

(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
2023 年 8 月 24 日 (24.08.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/155753 A1

- (51) 国际专利分类号:
C08G 75/06 (2006.01) *A61L 24/00* (2006.01)
C09J 181/02 (2006.01) *A61L 27/52* (2006.01)
C08J 3/075 (2006.01) *A61L 27/54* (2006.01)
C08L 81/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2023/075694
- (22) 国际申请日: 2023 年 2 月 13 日 (13.02.2023)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202210137312.1 2022年2月15日 (15.02.2022) CN
- (71) 申请人: 四川大学(SICHUAN UNIVERSITY) [CN/
CN]; 中国四川省成都市武侯区一环路南
一段24号, Sichuan 610041 (CN)。

- (72) 发明人: 张仕勇(ZHANG, Shiyong); 中国四川省成
都市武侯区一环路南一段24号, Sichuan 610041
(CN)。 李鹏飞(LI, Pengfei); 中国四川省成都市武
侯区一环路南一段24号, Sichuan 610041 (CN)。
刘财坤(LIU, Caikun); 中国四川省成都市武侯
区一环路南一段24号, Sichuan 610041 (CN)。 卢
瑞霖(LU, Ruilin); 中国四川省成都市武侯区一
环路南一段24号, Sichuan 610041 (CN)。 贾梦
琦(JIA, Mengqi); 中国四川省成都市武侯区一
环路南一段24号, Sichuan 610041 (CN)。 周晓栋
(ZHOU, Xiaodong); 中国四川省成都市武侯区一
环路南一段24号, Sichuan 610041 (CN)。 谭毅峰
(TAN, Yifeng); 中国四川省成都市武侯区一
环路南一段24号, Sichuan 610041 (CN)。
- (74) 代理人: 北京艾格律诗专利代理有限公司(BEIJING AIGELVSHI PATENT AGENCY CO.,

(54) Title: COMPOSITE HYDROSOL, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种复合水溶胶及其制备方法与应用

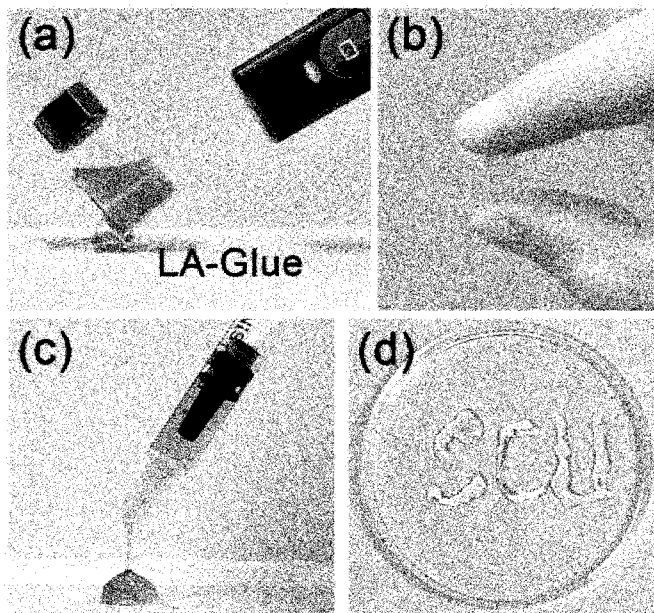


图 1

(57) Abstract: The present invention relates to the technical field of biological materials, and disclosed are a composite hydrosol, a preparation method therefor and an application thereof. The composite hydrosol is obtained by heating and dissolving a mixed dispersion containing lipoic acid and lipoic acid salt and then cooling same, and has good biocompatibility, biodegradability and anti-inflammatory activity. The composite hydrosol not only can be used as a tissue adhesive for adhering to defects of various tissues, but also can be used as a tissue filler for repairing irregular tissue defects. In addition, the composite hydrosol can also be used as a carrier material for

LTD); 中国北京市昌平区北清路1号院7号楼
2层1单元206室, Beijing 102200 (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,
CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ,
IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, 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, ME, 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))。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该
修改后将重新公布(细则48.2(h))。

loading various bioactive components, and has application prospects in drug delivery, etc.

(57) 摘要: 本发明公开了一种复合水溶胶及其制备方法与应用, 属于生物材料技术领域。所述复合水溶胶是通过加热溶解含有硫辛酸和硫辛酸盐的混合分散液并冷却获得, 具有良好的生物相容性、生物降解性和抗炎活性。所述复合水溶胶不仅能作为组织粘合剂用于多种组织的缺损粘合而且能作为组织填充物修复不规整的组织缺损。此外, 所述复合水溶胶还能作为载体材料负载各种生物活性成分, 在药物递送等方面具有应用前景。

一种复合水溶胶及其制备方法与应用

技术领域

本发明属于生物材料技术领域，具体涉及一种复合水溶胶及其制备方法与应用。

背景技术

溶胶作为一类由聚合物和水形成的流动状粘性液体，其在组织缺损粘合、填充以及药物递送方面显示出巨大的应用潜力。譬如，氰基丙烯酸酯生物胶水是目前临床广泛使用的一类溶胶产品，其可替代传统的组织缝合，以规避组织缝合的繁琐过程及其给患者带来的不适/疼痛。然而，目前水溶胶仍然存在许多缺陷，包括生物相容性较差、可降解性差、与软组织的力学相容性差，以及缺乏生物活性等，难以满足临床应用的需求。

发明内容

针对以上问题，本发明提供了一种新型复合水溶胶及其制备方法与应用。所述复合水溶胶由含有硫辛酸和硫辛酸盐的原料制备且在制备过程中不掺入任何有机溶剂和共价交联剂，具有良好的生物相容性。所述复合水溶胶通过动态二硫键交联形成，在机体内具有良好的生物降解性；所述复合水溶胶的降解产物为硫辛酸/硫辛酸盐小分子，具有优异的抗炎活性，其不仅能促进组织缺损的愈合且能有效地避免愈合后疤痕的出现；所述复合水溶胶能在干燥或湿润条件下粘附各种组织和脏器，用于多种组织缺损粘合；所述复合水溶胶还能作为组织填充物填充各种不规整的组织缺损并促进其快速愈合；所述复合水溶胶能高效负载各种生物活性成分，在药物递送方面具有较大的应用价值。

本发明包含以下技术方案：

一种复合水溶胶，是由含有硫辛酸和硫辛酸盐的原料制备而成的流动状粘性液体。单一硫辛酸由于难溶于水不能制备成水溶胶，而单一硫辛酸盐形成的流动状液体降解快，无法满足生物医学应用的需求。本发明通过将硫辛酸和硫辛酸盐复合，成功制备出具有良好生物相容性、生物降解性和生物活性的复合水溶胶。所述复合水溶胶能在不使用任何有机溶剂和共价交联剂的条件下制备，具有良好的生物相容性；所述复合水溶胶能在机体内生物降解，且降解产物为具有抗炎活性的硫辛酸/硫辛酸盐小分子，有利于加速组织缺损愈合并能避免疤痕的生成；

同时,该复合水溶胶能在干燥或湿润条件下粘附各种组织和脏器,用于多种组织缺损粘合;此外,一定条件下该复合水溶胶可转变成凝胶,能作为组织填充物以加速组织的修复和再生;该复合水溶胶还能高效负载各种生物活性成分,在药物递送方面也具有较大的应用价值。

本发明中所述硫辛酸为广义的硫辛酸概念,其既可以是硫辛酸分子,也可以是硫辛酸衍生物或两者的混合物,所述硫辛酸衍生物包括对硫辛酸进行的不影响其核心作用发挥的非实质性改性而获得的改性物(包括但不限于在硫辛酸分子上接枝官能团)。

作为可选方式,在上述复合水溶胶中,所述硫辛酸盐为硫辛酸钠、硫辛酸钾、硫辛酸锂。所述方案中选用的硫辛酸盐中所含金属离子均为正一价,这些正一价金属离子可以作为羧酸根的抗衡离子又不会与硫辛酸发生螯合作用。

作为可选方式,在上述复合水溶胶中,所述硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比为 1:(2~100),含水量为 55~90%。当硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比高于 1:2 时无法形成水溶胶;当硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比为 1:2 时,只形成了含水量为 80%的复合水溶胶溶胶;当硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比为 1:100 时能形成含水量为 55~90%的复合水溶胶;当硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比低于 1:100 时,形成的溶胶降解快,难以满足临床应用的要求。此外,所述复合水溶胶中硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比越大,复合水溶胶的含水量范围越窄;所述复合水溶胶中硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比越小,复合水溶胶的含水量范围越宽。

作为可选方式,在上述复合水溶胶中,所述复合水溶胶的粘性大于等于 3 kPa。有利于与生物组织形成有效粘附。

作为可选方式,在上述复合水溶胶中,所述复合水溶胶是一种流动状的粘性液体,所述复合水溶胶中的硫辛酸分子上的羧基使其能与生物组织发生界面相互作用,进而实现组织粘附。所述复合水溶胶在用作粘合剂时,特别在用于粘接生物组织类的湿润界面时,能够通过硫辛酸的疏水作用排除湿润界面水分的不利影响,大幅提升粘接效果,还能够有效克服现有粘接剂(如氰基丙烯酸酯)存在的生物降解性差、粘合过程放热且粘合后软组织固化等问题。所述复合水溶胶在用作填充材料被植入预定组织部位后,一方面能够有效填充形状不规则空隙部位,另一方面能够与周围组织有效粘连锚定,避免流动扩散到非目标区域。所述复合水

溶胶在用作载体材料时，一方面由于良好的流动性能有利于被负载的物质的均匀分散，并顺利达到目标部位，另一方面可以利用其成胶潜能和粘性实现与目标部位周围组织的固定，实现靶向输送。

作为可选方式，在上述复合水溶胶中，通过将硫辛酸与硫辛酸盐的复合分散液加热使硫辛酸与硫辛酸盐溶解，然后冷却形成流动状的复合水溶胶。通过加热交联制备溶胶的方法简单且不需要额外引入交联剂，确保溶胶良好的生物相容性和生物安全性。

作为可选方式，在上述复合水溶胶中，所述复合水溶胶在大于 60 °C 下反应制备。

作为可选方式，在上述复合水溶胶中，可对所述复合水溶胶中硫辛酸和/或硫辛酸盐的羧基和/或羧酸根进行功能化接枝或修饰，进而改变复合水溶胶的性能。

作为可选方式，在上述复合水溶胶中还含有其它生物活性成分。进一步的，所述生物活性成分具体为生长因子、抗菌剂、药物活性成分、止血剂等，生物活性成分的引入能赋予溶胶更丰富的生物学功能，使其更好的满足临床应用的需求。

本发明还提供了一种上述的复合水溶胶的制备方法，在不使用任何有机溶剂和共价交联剂的条件下，加热溶解硫辛酸和硫辛酸盐的分散液并冷却获得一种硫辛酸/硫辛酸盐复合水溶胶。

作为可选方式，在上述制备方法中，具体包括以下步骤：

步骤 A：将硫辛酸和硫辛酸盐分散于水中制得均匀的硫辛酸和硫辛酸盐分散液。

步骤 B：将步骤 A 中的硫辛酸和硫辛酸盐分散液加热溶解，并冷却至室温即可获得硫辛酸/硫辛酸盐复合水溶胶。

作为可选方式，在上述制备方法中，在所述步骤 A 中加入其它生物活性成分。

作为可选方式，在上述制备方法中，具体包括以下步骤：

步骤 1：将生物活性成分、硫辛酸和硫辛酸盐分散于水中制得均匀的硫辛酸和硫辛酸盐分散液。

步骤 2: 将步骤 1 中的生物活性成分、硫辛酸和硫辛酸盐分散液加热溶解, 并冷却至室温即可获得负载有生物活性成分的硫辛酸/硫辛酸盐复合水溶胶。

本发明还提供了一种上述复合水溶胶的应用, 其特征在于, 将其用作组织缺损粘合剂, 组织缺损填充物和药物递送载体。

本发明还提供了一种上述硫辛酸/硫辛酸盐复合水溶胶制成的粘合剂、填充剂或载体材料。

本说明书中公开的所有特征, 或公开的所有方法或过程中的步骤, 除了互相排斥的特征和/或步骤以外, 均可以以任何方式组合。

本发明的有益效果:

1. 本发明制备的复合水溶胶主要成分是内源性小分子硫辛酸且未使任何有机溶剂和共价交联剂, 具有良好的生物安全性和生物相容性。

2. 本发明制备的复合水溶胶由动态二硫键交联形成, 在机体内具有良好的生物降解性。

3. 本发明制备的复合水溶胶在机体内的降解产物为硫辛酸, 具有优异的抗炎活性, 能抑制炎症通路 NF- κ B 以防止胶原蛋白过度沉积, 进而避免组织缺损修复期间疤痕的形成。

4. 本发明制备的复合水溶胶在粘合组织时不会引起组织固化, 具有良好的力学相容性。

5. 本发明制备的复合水溶胶还可以作为其它生物活性成分的载体, 其在负载其它生物活性成分后具有更丰富的生物学功能, 更好地满足临床应用的需求。

附图说明:

图 1 为复合水溶胶的基本性质。(a)复合水溶胶的丁达尔现象。(b)复合水溶胶对手指的粘附性。(c)复合水溶胶的可注射特性。(d)复合水溶胶的流动特性。

图 2 为复合水溶胶的降解性能。(a)复合水溶胶浸提液的紫外图谱。(b)复合水溶胶和仅由硫辛酸钠构成的液体在 PBS 中降解曲线。

图 3 为复合水溶胶的粘附性。(a)复合水溶胶的粘附机理图。(b) 复合水溶胶对不同物体的粘附性。(c)复合水溶胶通过粘附悬挂起装有超纯水的广口瓶(300 g)。(d)复合水溶胶粘附心、肝、脾、肺和肾等生物组织的实物图。

图 4 为复合水溶胶通过粘合对肝脏缺损进行止血。(a)不同材料粘合肝脏后失

血情况的实物图。(b)不同实验组的失血量的定量分析。

图 5 为复合水溶胶的体外抗炎活性。

图 6 为复合水溶胶粘合缺损皮肤组织后的实物图。

图 7 为不同材料(不处理、手术缝合、3M-Glue 和 LA-Glue)处理伤口后不同时间点伤口的愈合情况。

图 8 为不同材料处理伤口 7 天后伤口部位组织切片的 H&E 染色和 Masson 染色。

图 9 为在不同硫辛酸与硫辛酸钠摩尔比以及不同含水量下制备的复合水溶胶的实物图。

具体实施方式

以下通过实施例的具体实施方式再对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应当将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。在不脱离本发明的精神和原则之内做的任何修改,以及根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的等同替换或者改进,均应包括在本发明的保护范围内。

实施例 1:

(1) 硫辛酸/硫辛酸钠复合水溶胶的制备。

步骤 A: 将 93 mg 硫辛酸和 327 mg 硫辛酸钠分散于 1 mL 水溶液中, 制得硫辛酸和硫辛酸钠分散液。

步骤 B: 将步骤 A 所得分散液在 90 °C 下溶解, 冷却后即可获得硫辛酸/硫辛酸钠复合水溶胶(命名为 LA-Glue)。

(2) 硫辛酸/硫辛酸钠复合水溶胶的性能表征及结果分析。

LA-Glue 的基本性质。如图 1a 所示本实施例制备出的 LA-Glue 为流动状液体, 具有明显的丁达尔现象。如图 1b 所示 LA-Glue 被涂覆到拇指和食指中后能将其粘附到一起, 表明 LA-Glue 良好的皮肤粘附性能。图 1c 和 d 展示了 LA-Glue 被装载于注射器中并涂覆成不同的形态, 表明 LA-Glue 良好的流动性。上述所示实验结果表明 LA-Glue 是一种流动状的粘性液体。

LA-Glue 的体外降解性能。利用紫外分光光度计法测定 LA-Glue 的体外降解性能。步骤如下: 将 LA-Glue(50 mg)黏附在两块猪皮之间, 然后将整个材料浸泡到 1 mL 的 PBS 溶液; 最后, 将浸提 1 h 后的浸提液用 PBS 稀释 3 倍, 并用紫外分光光度测定其紫外吸收图谱。如图 2a 所示, LA-Glue 的浸提液在 330 nm 处具

有明显的紫外吸收峰,与文献硫辛酸小分子在 330 nm 处的特征紫外吸收峰一致,表明 LA-Glue 具有良好的体外降解性且降解产物为硫辛酸。此外,图 2b 对比了 LA-Glue 和在相同条件下制备的仅由硫辛酸钠构成的液体(LaNa-Liquid)在 PBS 中的降解曲线。结果显示 LaNa-Liquid 在 PBS 中浸泡 10 min 后完全降解。相比之下,LA-Glue 呈逐渐降解的趋势,其浸泡 1800 min 后仍有部分 LA-Glue 未被降解,表明硫辛酸的引入能调控复合水凝胶的降解速率,使其能更好地满足临床应用的需求。

LA-Glue 的粘附性。得益于硫辛酸分子中的羧基能与多种生物组织发生界面相互作用,LA-Glue 展示出优异的粘附性(图 3a)。如图 3b 和 c 所示,LA-Glue 不仅能粘附塑料、玻璃、金属、木材、树叶和石头等基材,甚至能通过粘附提起超过 300 g 的广口瓶。此外,LA-Glue 能牢固地粘附到大鼠的心、肝、脾、肺和肾等多种脏器组织表面,并将其悬挂在空中(图 3d)。上述结果表明 LA-Glue 能粘附到多种生物组织表面,具有较大的生物应用潜力。

LA-Glue 的止血性能。利用 Sprague Dawley 大鼠肝脏止血模型来进一步评价 LA-Glue 的粘附性能。首先,在 Sprague Dawley 大鼠肝脏处构建组织缺损。然后,利用 LA-Glue 和 3M-Glue 粘合肝脏缺损。最后,记录肝脏缺损处的失血情况和失血量。如图 4a 所示,未进行任何处理的肝脏缺损处有大量的血液流出。相比之下,利用 LA-Glue 粘合后的肝脏缺损处只有少量的血液流出,表明 3M-Glue 能粘合肝脏缺损进而对其进行止血。此外,失血量的定量结果(图 4b)显示 3M-Glue 组和 LA-Glue 组的失血量相近,明显低于未进行任何处理的肝脏缺损组的失血量。综上所述,LA-Glue 能快速粘合肝脏缺损进而对其止血,且其止血性能接近于商用的 3M-Glue。

LA-Glue 的体外抗炎活性。将 LA-Glue 浸提液与脂多糖(LPS)刺激的小鼠巨噬细胞(RAW 264.7)共培养后,通过检测 RAW 264.7 细胞中炎症基因的相对表达水平来评价 LA-Glue 的体外抗炎活性,具体实验步骤如下:首先,利用 LPS (1.5 $\mu\text{g/mL}$)与 RAW 264.7 细胞共孵育 12 h。然后,利用 LA-Glue 浸提液与 LPS 刺激后的 RAW 264.7 细胞共孵育 24 h。最后,利用 PCR 检测 RAW 264.7 细胞内促炎基因(TNF- α , IL-1 β , IL-6 和 TGF- β 1) 的表达情况。如图 5 所示 LPS 刺激后的细胞呈现较高的炎症反应, TNF- α , IL-1 β , IL-6 和 TGF- β 1 的表达明显高于未进行

LPS 刺激的细胞。与 LA-Glue 作用后 TNF- α , IL-1 β , IL-6 和 TGF- β 1 的表达显著下降, 甚至接近于未进行 LPS 刺激的细胞。上述实验结果表明 LA-Glue 具有优异的体外抗炎活性, 主要原因是其降解释放出的硫辛酸能抑制炎性通路 NF- κ B。

LA-Glue 的力学相容性。通过观察 LA-Glue 粘合皮肤组织缺损后皮肤组织的柔韧性来评价 LA-Glue 的力学相容性。首先, 在 Sprague Dawley 大鼠背部构建皮肤组织缺损。然后, 分别利用手术线缝合以及 LA-Glue 和 3M-Glue 粘合皮肤组织缺损。最后, 通过观察皮肤组织的柔韧性等指标来评价材料与皮肤组织的力学相容性。如图 6 所示, 3M-Glue 虽然能取代传统手术缝合将缺损的皮肤组织粘合在一起, 但 3M-Glue 粘合后皮肤组织明显变硬, 表明 3M-Glue 与皮肤组织具有差的力学相容性。相比之下, LA-Glue 不仅能达到与 3M-Glue 相似的粘合效果且粘合后的皮肤组织仍然具有柔韧性。上述结果表明, 相比较与 3M-Glue, LA-Glue 与皮肤组织具有更好的力学相容性, 使用过程中不会对皮肤组织带来明显的副作用, 显示出良好的临床应用潜力。

LA-Glue 促进伤口愈合的能力。利用 Sprague Dawley 大鼠背部皮肤缺损修复实验来验证 LA-Glue 促进伤口愈合的能力, 大致实验步骤如下: 首先, 在 Sprague Dawley 大鼠背部构建线型皮肤组织缺损。其次, 利用手术线缝合以及 LA-Glue 和 3M-Glue 粘合皮肤组织缺损, 以不做处理的组织缺损作为实验的空白对照组。最后, 通过观察皮肤缺损在不同时间点的修复情况及其组织学切片(H&E 和 Masson 染色)来评价材料促进伤口愈合的能力。如图 7 所示, LA-Glue 组的皮肤缺损愈合速率明显快于空白对照(Control)组、手术线缝合组和 3M-Glue 组。特别地, 植入 7 天后, Control 组、手术线缝合组和 3M-Glue 治疗组都还有明显的疤痕, 相比之下, LA-Glue 治疗组的疤痕完全消失。通过对修复后的皮肤组织进行 H&E 和 Masson 染色进一步分析再生皮肤组织的质量(图 8)。实验结果显示手术线缝合组和 3M-Glue 组的切片中都有明显的组织缺损能被观察到, 而 Control 组的切片中无明显的组织缺损但新生组织还未成熟。相比之下, LA-Glue 组的组织切片中无明显的组织缺损且再生组织中出现毛囊等结构(与正常皮肤组织类似), 表明再生组织已逐渐成熟。上述所有实验结果表明 LA-Glue 不仅能粘合组织缺损而且能加速这些组织缺损的修复。

实施例 2:

本实施例操作与实施例 1 基本相同，只是改变实施例 1 步骤 A 中硫辛酸、硫辛酸钠和水的量，制备不同含水量和不同硫辛酸和硫辛酸钠摩尔比的复合材料（图 9）。通过本实施例制备出的复合材料的成分、含水量和粘性见表 1。

表 1：不同硫辛酸、硫辛酸钠和水的量制备出的复合材料的成分、含水量和粘性。

硫辛酸和硫辛酸钠的摩尔比	含水量(%)	产物状态	粘性(kPa)
1 : 0	90	固液分离	-
1 : 0	83	固液分离	-
1 : 0	77	固液分离	-
1 : 0	67	固液分离	-
1 : 0	50	固液分离	-
1 : 1	90	固液分离	-
1 : 1	83	固液分离	-
1 : 1	77	固态	-
1 : 1	67	固态	-
1 : 1	50	固态	-
1 : 2	90	固液分离	-
1 : 2	83	溶胶	15.2
1 : 2	77	固态	-
1 : 2	67	固态	-
1 : 2	50	固态	-
1 : 4	90	固液分离	-
1 : 4	83	溶胶	10.4
1 : 4	77	溶胶	16.2
1 : 4	67	固态	-
1 : 4	50	固态	-
1 : 10	90	固液分离	-
1 : 10	83	溶胶	7.9
1 : 10	77	溶胶	9.3

1 : 10	67	溶胶	14.7
1 : 10	50	固态	-
1 : 100	90	溶胶	3
1 : 100	83	溶胶	4.2
1 : 100	77	溶胶	5.6
1 : 100	67	溶胶	11.9
1 : 100	50	固态	-

如图 9 所示, 当步骤 A 中硫辛酸与硫辛酸钠的摩尔比为 1 : 0 时, 生成的复合材料均呈现固液分离状态, 未形成水溶胶。当步骤 A 中硫辛酸与硫辛酸钠的摩尔比为 1 : 1 时, 生成的复合材料状态为固液分离或固态, 同样未形成水溶胶。当步骤 A 中硫辛酸与硫辛酸钠的摩尔为 1 : 2, 含水量为 90% 时形成复合材料固液分离, 含水量为 77%、67% 和 50% 时形成的复合材料为固态, 只有含水量为 83% 时形成了水溶胶(粘性: 15.2 kPa)。当步骤 A 中硫辛酸与硫辛酸钠的摩尔为 1 : 4, 含水量为 90% 时形成的复合材料固液分离, 含水量为 67% 和 50% 时形成的复合材料为固态, 含水量为 83% 和 77% 时形成溶胶(粘性分别为: 10.4 kPa 和 16.2 kPa)。当步骤 A 中硫辛酸与硫辛酸钠的摩尔为 1 : 10, 含水量为 90% 时形成的复合材料固液分离, 含水量为 50% 时形成的复合材料为固态, 含水量为 83%、77% 和 67% 时形成溶胶(粘性分别为: 7.9 kPa、9.3 kPa 和 14.7 kPa)。当步骤 A 中硫辛酸与硫辛酸钠的摩尔为 1 : 100, 含水量为 50% 时形成的复合材料为固态, 含水量为 90%、83%、77% 和 67% 时形成溶胶(粘性分别为: 3.0 kPa、4.2 kPa、5.6 kPa 和 11.9 kPa)。上述结果表明当硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比越大, 形成的复合水溶胶含水量范围越窄; 硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比越小, 形成的复合水溶胶含水量范围越宽。当硫辛酸与硫辛酸钠的摩尔小于 1 : 100 时制备出的复合水溶胶降解速率快, 难以满足临床应用的需求。

实施例 3:

复合水溶胶的含水量还可以通过控制加热时间挥发复合水溶胶的水分来控制。将实施例 2 中硫辛酸和硫辛酸钠摩尔比为 1 : 100, 含水量 90% 形成的复合水溶胶持续加热除去部分水分可获得含水量低至 55% 的复合水溶胶。当含水量进一步降低时, 材料变成固态。

实施例 4:

本实施例的操作与实施例 1 基本相同, 只是将实施例 1 中温度从 90 °C 调整为 100 °C。

通过本实施例获得的流动状粘性复合水溶胶, 其粘附性、降解性以及抗炎活性都与实施例 1 获得的复合水溶胶接近。

实施例 5:

步骤 A: 首先, 将 420 mg 硫辛酸和 63.5 mg 氢氧化钠分散于 1 mL 水溶液中, 制得硫辛酸和硫辛酸钠分散液。

步骤 B: 将步骤 A 所得分散液在 90 °C 下溶解, 冷却后获得硫辛酸/硫辛酸钠复合水溶胶。

通过本实施例获得的流动状粘性复合水溶胶, 其粘附性、降解性以及抗炎活性都与实施例 1 获得的复合水溶胶接近。

实施例 6:

步骤 A: 将硫辛酸(2.06 g)和 N-羟基琥珀酰亚胺(1.37 g)溶解于四氢呋喃(80 mL)并冰浴搅拌反应 12 h。反应结束后通过旋蒸处理即可获得接枝有活化酯的硫辛酸。

步骤 B: 将 93 mg 接枝有活化酯的硫辛酸和 327 mg 硫辛酸钠分散于 1 mL 水溶液中, 制得接枝活化酯的硫辛酸和硫辛酸钠分散液。

步骤 C: 将步骤 B 所得分散液在 90 °C 下溶解, 冷却后获得接枝活化酯的硫辛酸/硫辛酸钠复合水溶胶。

通过本实施例获得的接枝活化酯的复合水溶胶, 相比于实施例 1 的复合水溶胶, 表现出更强的粘附性, 而其降解性以及抗炎活性无显著变化。

实施例 7:

步骤 1: 将 93 mg 硫辛酸、327 mg 硫辛酸钠和 30 mg 单宁酸分散于 1 mL 水溶液中, 制得硫辛酸、硫辛酸钠和单宁酸分散液。

步骤 2: 将步骤 A 所得分散液在 90 °C 下溶解, 冷却后即可获得即可获得负载有单宁酸的流动状粘性复合水溶胶。

通过本实施例获得的负载有单宁酸的流动状粘性复合水溶胶, 其粘附性、降解性以及抗炎活性都与实施例 1 获得的复合水溶胶接近。此外, 将实施例 1 获得

的复合水溶胶和负载有单宁酸的复合水溶胶分别于大肠杆菌和金黄色葡萄球菌共培养, 研究结果显示负载有单宁酸的复合水溶胶比实施例 1 获得的复合水溶胶具有更优的抗菌活性, 能有效地杀死大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。

实施例 8:

本实施例的操作与实施例 7 基本相同, 只是将实施例 7 中步骤 1 中的单宁酸(30 mg)分别改为羟基磷灰石(10 mg)、阿霉素(1 mg)和壳寡糖(10 mg)。

通过本实施例制得了三种负载不同生物活性成分的复合水溶胶, 包括负载羟基磷灰石的复合水溶胶、负载阿霉素的复合水溶胶和负载壳寡糖的复合水溶胶。

相比于实施例 1 获得的复合水溶胶, 负载羟基磷灰石的复合水溶胶的粘附性降低、降解速度变慢以及抗炎活性相近。此外, 将实施例 1 获得的复合水溶胶和负载有羟基磷灰石的复合水溶胶分别于骨髓间充质干细胞共培养, 研究结果显示负载有羟基磷灰石的复合水溶胶比实施例 1 获得的复合水溶胶具有更强诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的能力。

相比于实施例 1 获得的复合水溶胶, 负载阿霉素的复合水溶胶的粘附性、降解性以及抗炎活性都与实施例 1 获得的复合水溶胶接近。此外, 将实施例 1 获得的复合水溶胶和负载有阿霉素的复合水溶胶分别与肿瘤细胞(A549 细胞、Hela 细胞和 B16 细胞)共培养, 实验结果显示负载有阿霉素的复合水溶胶比实施例 1 获得的复合水溶胶具有更优异的抗肿瘤活性, 能高效地杀伤多种肿瘤细胞。

相比于实施例 1 获得的复合水溶胶, 负载壳寡糖的复合水溶胶的粘附性降低、降解速度变慢以及抗炎活性相近。此外, 将实施例 1 获得的复合水溶胶和负载有壳寡糖的复合水溶胶分别于大肠杆菌和金黄色葡萄球菌共培养, 研究结果显示负载有壳寡糖的复合水溶胶比实施例 1 获得的复合水溶胶具有更优的抗菌活性, 能有效地杀死大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。

实施例 9:

步骤 A: 将 110 mg 硫辛酸和 350 mg 硫辛酸钠分散于 1 mL 水溶液中, 制得硫辛酸和硫辛酸钠分散液。

步骤 B: 将步骤 A 所得分散液在 90 °C 下溶解, 冷却后即可获得硫辛酸/硫辛酸钠复合水溶胶。

通过本实施例获得了一种能用于组织缺损填充的复合水溶胶。刚制备的复合水

溶胶呈现出流动状的粘性液体形式，能流动并填充大面积的皮肤组织缺损。填充皮肤组织缺损后，该复合水溶胶会快速固化形成凝胶作为组织修复材料诱导皮肤组织再生。

权 利 要 求 书

1. 一种复合水溶胶，其特征在于，是由含有硫辛酸和硫辛酸盐的原料形成的流动状粘性液体。
2. 根据权利要求 1 所述的复合水溶胶，其特征在于，所述硫辛酸与硫辛酸盐的摩尔比为 1 : (2~100)，含水量为 55~90%。
3. 根据权利要求 1 所述的复合水溶胶，其特征在于，所述复合水溶胶的粘性大于等于 3.0 kPa。
4. 根据权利要求 1 所述的复合水溶胶，其特征在于，所述硫辛酸和/或硫辛酸盐的羧基和/或羧酸根经过功能化接枝或修饰。
5. 根据权利要求 1 所述的复合水溶胶，其特征在于，所述复合水溶胶中还含有其它生物活性成分。
6. 一种如权利要求 1 所述的复合水溶胶的制备方法，其特征在于包括以下步骤：
步骤 A：将硫辛酸和硫辛酸盐分散于水中制得均匀的硫辛酸和硫辛酸盐分散液；
步骤 B：将步骤 A 中的分散液加热溶解，并冷却至室温获得流动状的粘性液体。
7. 根据权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于，所述步骤 A 中的硫辛酸和硫辛酸盐分散液，可以通过在硫辛酸中加入碱性溶液制得。
8. 一种如权利要求 1 所述的复合水溶胶的应用，其特征在于，将其用作组织缺损粘合剂，组织缺损填充物和生物活性成分的递送载体。
9. 一种采用权利要求 1 所述的复合水溶胶制成的粘合剂、填充剂或载体材料。

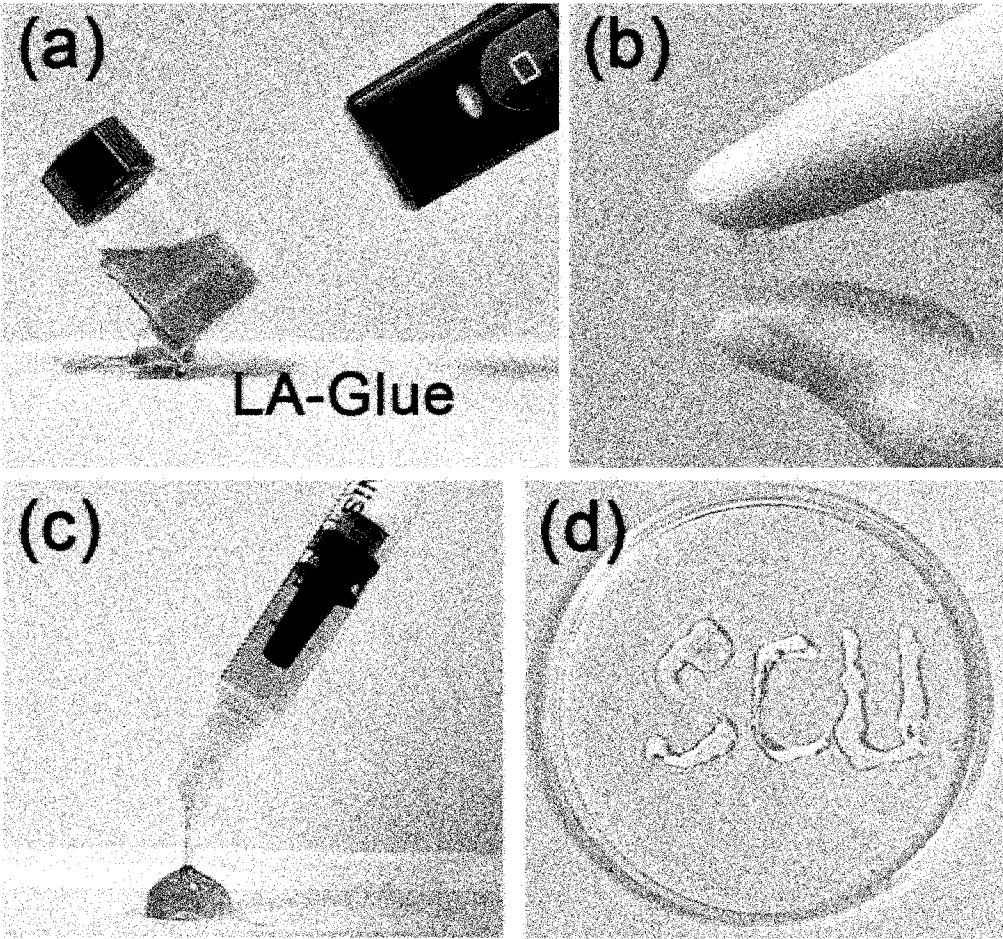


图 1

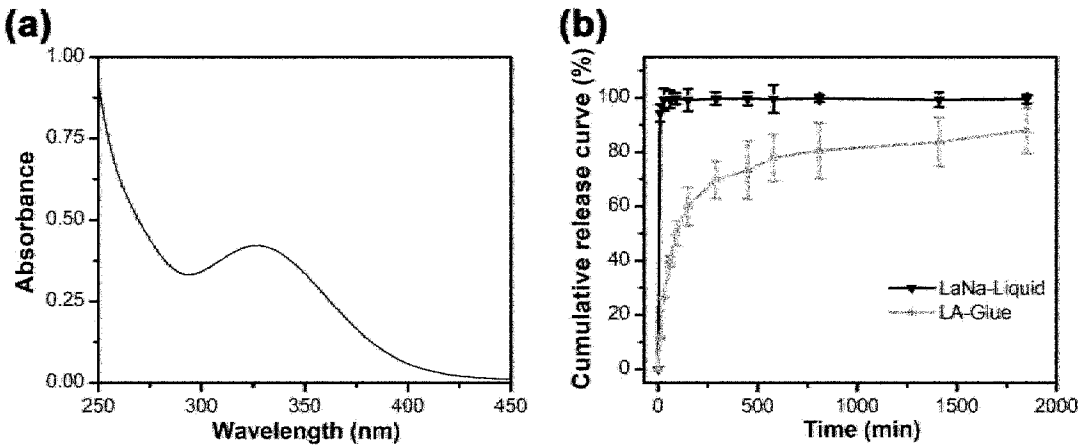


图 2

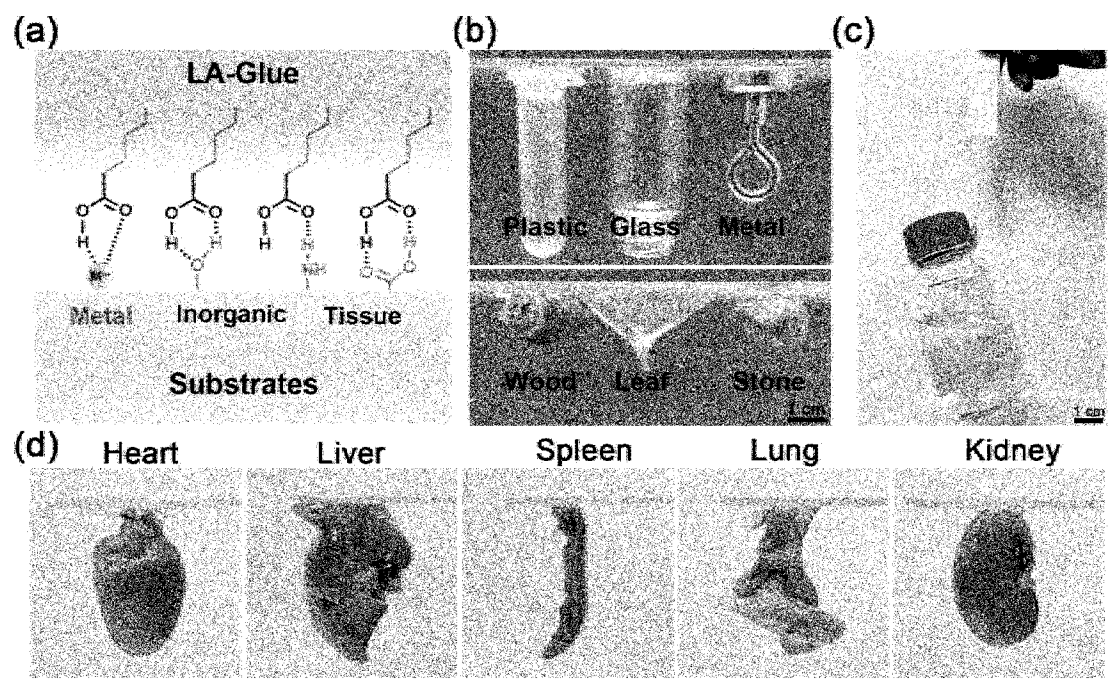


图 3

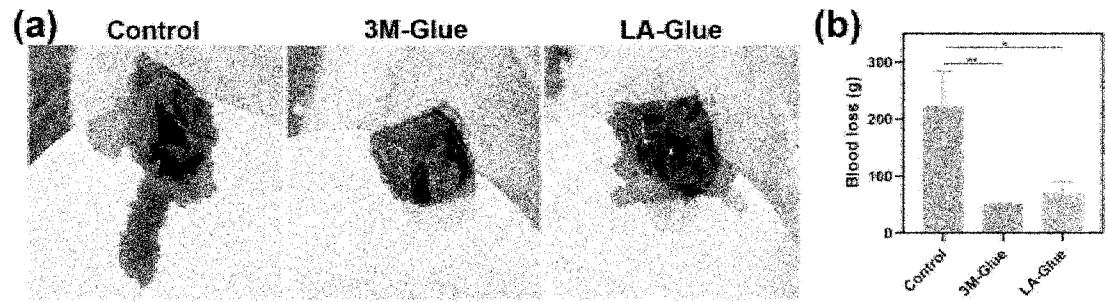


图 4

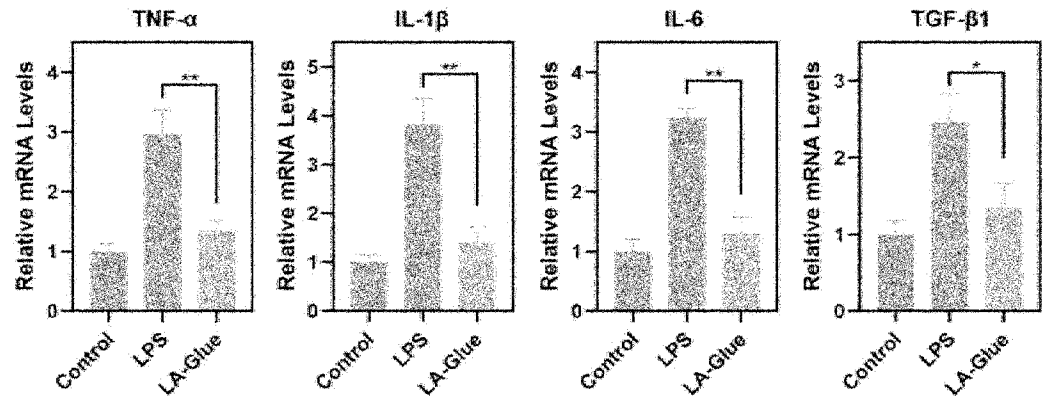


图 5

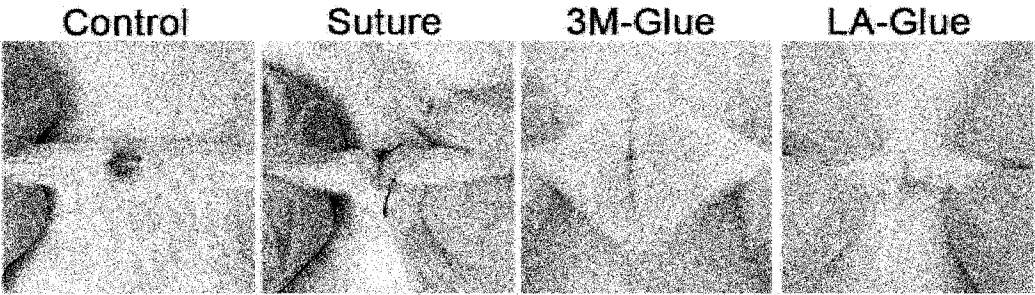


图 6

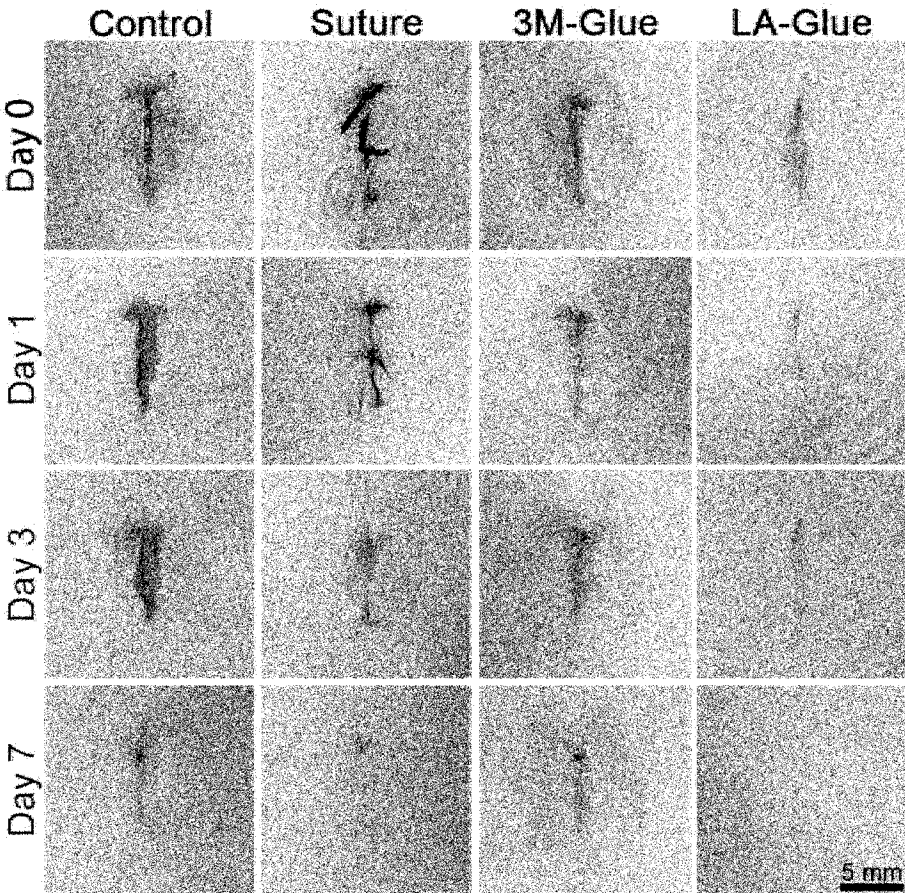


图 7

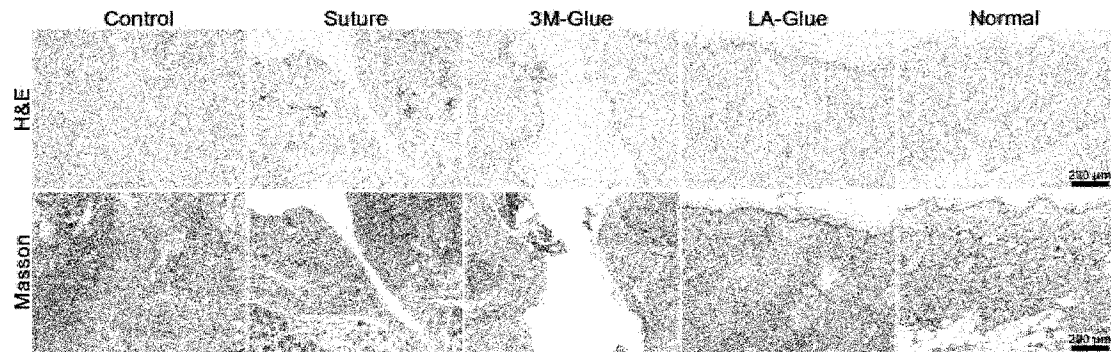


图 8

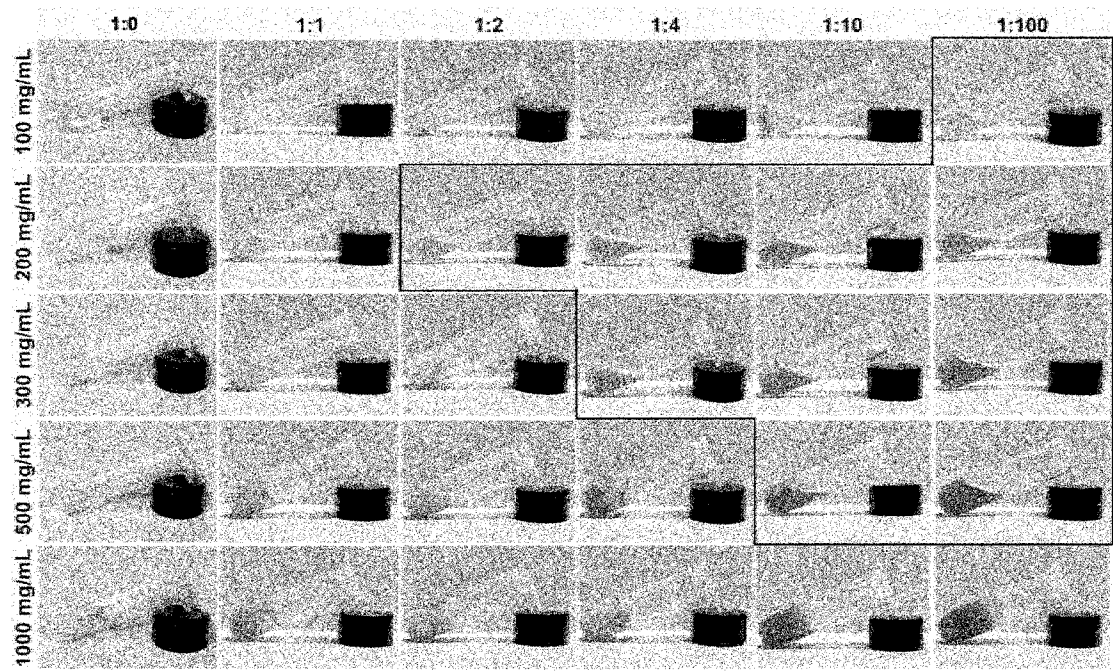


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/075694

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C08G75/06(2006.01)i; C09J181/02(2006.01)i; C08J3/075(2006.01)i; C08L81/02(2006.01)i; A61L24/00(2006.01)i; A61L 27/52(2006.01)i; A61L 27/54(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) IPC:C08G,C09J,C08J,C08L,A61L 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) CNKI, CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, ENTXT: 水溶胶, 硫辛酸, 硫辛酸盐, 粘性, 流动, 液体, 粘合剂, 填充, 载体, hydrosol, lipoic acid, lipoate Salt, viscous, flow, liquid, adhesive, filling, carrier																							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 114010522 A (ZHENGZHOU UNIVERSITY) 08 February 2022 (2022-02-08) description, paragraphs [0004]-[0022]</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 115232329 A (GUANGDONG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 25 October 2022 (2022-10-25) description, paragraphs [0004]-[0036]</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113061263 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 02 July 2021 (2021-07-02) entire document</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113583180 A (LONGGANG RESEARCH INSTITUTE CO., LTD., ZHEJIANG SCI-TECH UNIVERSITY) 02 November 2021 (2021-11-02) entire document</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113621342 A (SICHUAN UNIVERSITY) 09 November 2021 (2021-11-09) entire document</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2015089877 A (BEATRIX INC.) 11 May 2015 (2015-05-11) entire document</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	CN 114010522 A (ZHENGZHOU UNIVERSITY) 08 February 2022 (2022-02-08) description, paragraphs [0004]-[0022]	1-9	PX	CN 115232329 A (GUANGDONG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 25 October 2022 (2022-10-25) description, paragraphs [0004]-[0036]	1-9	A	CN 113061263 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 02 July 2021 (2021-07-02) entire document	1-9	A	CN 113583180 A (LONGGANG RESEARCH INSTITUTE CO., LTD., ZHEJIANG SCI-TECH UNIVERSITY) 02 November 2021 (2021-11-02) entire document	1-9	A	CN 113621342 A (SICHUAN UNIVERSITY) 09 November 2021 (2021-11-09) entire document	1-9	A	JP 2015089877 A (BEATRIX INC.) 11 May 2015 (2015-05-11) entire document	1-9
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
X	CN 114010522 A (ZHENGZHOU UNIVERSITY) 08 February 2022 (2022-02-08) description, paragraphs [0004]-[0022]	1-9																					
PX	CN 115232329 A (GUANGDONG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 25 October 2022 (2022-10-25) description, paragraphs [0004]-[0036]	1-9																					
A	CN 113061263 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 02 July 2021 (2021-07-02) entire document	1-9																					
A	CN 113583180 A (LONGGANG RESEARCH INSTITUTE CO., LTD., ZHEJIANG SCI-TECH UNIVERSITY) 02 November 2021 (2021-11-02) entire document	1-9																					
A	CN 113621342 A (SICHUAN UNIVERSITY) 09 November 2021 (2021-11-09) entire document	1-9																					
A	JP 2015089877 A (BEATRIX INC.) 11 May 2015 (2015-05-11) entire document	1-9																					
☐ 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 “D” document cited by the applicant in the international application “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 14 June 2023		Date of mailing of the international search report 16 June 2023																					
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/075694

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **8**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 sets forth the use of the composite hydrosol of claim 1, specifically, the composite hydrosol is used as a delivery carrier for an adhesive for tissue defects, a filler for tissue defects, and a biologically active ingredient. However, these uses belong to methods for treatment of the living human or animal body, and belong to subject matter for which no search is required by the International Searching Authority (PCT Rule 39.1). The expression of "used as a delivery carrier for an adhesive for tissue defects, a filler for tissue defects, and a biologically active ingredient" in claim 8 is reasonably expected to be "used for preparing a delivery carrier for an adhesive for tissue defects, a filler for tissue defects, and a biologically active ingredient". A search is directed to the amended subject matter which might be reasonably expected.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/075694

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	114010522	A	08 February 2022	None	
CN	115232329	A	25 October 2022	None	
CN	113061263	A	02 July 2021	None	
CN	113583180	A	02 November 2021	None	
CN	113621342	A	09 November 2021	None	
JP	2015089877	A	11 May 2015	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/075694

A. 主题的分类 C08G75/06 (2006.01) i; C09J181/02 (2006.01) i; C08J3/075 (2006.01) i; C08L81/02 (2006.01) i; A61L24/00 (2006.01) i; A61L 27/52 (2006.01) i; A61L 27/54 (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) IPC: C08G, C09J, C08J, C08L, A61L 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)) CNKI, CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, ENTXT: 水溶胶, 硫辛酸, 硫辛酸盐, 粘性, 流动, 液体, 粘合剂, 填充, 载体, hydrosol, lipoic acid, lipoate Salt, viscous, flow, liquid, adhesive, filling, carrier		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 114010522 A (郑州大学) 2022年2月8日 (2022 - 02 - 08) 说明书第[0004]-[0022]段	1-9
PX	CN 115232329 A (广东工业大学) 2022年10月25日 (2022 - 10 - 25) 说明书第[0004]-[0036]段	1-9
A	CN 113061263 A (华东理工大学) 2021年7月2日 (2021 - 07 - 02) 全文	1-9
A	CN 113583180 A (浙江理工大学龙港研究院有限公司) 2021年11月2日 (2021 - 11 - 02) 全文	1-9
A	CN 113621342 A (四川大学) 2021年11月9日 (2021 - 11 - 09) 全文	1-9
A	JP 2015089877 A (BEATRIX INC) 2015年5月11日 (2015 - 05 - 11) 全文	1-9
☐ 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 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “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 2023年6月14日	国际检索报告邮寄日期 2023年6月16日	
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员 王墩 电话号码 (+86) 62089179	

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 8
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求8要求保护如权利要求1所述的复合水溶胶的应用，具体为将复合水溶胶用作组织缺损粘合剂，组织缺损填充物和生物活性成分的递送载体，但是这些用途属于对有生命的人体或动物体的治疗方法，属于PCT细则39.1中所列的不要求国际检索单位进行检索的主题。将权利要求8中“将其用作组织缺损粘合剂，组织缺损填充物和生物活性成分的递送载体”合理预期为“将其用于制备组织缺损粘合剂，组织缺损填充物和生物活性成分的递送载体”，检索所针对的是合理预期后修改的主题。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/075694

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	114010522	A	2022年2月8日	无	
CN	115232329	A	2022年10月25日	无	
CN	113061263	A	2021年7月2日	无	
CN	113583180	A	2021年11月2日	无	
CN	113621342	A	2021年11月9日	无	
JP	2015089877	A	2015年5月11日	无	