO, Zhenyu); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 赵鹏飞 (ZHAO, Pengfei); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 龚萍 (GONG, Ping); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。

(74) 代理人: 深圳鼎合诚知识产权代理有限公司 (DHC IP ATTORNEYS); 中国广东省深圳市福田区金田路与福华路交汇处现代国际大厦 2201, Guangdong 518048 (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, 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, KN, KP, KR, 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。

[见续页]

(54) Title: ICG-ENCAPSULATED POLYMER-PHOSPHOLIPID NANOPARTICLE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种包载 ICG 的聚合物-磷脂纳米颗粒及其制备方法

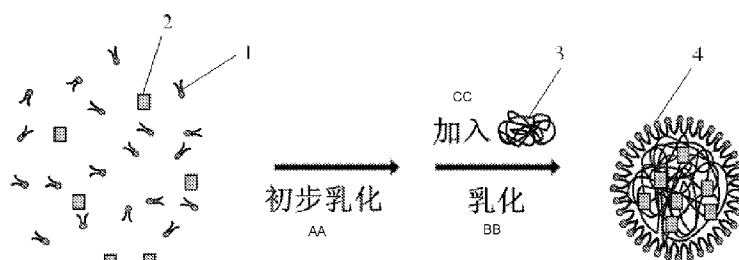


图 1 / FIG. 1

AA PRELIMINARILY EMULSIFYING
BB EMULSIFYING
CC ADDING

(57) Abstract: Provided is an ICG-encapsulated polymer-phospholipid nanoparticle. The ICG-encapsulated polymer-phospholipid nanoparticle comprises a core and a shell, wherein the core is formed by coating the surface of ICG with a polymer, the shell is a phospholipid, and the phospholipid is coated onto the surface of the polymer; the polymer is polyglycolide lactide or polylactic acid. The ICG-encapsulated polymer-phospholipid nanoparticle has a uniform particle size and stable properties. Also provided is a preparation method for the ICG-encapsulated polymer-phospholipid nanoparticle, wherein the ICG-encapsulated polymer-phospholipid nanoparticle is prepared by using a one-step high pressure homogenization method. The preparation method is simple and can prepare a large dose of the ICG-encapsulated polymer-phospholipid nanoparticle.

(57) 摘要: 本发明提供了一种包载 ICG 的聚合物-磷脂纳米颗粒, 所述包载 ICG 的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳, 所述内核由聚合物包覆在 ICG 表面形成, 所述外壳为磷脂, 所述磷脂包覆于所述聚合物表面, 所述聚合物为聚乙交酯丙交酯或聚乳酸, 所述包载 ICG 的聚合物-磷脂纳米颗粒粒径均一、性质稳定。本发明还提供了一种包载 ICG 的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备方法, 采用一步高压匀浆法制备包载 ICG 的聚合物-磷脂纳米颗粒, 制备方法简单, 能够制备大剂量的包载 ICG 的聚合物-磷脂纳米颗粒。



WO 2016/101854 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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物载体领域，具体涉及一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒及其制备方法。

[0002]

[0003] 背景技术

[0004] 聚合物纳米颗粒和纳米脂质体为代表的两类主流纳米载体能高效包裹和传输药物或基因等，成为各国科学家的研究热点。聚合物纳米颗粒具有药物包封能力强、细胞内吞效率高、体内循环时间长等优点。纳米脂质体具备生物安全性优良、传输能力高效、制备工艺简单等特性。结合聚合物和磷脂各自的优势制备出的聚合物-磷脂纳米颗粒已被广泛应用于药物的传递。但是现有的聚合物-磷脂纳米颗粒制备方法主要为超声法和纳米沉析法，制备的剂量局限于1-3毫升的实验剂量，限制了聚合物-磷脂纳米颗粒的产业化进程。

[0005]

[0006] 发明内容

[0007] 为解决上述问题，本发明提供了一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒及其制备方法。本发明包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒采用一步高压匀浆法制备，制备方法简单，能够制备大剂量的聚合物-磷脂纳米颗粒，解决了现有技术中聚合物-磷脂纳米颗粒制备剂量较小的问题。

[0008] 本发明第一方面提供了一种包载ICG（吲哚菁绿）的聚合物-磷脂纳米颗粒，所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，所述内核由聚合物包覆在ICG表面形成，所述外壳为磷脂，所述磷脂包覆于所述聚合物表面，所述聚合物为聚乙交酯丙交酯（PLGA）或聚乳酸（PLA）。

[0009] 优选地，所述磷脂为大豆卵磷脂、氢化大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化蛋黄卵磷脂、磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺中的至少一种。

[0010] 优选地，所述聚合物与所述ICG的质量比为1:0.8-2.4，所述磷脂与所述ICG的质

量比为1:1-3。

[0011] 优选地，所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的粒径为20-300nm。

[0012] 本发明第一方面提供的包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒粒径均一、性质稳定，放置30天后未出现沉降、凝絮现象，所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒可用于肿瘤的靶向识别和光热治疗。

[0013] 本发明第二方面提供了一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备方法，包括以下步骤：

[0014] (1) 将磷脂和ICG溶解于溶剂中，得到混合溶液，在60°C-90°C下，压力为500-1400bar条件下，将所述混合溶液进行初步乳化1-5min，得到乳化液；

[0015] (2) 向所述乳化液中滴加聚合物溶液，在60°C-90°C下，压力为500-1400bar条件下，继续乳化4-6min，形成含有包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的溶液，即得所述含有包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒，所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，所述内核由聚合物包覆在ICG表面形成，所述外壳为磷脂，所述磷脂包覆于所述聚合物表面，所述聚合物为聚乙交酯丙交酯（PLGA）或聚乳酸（PLA）。

[0016] 优选地，所述磷脂为大豆卵磷脂、氢化大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化蛋黄卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺中的至少一种。

[0017] 优选地，所述聚合物与所述ICG的质量比为1:0.8-2.4。

[0018] 优选地，所述磷脂与所述ICG的质量比为1:1-3。

[0019] 优选地，所述溶剂为质量浓度为4%的乙醇水溶液。

[0020] 优选地，所述混合溶液中，所述磷脂的浓度为0.15-0.75mg/mL，所述ICG的浓度为0.2-1.5mg/mL。

[0021] 优选地，所述聚合物的分子量为5000-15000。

[0022] 优选地，将所述聚合物溶解于乙氰或丙酮中得到所述聚合物溶液。

[0023] 优选地，所述聚合物溶液的浓度为1-5mg/mL。

[0024] 优选地，所述含有包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的溶液的体积为50mL-1000mL。

[0025] 优选地，所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的粒径为20-300nm。

[0026] 本发明第二方面提供的一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒制备方法，采用一步高压匀浆法制备包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒，操作简单，能够制备大剂量的包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒，为该纳米颗粒的放大生产和临床研究提供基础，制备的纳米颗粒粒径均一、性质稳定。

[0027] 综上，本发明提供的一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒及其制备方法的有益效果包括以下几个方面：

[0028] 1、本发明提供的一步高压匀浆法能够制备大剂量的包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒，为该纳米颗粒的放大生产和临床研究提供基础。该制备方法简便易行，便于操作推广。

[0029] 2、所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒粒径均一，性质稳定，放置30天后未出现沉降、凝絮现象。

[0030]

[0031] 附图说明

[0032] 图1为实施例1包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备过程示意图。

[0033]

[0034] 具体实施方式

[0035] 以下所述是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也视为本发明的保护范围。

[0036] 实施例1：

[0037] 一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备方法，包括以下步骤：

[0038] （1）将大豆卵磷脂和ICG溶于质量浓度为4%的乙醇水溶液中得到混合溶液，混合溶液中大豆卵磷脂的浓度为0.15mg/mL，ICG浓度为0.2mg/mL，总体积为40 mL；将混合溶液保持90°C温度下，压力调至500bar，初步乳化2min，得到乳化液；

[0039] （2）将分子量为5000的聚合物PLGA溶于乙氰中，得到浓度为1mg/mL的PLGA溶液，总体积为10mL；滴加PLGA溶液至乳化液中，温度保持90°C，压力保持500bar，继续乳化4min，形成50mL含有包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒的溶液，即

得包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒。

[0040] 图1为实施例1包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备过程示意图，从图1可以看出，将大豆卵磷脂1和ICG 2混合后进行初步乳化，然后加入聚合物3继续乳化，得到包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒4，该包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，内核由聚合物3包覆在ICG 2表面形成，外壳为大豆卵磷脂1，大豆卵磷脂1包覆于聚合物3表面。

[0041] 通过粒度仪测定纳米颗粒粒径为20-300nm。将该含有包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒的溶液放置30天，30天后未出现沉降、凝絮现象，说明具有核壳结构的包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒性质较为稳定。

[0042] 实施例2:

[0043] 一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备方法，包括以下步骤:

[0044] (1) 将大豆卵磷脂和ICG溶于质量浓度为4%的乙醇水溶液中得到混合溶液，混合溶液中大豆卵磷脂的浓度范围为0.75 mg/mL，ICG浓度为1.5mg/mL，总体积为40mL；将混合溶液保持60°C温度下，压力调至1400bar，初步乳化2 min，得到乳化液；

[0045] (2) 将分子量为15000的聚合物PLGA溶于乙氰中，得到浓度为5mg/mL的PLGA溶液，总体积为10mL；滴加PLGA溶液至乳化液中，温度保持60°C，压力保持1400bar，继续乳化6min，形成50mL含有包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒的溶液，即得包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒。通过粒度仪测定颗粒粒径为20-300nm。该包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，内核由聚合物PLGA包覆在ICG表面形成，外壳为大豆卵磷脂，大豆卵磷脂包覆于聚合物表面。

[0046] 实施例3:

[0047] 一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备方法，包括以下步骤:

[0048] (1) 将大豆卵磷脂和ICG溶于质量浓度为4%的乙醇水溶液中得到混合溶液，混合溶液中大豆卵磷脂的浓度为0.15 mg/mL，ICG浓度为0.2mg/mL，总体积为800mL；将混合溶液保持80°C温度下，压力调至500bar，初步乳化2 min，得到乳化液；

[0049] (2) 将分子量为10000的聚合物PLGA溶于乙氰中，得到浓度为1mg/mL的PLG

A溶液，总体积为200mL；滴加PLGA溶液至乳化液中，温度保持80℃，压力保持500bar，继续乳化4min，形成1000mL含有包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒的溶液，即得包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒。通过粒度仪测定颗粒粒径为20-300nm。该包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，内核由聚合物PLGA包覆在ICG表面形成，外壳为大豆卵磷脂，大豆卵磷脂包覆于聚合物表面。

[0050] 实施例4:

[0051] 一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备方法，包括以下步骤:

[0052] (1) 将大豆卵磷脂和ICG溶于质量浓度为4%乙醇水溶液中得到混合溶液，混合溶液中大豆卵磷脂的浓度为0.75 mg/mL，ICG浓度为1.5mg/mL，总体积为800mL；将混合溶液保持90℃温度下，压力调至1400bar，初步乳化1min；得到乳化液；

[0053] (2) 将分子量为15000的聚合物PLGA溶于乙氰中，得到浓度为5mg/ml的PLGA溶液，总体积为200mL；滴加PLGA溶液至乳化液中，温度保持90℃，压力保持1400bar，继续乳化6min，形成1000mL含有包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒的溶液，即得包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒。通过粒度仪测定颗粒粒径为20-300 nm。该包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，内核由聚合物PLGA包覆在ICG表面形成，外壳为大豆卵磷脂，大豆卵磷脂包覆于聚合物表面。

[0054] 实施例5:

[0055] 一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备方法，包括以下步骤:

[0056] (1) 将大豆卵磷脂和ICG溶于质量浓度为4%乙醇水溶液中得到混合溶液，混合溶液中大豆卵磷脂的浓度为0.5mg/mL，ICG浓度为1.5mg/mL，总体积为800mL；将混合溶液保持60℃温度下，压力调至800bar，初步乳化5min，得到乳化液；

[0057] (2) 将分子量为15000的聚合物PLGA溶于乙氰中，得到浓度为2.5mg/mL的PLGA溶液，总体积为200mL；滴加PLGA溶液至乳化液中，温度保持60℃，压力保持800bar，继续乳化4min，形成1000mL含有包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒，即得包载ICG的PLGA-磷脂纳米颗粒。通过粒度仪测定颗粒粒径为20-300nm。该包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，内核由聚合物PLGA包覆在ICG

表面形成，外壳为大豆卵磷脂，大豆卵磷脂包覆于聚合物表面。

[0058] 实施例6:

[0059] 一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备方法，包括以下步骤:

[0060] (1) 将大豆卵磷脂和ICG溶于质量浓度为4%乙醇水溶液中得到混合溶液，混合溶液中大豆卵磷脂的浓度为0.5mg/mL，ICG浓度为1.5mg/mL，总体积为40mL；将混合溶液保持90°C温度下，压力调至800bar，初步乳化2 min；得到乳化液；

[0061] (2) 将分子量为15000的聚合物PLA溶于乙氰中，得到浓度为2.5mg/mL的PLA溶液，总体积为10mL；滴加PLA溶液至初步乳化液中，温度保持90°C，压力保持800bar，继续乳化6min，形成50mL的含有包载ICG的PLA-磷脂纳米颗粒的溶液，即得包载ICG的PLA-磷脂纳米颗粒。通过粒度仪测定颗粒粒径为20-300nm。该包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，内核由聚合物PLA包覆在ICG表面形成，外壳为大豆卵磷脂，大豆卵磷脂包覆于聚合物表面。

[0062] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

技术问题

问题的解决方案

发明的有益效果

权利要求书

- [权利要求 1] 一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒，其特征在于，所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，所述内核由聚合物包覆在ICG表面形成，所述外壳为磷脂，所述磷脂包覆于所述聚合物表面，所述聚合物为聚乙交酯丙交酯或聚乳酸。
- [权利要求 2] 如权利要求1所述的纳米颗粒，其特征在于，所述磷脂为大豆卵磷脂、氢化大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化蛋黄卵磷脂、磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺中的至少一种。
- [权利要求 3] 如权利要求1所述的纳米颗粒，其特征在于，所述聚合物与所述ICG的质量比为1:0.8-2.4，所述磷脂与所述ICG的质量比为1:1-3。
- [权利要求 4] 如权利要求1所述的纳米颗粒，其特征在于，所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的粒径为20-300nm。
- [权利要求 5] 一种包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：
- (1) 将磷脂和ICG溶解于溶剂中，得到混合溶液；在60°C-90°C下，压力为500-1400bar条件下，将所述混合溶液进行初步乳化1-5min，得到乳化液；
- (2) 向所述乳化液中滴加聚合物溶液，在60°C-90°C下，压力为500-1400bar条件下，继续乳化4-6min，形成含有包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的溶液，即得所述含有包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒，所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒包括内核和外壳，所述内核由聚合物包覆在ICG表面形成，所述外壳为磷脂，所述磷脂包覆于所述聚合物表面，所述聚合物为聚乙交酯丙交酯或聚乳酸。
- [权利要求 6] 如权利要求5所述的纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述磷脂为大豆卵磷脂、氢化大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化蛋黄卵磷脂、磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺中的至少一种。
- [权利要求 7] 如权利要求5所述的纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述聚合物与所述ICG的质量比为1:0.8-2.4，所述磷脂与所述ICG的质量比为1:1-

3。

- [权利要求 8] 如权利要求5所述的纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述混合溶液中，所述磷脂的浓度为0.15-0.75mg/mL，所述ICG的浓度为0.2-1.5 mg/mL。
- [权利要求 9] 如权利要求5所述的纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述聚合物溶液的浓度为1-5mg/mL。
- [权利要求 10] 如权利要求5所述的纳米颗粒的制备方法，其特征在于，所述包载ICG的聚合物-磷脂纳米颗粒的粒径为20-300nm。

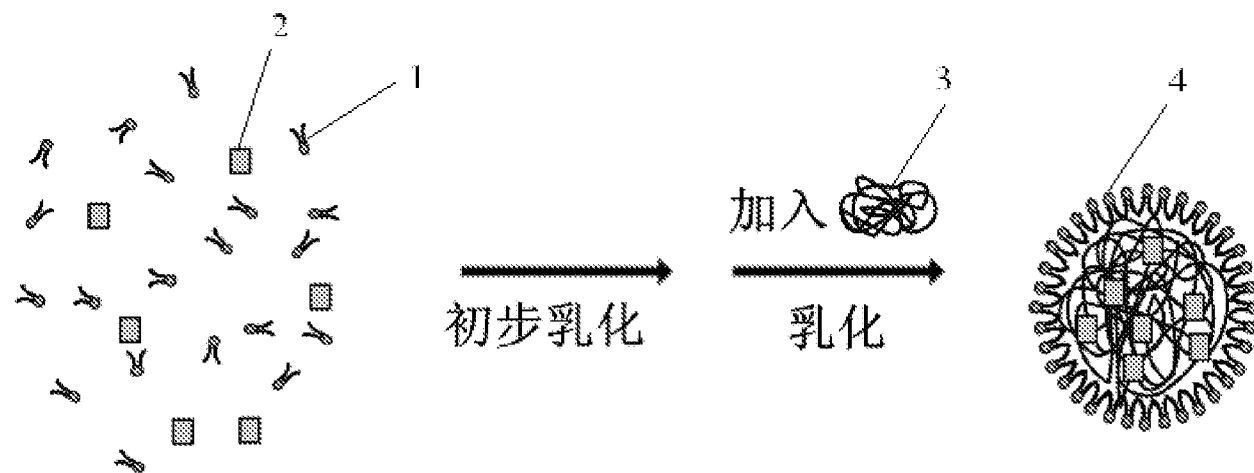


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/098050

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/14 (2006.01) i; A61K 47/34 (2006.01) i; A61K 47/24 (2006.01) i; A61P 35/00 (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)

Data bases: CNKI; CNPAT, WPI; EPODOC; STN; ELSEVIER; EMBASE; ISI Web of Knowledge

Key words: poly lactic-co-glycolic acid, poly lactide-co-glycolide acid, polylactic acid, orthophosphoric acid, ICG, indocyanine green, PLGA, Poly (lactide-co-glycolide) copolymer, PLA, phospholipid, phosphatidylcholine, PC, soy lecithin, hydrogenated soy lecithin, egg yolk lecithin, hydrogenated egg yolk lecithin, phosphatidylethanolamine, high pressure homogenization, HPPH, nanoparticle, emulsify+, emulsified, emulsion

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 104587467 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY), 06 May 2015 (06.05.2015), the whole document	1-10
Y	CN 102533248 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 04 July 2012 (04.07.2012), claims 1-9	1-4
Y	CN 103861123 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 18 June 2014 (18.06.2014), claim 1	1-4
A	ZHAO, Pengfei et al., "Improving Drug Accumulation and Photothermal Efficacy in Tumor Depending on Size of ICG Loaded Lipid-Polymer Nanoparticles", BIOMATERIALS, volume 35, number 23, 26 April 2014 (26.04.2014), ISSN: 0142-9612, 6037-6046	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 05 March 2016 (05.03.2016)	Date of mailing of the international search report 24 March 2016 (24.03.2016)
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 XIAO, Jing Telephone No.: (86-10) 62411141

International application No.
PCT/CN2015/098050

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/098050

A. 主题的分类

A61K 9/14(2006.01)i; A61K 47/34(2006.01)i; A61K 47/24(2006.01)i; A61P 35/00(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))

数据库: CNKI; CNPAT, WPI; EPODOC; STN; ELSEVIER; EMBASE; ISI Web of Knowledge 关键词: 吲哚菁绿, 乳酸-羟基乙酸共聚物, 聚乙交酯丙交酯, 聚乳酸, 磷酸, 卵磷脂, 磷脂酰胆碱, 高压均质法, 纳米颗粒, 乳化, ICG, indocyanine green, PLGA, Poly(lactide-co-glycolide) copolymer, PLA, phospholipid, phosphatidylcholine, PC, soy lecithin, hydrogenated soy lecithin, egg yolk lecithin, hydrogenated egg yolk lecithin, phosphatidylethanolamine, high pressure homogenization, HPPH, nanoparticle, emulsify+, emulsified, emulsion

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
PX	CN 104587467 A (深圳先进技术研究院) 2015年 5月 6日 (2015 - 05 - 06) 全文	1-10
Y	CN 102533248 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2012年 7月 4日 (2012 - 07 - 04) 权利要求1-9	1-4
Y	CN 103861123 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2014年 6月 18日 (2014 - 06 - 18) 权利要求1	1-4
A	Pengfei Zhao 等. "Improving drug accumulation and photothermal efficacy in tumor depending on size of ICG loaded lipid-polymer nanoparticles" Biomaterials, 第35卷, 第23期, 2014年 4月 26日 (2014 - 04 - 26), ISSN: 0142-9612, 6037-6046	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	"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
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	"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
"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)	"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
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	"&" 同族专利的文件
"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	

国际检索实际完成的日期

2016年 3月 5日

国际检索报告邮寄日期

2016年 3月 24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

肖晶

电话号码 (86-10)62411141

国际申请号	PCT/CN2015/098050
-------	-------------------

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	104587467	A	2015年 5月 6日	无	
CN	102533248	A	2012年 7月 4日	CN	102533248 B 2014年 3月 26日
CN	103861123	A	2014年 6月 18日	无	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)