

(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 12 月 30 日 (30.12.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/259486 A1

(51) 国际专利分类号:

C08J 3/075 (2006.01) *C08H 1/00* (2006.01)
C08L 89/00 (2006.01) *C08B 37/04* (2006.01)
C08L 5/04 (2006.01) *A61L 27/46* (2006.01)
C08K 3/32 (2006.01) *A61L 27/52* (2006.01)

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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/097675

(22) 国际申请日: 2020 年 6 月 23 日 (23.06.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910566405.4 2019年6月27日 (27.06.2019) CN

(71) 申请人: 浙江大学(ZHEJIANG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市西湖区浙大路38号, Zhejiang 310027 (CN)。

(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))。

(72) 发明人: 杨明英(YANG, Mingying); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号浙江大学紫金港校区农生环C305, Zhejiang 310058 (CN)。段博(DUAN, Bo); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号浙江大学紫金港校区农生环C305, Zhejiang 310058 (CN)。

(74) 代理人: 杭州知闲专利代理事务所(特殊普通合伙)(HANGZHOU ZHIXIAN PATENT AGENCY); 中国浙江省杭州市西湖区古墩路616号同人精华大厦1号楼938室黄燕, Zhejiang 310000 (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,

(54) Title: SERICIN HYDROGEL HAVING SELF-HEALING FUNCTION AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种具有自愈合功能的丝胶水凝胶及其制备方法和应用

(57) Abstract: A preparation method for a sericin hydrogel having a self-healing function, comprising: (1) using sericin as a raw material to prepare aminated sericin; (2) using sodium alginate as a raw material to prepare oxidized sodium alginate; (3) mixing the aminated sericin prepared in step (1), and hydroxyapatite with water to obtain a mixed solution; and (4) mixing the oxidized sodium alginate prepared in step (2) with water to obtain a solution, then mixing same with the mixed solution in step (3), and performing a schiff base reaction to obtain a sericin hydrogel having a self-healing function. The sericin hydrogel prepared by the preparation method has excellent self-healing function and mechanical properties, and is particularly suitable for promoting an osteogenesis function.

(57) 摘要: 一种具有自愈合功能的丝胶水凝胶的制备方法, 包括: (1) 以丝胶为原料, 制备胺基化丝胶; (2) 以海藻酸钠为原料, 制备氧化海藻酸钠; (3) 将步骤(1)制备的胺基化丝胶、羟基磷灰石与水混合, 得到混合溶液; (4) 将步骤(2)制备的氧化海藻酸钠与水混合得到溶液, 再与步骤(3)的混合溶液混合, 经席夫碱反应得到具有自愈合功能的丝胶水凝胶。所述的制备方法制备得到的丝胶水凝胶兼具优异的自愈合功能和力学性能, 尤其适用于促进成骨功能。

WO 2020/259486 A1

一种具有自愈合功能的丝胶水凝胶及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及自愈合水凝胶的制备领域，尤其涉及一种具有自愈合功能的丝胶水凝胶及其制备方法和在促成骨功能中的应用。

背景技术

自愈合水凝胶是模仿生物体损伤后自行愈合的机制，在材料受到破坏后能够自动愈合的一种新兴仿生材料。自愈合水凝胶的愈合机理主要是借助于氢键、静电作用、动态金属配位、疏水作用、超分子主客体作用和亚胺键等动态相互作用，当凝胶内部结构被破坏后，受损部位的动态键重新结合实现凝胶的自愈合。其中，亚胺键（又称席夫碱）是由胺和活性羰基缩合而成的一种动态可逆化学键，因为席夫碱反应之间的动态平衡，近年来常作为动态交联反应用于构建自愈合水凝胶。

羟基磷灰石是人体和动物骨骼中的主要无机成分，具有良好的生物相容性、骨诱导性和骨传导性，在骨组织工程领域具有良好的应用前景。然而羟基磷灰石也存在一些缺点，例如脆性大，抗疲劳性差，很大程度上限制了羟基磷灰石作为单一材料在骨组织修复中的应用。

如果将羟基磷灰石与自愈合水凝胶相结合，有望解决羟基磷灰石作为单一材料在骨组织修复中存在的上述技术问题。

申请公布号为CN 103157129 A的中国专利文献中公开了一种用于骨修复的聚氨基酸/羟基磷灰石复合水凝胶及其制备方法，该制备方法包括：首先将氨基酸溶解于去离子水中，通过碳化二胺活化，加入二元胺作为交联剂，制备聚氨基酸水凝胶，将所得水凝胶在模拟体液中浸泡一定天数，即可得到聚氨基酸/羟基磷灰石复合水凝胶。但该技术方案耗时

较长，且矿化过程需要多个羟基磷灰石成核位点，对水凝胶基体表面要求高。

申请公布号为CN 105268029 A的中国专利文献中公开了一种用于骨修复的可注射并可自愈的天然高分子水凝胶的制备方法，先将海藻酸钠与可溶性高碘酸盐经氧化反应生成醛基功能化海藻酸钠，然后将氢氧化钙与磷酸反应生成磷酸钙骨水泥，再将磷酸钙骨水泥与乙二醇壳聚糖复合后，与醛基功能化海藻酸钠在磷酸盐缓冲溶液中进行席夫碱反应制备得到。但该技术方案合成磷酸钙骨水泥时需要调控pH，且与生物体内的磷灰石的结晶度和钙磷比存在一定差距，用于骨修复效果可能不佳。

发明内容

针对现有技术存在的上述问题，本发明公开了一种具有自愈功能的丝胶水凝胶的制备方法，制备得到的丝胶水凝胶兼具优异的自愈功能和力学性能，尤其适合用于促进成骨功能。

具体技术方案如下：

一种具有自愈功能的丝胶水凝胶的制备方法，包括如下步骤：

- (1) 以丝胶为原料，制备胺基化丝胶；
- (2) 以海藻酸钠为原料，制备氧化海藻酸钠；
- (3) 将步骤(1)制备的胺基化丝胶、羟基磷灰石与水混合，得到混合溶液；
- (4) 将步骤(2)制备的氧化海藻酸钠与水混合得到溶液，再将所述溶液与步骤(3)所述混合溶液混合，经席夫碱反应得到所述具有自愈功能的丝胶水凝胶。

丝胶是包裹在丝素纤维表层的一种天然大分子蛋白，具有良好的生物相容性和易加工性，可以非常方便地制成纤维、微球、薄膜、水凝胶等多种形式的材料。另外，丝胶拥有大量的极性基团（羟基、羧基以及氨基），这种组分和结构赋予了丝胶蛋白易于交联、结构可控以及良好的

生物相容性等特性。丝胶本身所具有的羧基能很好地结合钙离子，从而与纳米羟基磷灰石颗粒进行静电吸附。

本发明利用天然大分子材料丝胶添加羟基磷灰石作为无机成分形成凝胶时，在电镜下表现为多孔的微观结构，表现出对人类间充质干细胞良好促成骨分化作用。此外，不同的浓度配比表现为不同的凝胶结构和性能，生产中可通过浓度配比的调节来控制产品的性状。

步骤（1）中，所述胺基化丝胶的具体制备工艺如下：

向丝胶/二甲基亚砷溶液中，加入羰基二咪唑充分反应，将混合液倒入己二酸二酰肼/二甲基亚砷溶液中，反应 12~36h，反应液经透析处理、冷冻干燥后得到胺基化丝胶。

所述丝胶由下角茧、废丝或回收再生的绢丝织物品中提取得到；因此可以大大降低该制备工艺的生产成本。

所述丝胶/二甲基亚砷溶液的浓度为 100~300 mg/mL；

所述己二酸二酰肼/二甲基亚砷溶液的浓度为 300~800 mg/mL；

所述羰基二咪唑、丝胶和己二酸二酰肼的质量比为 1：1~2：10~20；

经试验发现，所述己二酸二酰肼用量的调整会对制备的具有自愈合功能的丝胶水凝胶的交联程度产生影响。低于上述添加量时，丝胶胺基化比率低，导致丝胶水凝胶的交联程度和自愈合效率较差；而高于上述添加量时，将导致成本增加，更会由于产品过反应而影响生物相容性。进一步优选，所述己二酸二酰肼/二甲基亚砷溶液的浓度为 600 mg/mL。

步骤（2）中，所述氧化海藻酸钠的具体制备工艺如下：

向海藻酸钠水溶液中，加入高碘酸钠，室温下避光反应 2~6h，再加入乙二醇终止反应，反应液经透析、冷冻干燥后得到氧化海藻酸钠。

所述海藻酸钠水溶液的浓度为 5~20 mg/mL；

所述海藻酸钠与高碘酸钠的摩尔比为 1：0.5~1；

所述乙二醇与所述海藻酸钠水溶液的体积比为 0.5~1.5：100；

经试验发现，不同高碘酸钠添加量对海藻酸钠的氧化度有影响。低于上述摩尔比，氧化不完全；而高于上述摩尔比，成本增加，并造成多余高碘酸钠残留。

优选地，步骤（2）与步骤（3）中的透析处理均采用截留分子量为 3500D 的透析袋，经试验发现，采用上述两步特殊规格的透析袋处理后的胺基化丝胶和氧化海藻酸钠，两者的交联更佳充分。

步骤（3）中：

所述胺基化丝胶与羟基磷灰石的质量比为 1：0.1~0.6；经试验发现，随羟基磷灰石添加量的增加，其在内部进行二次静电吸附形成双层网络结构，水凝胶交联密度增强，机械性能增加。但高于上述添加量时，过多的羟基磷灰石会妨碍氨基和醛基之间的交联，导致自愈合能力下降。

所述混合溶液中，胺基化丝胶的浓度为 50~200 mg/mL；随所述胺基化丝胶浓度的增加，水凝胶内部显微结构的紧密程度有一定的增强，机械性能增加，凝胶时间明显缩短；低于上述浓度范围，所形成形貌以松散不均一为主；而高于上述浓度范围，凝胶速度过快也会导致交联不完整，形貌过于紧密且不平整均一；进一步优选，所述胺基化丝胶的浓度为 90~150 mg/mL。

步骤（4）中：

所述溶液中氧化海藻酸钠的浓度为 50~200 mg/mL；经试验发现，随所述海藻酸钠水溶液浓度的增加，水凝胶内部显微结构的紧密程度有一定的增强，机械性能增加，凝胶时间明显缩短；低于上述浓度范围，所形成形貌以松散不均一为主；而高于上述浓度范围，凝胶速度过快也会导致交联不完整，形貌过于紧密且不平整均一；进一步优选，所述氧化海藻酸钠的浓度为 90~150 mg/mL。

进一步优选，所述胺基化丝胶中的氨基与所述氧化海藻酸钠中的醛基的摩尔比为 0.5~2：1。经试验发现，随上述摩尔比变化，对水凝胶机

械性能和凝胶时间都有明显影响。低于或高于上述摩尔比，都会导致凝胶时间长，机械性能差。

再优选：

所述胺基化丝胶与所述氧化海藻酸钠的浓度均为 150 mg/mL，所述胺基化丝胶中的氨基与所述氧化海藻酸钠中的醛基的摩尔比为 1：1。经试验发现，采用上述优化参数制备得到的丝胶水凝胶兼具最佳的自愈合性能以及抗压性和韧性。

本发明还公开了根据上述方法制备得到的具有自愈合功能的丝胶水凝胶，该水凝胶还包含天然大分子海藻酸钠和天然骨骼成分羟基磷灰石，构建了均一多孔的微观形貌。

所述丝胶水凝胶兼具优异的自愈合功能和力学性能，以及生物相容性和骨诱导活性，尤其适合用于促进成骨功能，可在促成骨功能中加以应用。

一种上述任一技术方案所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶在制备具有促成骨功能的高分子材料中的应用

与现有技术相比，本发明具有如下优点：

本发明制备的丝胶水凝胶具有优异的自愈合功能，愈合过程不需要外界刺激（pH、光照、温度和化学试剂等）；以及优异的抗压性与韧性，机械性能更佳。相对于其它常见的天然大分子材料（如明胶）制备的水凝胶具有更佳的综合性能，与羟基磷灰石也具有更佳的结合效果。

本发明制备的可自愈合的丝胶水凝胶，生物相容性好，利于细胞生长，可应用于组织工程等领域。

本发明的制备工艺具有耗能低，生物安全性高，价格低廉，操作简单方便，时间短，反应条件温和，产量高等优势。

附图说明

图 1 为实施例 1 制备的丝胶水凝胶的微观照片；

图 2 为实施例 1 制备的丝胶水凝胶的自愈合过程照片；

图 3 为实施例 1 制备的丝胶水凝胶经压缩前、后的对比照片。

具体实施方式

下面通过具体实施例对本发明的技术方案作进一步的详细说明，以下实施例是对本发明的解释而本发明并不局限于以下实施例。

实施例 1

6g 丝胶粉末溶于 30mL 二甲基亚砷中，加入 4g 羰基二咪唑充分反应，将混合液倒入 100mL、600mg/mL 己二酸二酰肼溶液，充分反应 24h，将反应液用 3500D 透析袋透析 48h，冻干得到胺基化丝胶。

3g 海藻酸钠粉末溶于 300mL 的去离子水中，加入 3.24g 高碘酸钠，室温避光反应 5h，加入 4.5mL 乙二醇终止反应 1h，将反应液用 3500D 透析袋透析 72h，冻干得到氧化海藻酸钠。

分别将胺基化丝胶和氧化海藻酸钠溶解于去离子水中，制成浓度均为 150mg/mL 的溶液，在胺基化丝胶溶液中加入丝胶质量 40%的羟基磷灰石粉末，超声 30min，将混有羟基磷灰石的胺基化丝胶溶液和氧化海藻酸钠溶液按体积比 1: 1 均匀混合，以控制胺基化丝胶中的氨基与氧化海藻酸钠中的醛基的摩尔比为 1: 1，得到机械性能优异的可自愈合的丝胶水凝胶。

图 1 为本实施例制备的丝胶水凝胶的微观形貌，为多孔状网络结构，且孔壁上附有羟基磷灰石颗粒，表明其成功复合进水凝胶内部。

将本实施例制备的丝胶水凝胶切开后，重新组合，经过 12h 后观察凝胶自愈合情况，详见图 2。观察发现，本实施例制备的丝胶水凝胶具有优异的自愈合性能，经 12h，愈合效率达 84.5%。

将水凝胶制成直径为 10 mm，高为 5 mm 的圆柱状样品，采用拉力试验机在无侧限压缩模式下分析本实施例制备的丝胶水凝胶的压缩抗压

性能，其中力的加载速度为 1 N/min。测得最大应力为 189 kPa，最大应变为 62%。

图 3 为压缩前、后的对比照片，对比发现，制备的丝胶水凝胶具有较高的抗压性和韧性。

对比例 1

制备工艺与实施例 1 中相同，区别仅在于将 6g 丝胶粉末替换为 6g 明胶粉末。

经测试，经 12h，本对比例制备的水凝胶自愈合效率达 72%。

经压缩测试（测试条件同实施例 1），本对比例制备的水凝胶的最大应力为 121 kPa，最大应变为 38%。

对比例 2

制备工艺与实施例 1 中相同，区别仅在于未加入羟基磷灰石粉末。

经测试，经 12h，本对比例制备的水凝胶自愈合效率达 87.2%。

经压缩测试（测试条件同实施例 1），本对比例制备的水凝胶的最大应力为 108 kPa，最大应变为 52%。

对比例 3

制备工艺与对比例 2 中相同，区别在于将 6g 丝胶粉末替换为 6g 明胶粉末。

经测试，经 12h，本对比例制备的水凝胶自愈合效率达 81%。

经压缩测试（测试条件同实施例 1），本对比例制备的水凝胶的最大应力为 92 kPa，最大应变为 47%。

实施例 2~3

制备工艺与实施例 1 中相同，区别仅在于羟基磷灰石粉末的加入量分别替换为丝胶质量的 20%和 60%。

经测试，实施例 2、3 分别制备的丝胶水凝胶具有优异的自愈合性能，经 12h，愈合效率分别达 85.3%、73%。

经压缩测试（测试条件同实施例 1），实施例 2、3 分别制备的水凝胶的最大应力分别为 134kPa、84 kPa，最大应变分别为 52%、59%。

实施例 4

6g 丝胶粉末溶于 30mL 二甲基亚砷中，加入 4g 羰基二咪唑充分反应，将混合液倒入 100mL、600mg/mL 己二酸二酰肼溶液，充分反应 24h，将反应液用 3500D 透析袋透析 48h，冻干得到胺基化丝胶。

3g 海藻酸钠粉末溶于 300mL 的去离子水中，加入 3.24g 高碘酸钠，室温避光反应 5h，加入 4.5mL 乙二醇终止反应 1h，将反应液用 3500D 透析袋透析 72h，冻干得到氧化海藻酸钠。

将胺基化丝胶和氧化海藻酸钠溶解于去离子水中，分别制 150mg/mL 和 90mg/mL 的溶液，在胺基化丝胶溶液中加入丝胶质量 40%的羟基磷灰石粉末，超声 30min，将混有羟基磷灰石的胺基化丝胶溶液和氧化海藻酸钠溶液按体积比 2：1 均匀混合，以控制胺基化丝胶中的氨基与氧化海藻酸钠中的醛基的摩尔比为 2：1，得到机械性能较低的可自愈合的丝胶水凝胶。

经测试，本实施例制备的丝胶水凝胶具有优异的自愈合性能，经 12h，愈合效率达 52.7%。

经压缩测试（测试条件同实施例 1），本实施例制备的水凝胶的最大应力为 43 kPa，最大应变为 68%。

实施例 5

6g 丝胶溶粉末溶于 30mL 二甲基亚砷中，加入 4g 羰基二咪唑充分反应，将混合液倒入 100mL、600mg/mL 己二酸二酰肼溶液，充分反应 24h，将反应液用 3500D 透析袋透析 48h，冻干得到胺基化丝胶。

3g 海藻酸钠粉末溶于 300mL 的去离子水中，加入 3.24g 高碘酸钠，室温避光反应 5h，加入 4.5mL 乙二醇终止反应 1h，将反应液用 3500D 透析袋透析 72h，冻干得到氧化海藻酸钠。

将胺基化丝胶和氧化海藻酸钠溶解于去离子水中，分别制 150mg/mL 和 120mg/mL 的溶液，在胺基化丝胶溶液中加入丝胶质量 40%的羟基磷灰石粉末，超声 30min，将混有羟基磷灰石的胺基化丝胶溶液和氧化海藻酸钠溶液按体积比 1: 2 均匀混合，以控制胺基化丝胶中的氨基与氧化海藻酸钠中的醛基的摩尔比为 1: 2，得到机械性能优异的可自愈合的丝胶水凝胶。

经测试，本实施例制备的丝胶水凝胶具有优异的自愈合性能，经 12h，愈合效率达 76.5%。

经压缩测试（测试条件同实施例 1），本实施例制备的水凝胶的最大应力为 173 kPa，最大应变为 38%。

最后，还需要注意的是，以上列举的仅是本发明的几个具体实施例。显然，本发明不限于以上实施例，还可以有许多变形。本领域的普通技术人员能从本发明公开的内容直接导出或联想到的所有变形，均应认为是本发明的保护范围。

权利要求书

1、一种具有自愈合功能的丝胶水凝胶的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

(1) 以丝胶为原料，制备胺基化丝胶；

(2) 以海藻酸钠为原料，制备氧化海藻酸钠；

(3) 将步骤(1)制备的胺基化丝胶、羟基磷灰石与水混合，得到混合溶液；

(4) 将步骤(2)制备的氧化海藻酸钠与水混合得到溶液，再将所述溶液与步骤(3)所述混合溶液混合，经席夫碱反应得到所述具有自愈合功能的丝胶水凝胶。

2、根据权利要求1所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶的制备方法，其特征在于，步骤(1)中，所述胺基化丝胶的具体制备工艺如下：

向丝胶/二甲基亚砷溶液中，加入羰基二咪唑充分反应，将混合液倒入己二酸二酞肼/二甲基亚砷溶液中，反应12~36h，反应液经透析处理、冷冻干燥后得到胺基化丝胶。

3、根据权利要求2所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶的制备方法，其特征在于：

所述丝胶由下角茧、废丝或回收再生的绢丝织物品中提取得到。

4、根据权利要求2所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶的制备方法，其特征在于：

所述丝胶/二甲基亚砷溶液的浓度为100~300 mg/mL；

所述己二酸二酞肼/二甲基亚砷溶液的浓度为300~800 mg/mL；

所述羰基二咪唑、丝胶和己二酸二酞肼的质量比为1：1~2：10~20。

5、根据权利要求 1 所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶的制备方法，其特征在于，步骤（2）中，所述氧化海藻酸钠的具体制备工艺如下：

向海藻酸钠水溶液中，加入高碘酸钠，室温下避光反应 2~6h，再加入乙二醇终止反应，反应液经透析、冷冻干燥后得到氧化海藻酸钠。

6、根据权利要求 5 所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶的制备方法，其特征在于：

所述海藻酸钠水溶液的浓度为 5~20 mg/mL；

所述海藻酸钠与高碘酸钠的摩尔比为 1：0.5~1；

所述乙二醇与所述海藻酸钠水溶液的体积比为 0.5~1.5：100。

7、根据权利要求 1 所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶的制备方法，其特征在于，步骤（3）中：

所述胺基化丝胶与羟基磷灰石的质量比为 1：0.1~0.6；

所述混合溶液中，胺基化丝胶的浓度为 50~200 mg/mL。

8、根据权利要求 1 所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶的制备方法，其特征在于，步骤（4）中：

所述溶液中氧化海藻酸钠的浓度为 50~200 mg/mL；

所述胺基化丝胶中的氨基与所述氧化海藻酸钠中的醛基的摩尔比为 0.5~2：1。

9、一种根据权利要求 1~8 任一权利要求所述的方法制备的具有自愈合功能的丝胶水凝胶。

10、一种根据权利要求 9 所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶在促成骨功能中的应用。

11、一种根据权利要求 9 所述的具有自愈合功能的丝胶水凝胶在制备具有促成骨功能的高分子材料中的应用

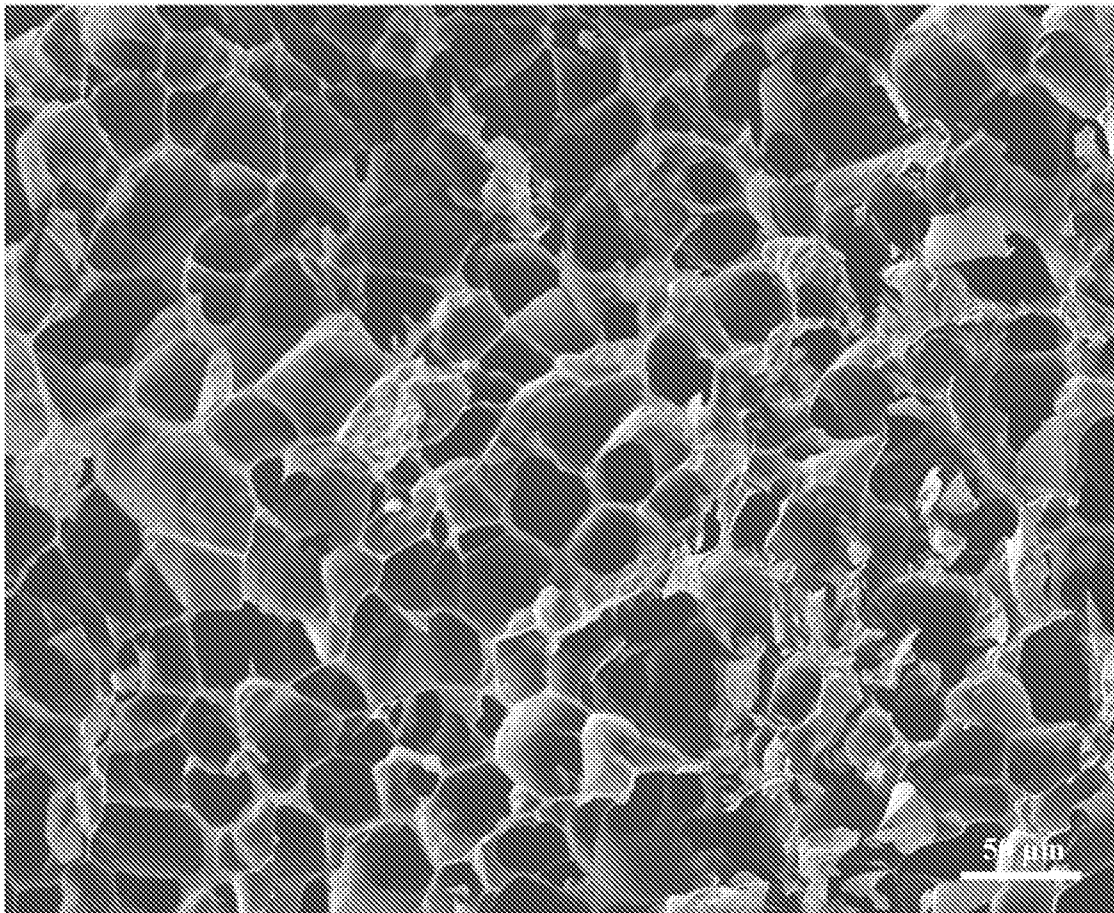


图 1

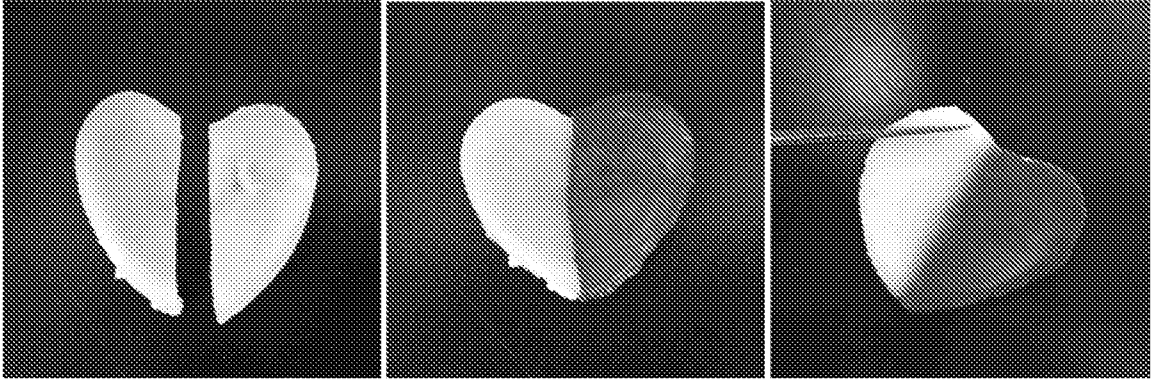


图 2

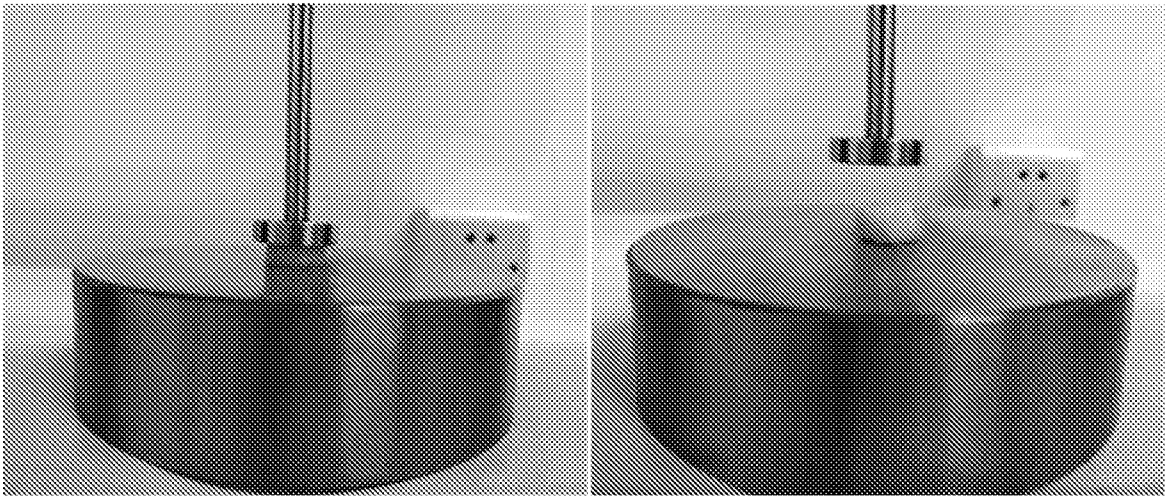


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/097675

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C08J 3/075(2006.01)i; C08L 89/00(2006.01)i; C08L 5/04(2006.01)i; C08K 3/32(2006.01)i; C08H 1/00(2006.01)i; C08B 37/04(2006.01)i; A61L 27/46(2006.01)i; A61L 27/52(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) C08J3/-; C08L89/-; C08L5/-; C08K3/-; C08H1/-; C08B37/-; A61L27/- 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, WPI, CNPAT, EPODOC, STN: 自修复, 自愈合, 自恢复, 水凝胶, 蚕丝, 丝胶, 丝素, 丝蛋白, 多糖, 海藻酸钠, 海藻酸盐, 氨基化, 胺基化, 二醛, 高碘酸, 氧化, 羟基磷灰石, 羟磷灰石, 己二酸二酰肼, self, heal+, repair+, hydrogel?, fibroin, alginate, polysaccharide, amino, schiff, base, dialdehyd+, hydroxylapatite, hydroxyapatite?, periodate, adipic, dihydrazide																				
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>PX</td> <td>CN 110283337 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 27 September 2019 (2019-09-27) claims 1-10, description paragraphs [0038]-[0043]</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>DING, Fuyuan et al. "A Dynamic and Self-Crosslinked Polysaccharide Hydrogel with Autonomous Self-Healing Ability" <i>Soft Matter</i>, Vol. 11., 31 December 2015 (2015-12-31), ISSN: , pp. 3971-3976</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 106620825 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 10 May 2017 (2017-05-10) claims 1 and 3, description paragraph [0005]</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 109806443 A (INSTITUTE OF CHEMISTRY CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 28 May 2019 (2019-05-28) description paragraphs [0021]-[0023], [0067]-[0068]</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 106334192 A (UNION HOSPITAL OF TONGJI MEDICAL COLLEGE, HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 18 January 2017 (2017-01-18) claims 1-10</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	PX	CN 110283337 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 27 September 2019 (2019-09-27) claims 1-10, description paragraphs [0038]-[0043]	1-11	Y	DING, Fuyuan et al. "A Dynamic and Self-Crosslinked Polysaccharide Hydrogel with Autonomous Self-Healing Ability" <i>Soft Matter</i> , Vol. 11., 31 December 2015 (2015-12-31), ISSN: , pp. 3971-3976	1-11	Y	CN 106620825 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 10 May 2017 (2017-05-10) claims 1 and 3, description paragraph [0005]	1-11	Y	CN 109806443 A (INSTITUTE OF CHEMISTRY CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 28 May 2019 (2019-05-28) description paragraphs [0021]-[0023], [0067]-[0068]	1-11	Y	CN 106334192 A (UNION HOSPITAL OF TONGJI MEDICAL COLLEGE, HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 18 January 2017 (2017-01-18) claims 1-10	1-11
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
PX	CN 110283337 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 27 September 2019 (2019-09-27) claims 1-10, description paragraphs [0038]-[0043]	1-11																		
Y	DING, Fuyuan et al. "A Dynamic and Self-Crosslinked Polysaccharide Hydrogel with Autonomous Self-Healing Ability" <i>Soft Matter</i> , Vol. 11., 31 December 2015 (2015-12-31), ISSN: , pp. 3971-3976	1-11																		
Y	CN 106620825 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 10 May 2017 (2017-05-10) claims 1 and 3, description paragraph [0005]	1-11																		
Y	CN 109806443 A (INSTITUTE OF CHEMISTRY CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 28 May 2019 (2019-05-28) description paragraphs [0021]-[0023], [0067]-[0068]	1-11																		
Y	CN 106334192 A (UNION HOSPITAL OF TONGJI MEDICAL COLLEGE, HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 18 January 2017 (2017-01-18) claims 1-10	1-11																		
☒ 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 20 August 2020		Date of mailing of the international search report 25 September 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/CN2020/097675

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018100340 A1 (FUJIFILM MANUFACTURING EUROPE BV et al.) 07 June 2018 (2018-06-07) claims 1-42	1-11
A	WO 2013103956 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE et al.) 11 July 2013 (2013-07-11) claims 1-36	1-11
A	王琳婷 等 (WANG, Linting et al.). "丝胶蛋白/羟基磷灰石复合支架材料的制备及性能研究 (Preparation and Performance of Silk Sericin/Hydroxyapatite Composite Bone Scaffold)" <i>Acta Sericologica Sinica</i> , Vol. 36, No. 04, 15 August 2010 (2010-08-15), ISSN: , pp. 639-644	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/097675

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110283337	A	27 September 2019	None			
CN	106620825	A	10 May 2017	CN	106620825	B	12 November 2019
CN	109806443	A	28 May 2019	None			
CN	106334192	A	18 January 2017	CN	106334192	B	21 May 2019
WO	2018100340	A1	07 June 2018	EP	3548104	A1	09 October 2019
				JP	2019535444	A	12 December 2019
				GB	201620204	D0	11 January 2017
WO	2013103956	A1	11 July 2013	US	10383980	B2	20 August 2019
				US	2016354520	A1	08 December 2016
				US	2020000967	A1	02 January 2020
				US	2015038613	A1	05 February 2015
				US	9387276	B2	12 July 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/097675

A. 主题的分类

C08J 3/075(2006.01)i; C08L 89/00(2006.01)i; C08L 5/04(2006.01)i; C08K 3/32(2006.01)i; C08H 1/00(2006.01)i; C08B 37/04(2006.01)i; A61L 27/46(2006.01)i; A61L 27/52(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)

C08J3/-; C08L89/-; C08L5/-; C08K3/-; C08H1/-; C08B37/-; A61L27/-

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, WPI, CNPAT, EPDOC, STN:自修复, 自愈合, 自恢复, 水凝胶, 蚕丝, 丝胶, 丝素, 丝蛋白, 多糖, 海藻酸钠, 海藻酸盐, 氨基化, 胺基化, 二醛, 高碘酸, 氧化, 羟基磷灰石, 羟磷灰石, 己二酸二酰肼, self, heal+, repair+, hydrogel?, fibroin, alginate, polysaccharide, amino, schiff, base, dialdehyd+, hydroxylapatite, hydroxyapatite?, periodate, adipic, dihydrazide

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 110283337 A (浙江大学) 2019年 9月 27日 (2019 - 09 - 27) 权利要求1-10, 说明书第[0038]-[0043]段	1-11
Y	DING, Fuyuan等. "A Dynamic and Self-Crosslinked Polysaccharide Hydrogel with Autonomous Self-Healing Ability" Soft Matter, 第11卷, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), ISSN: , 第3971-3976页	1-11
Y	CN 106620825 A (浙江大学) 2017年 5月 10日 (2017 - 05 - 10) 权利要求1和3, 说明书第[0005]段	1-11
Y	CN 109806443 A (中国科学院化学研究所) 2019年 5月 28日 (2019 - 05 - 28) 说明书第[0021]-[0023]、[0067]-[0068]段	1-11
Y	CN 106334192 A (华中科技大学同济医学院附属协和医院) 2017年 1月 18日 (2017 - 01 - 18) 权利要求1-10	1-11

☒ 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)

“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

2020年 8月 20日

国际检索报告邮寄日期

2020年 9月 25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

黄军生

电话号码 86-(10)-53962178

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	W0 2018100340 A1 (FUJIFILM MANUFACTURING EUROPE BV等) 2018年 6月 7日 (2018 - 06 - 07) 权利要求1-42	1-11
A	W0 2013103956 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE等) 2013年 7月 11日 (2013 - 07 - 11) 权利要求1-36	1-11
A	王琳婷等. “丝胶蛋白/羟基磷灰石复合支架材料的制备及性能研究” 蚕业科学, 第36卷, 第04期, 2010年 8月 15日 (2010 - 08 - 15), ISSN: , 第639-644页	1-11

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/097675

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	110283337	A	2019年 9月 27日	无			
CN	106620825	A	2017年 5月 10日	CN	106620825	B	2019年 11月 12日
CN	109806443	A	2019年 5月 28日	无			
CN	106334192	A	2017年 1月 18日	CN	106334192	B	2019年 5月 21日
WO	2018100340	A1	2018年 6月 7日	EP	3548104	A1	2019年 10月 9日
				JP	2019535444	A	2019年 12月 12日
				GB	201620204	D0	2017年 1月 11日
WO	2013103956	A1	2013年 7月 11日	US	10383980	B2	2019年 8月 20日
				US	2016354520	A1	2016年 12月 8日
				US	2020000967	A1	2020年 1月 2日
				US	2015038613	A1	2015年 2月 5日
				US	9387276	B2	2016年 7月 12日