

(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 4 月 16 日 (16.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/073706 A1

- (51) 国际专利分类号:
C01B 33/12 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/096166
- (22) 国际申请日: 2019 年 7 月 16 日 (16.07.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201811175149.8 2018年10月9日 (09.10.2018) CN
- (71) 申请人: 厦门大学 (XIAMEN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国福建省厦门市思明区思明南路 422 号, Fujian 361000 (CN)。 深圳市德汉荣生物医药科技有限公司 (SHENZHEN C&D BIOPHARM CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市龙华区大浪街道潜龙曼海宁南区 5 栋 1 单元 4d, Guangdong 518110 (CN)。
- (72) 发明人: 陈铭 (CHEN, Ming); 中国福建省厦门市翔安南路 4221 号, Fujian 361000 (CN)。 张柯达 (ZHANG, Keda); 中国广东省深圳市大

鹏新区葵涌街办金业大道 140 生命科学产业园 A16 栋, Guangdong 518116 (CN)。 王德祥 (WANG, Dexiang); 中国福建省厦门市翔安南路 4221 号, Fujian 361000 (CN)。 赵靖华 (ZHAO, Jinghua); 中国广东省深圳市大鹏新区葵涌街办金业大道 140 生命科学产业园 A16 栋, Guangdong 518116 (CN)。 张驰 (ZHANG, Chi); 中国福建省厦门市翔安南路 4221 号, Fujian 361000 (CN)。 欧微龙 (OU, Huilong); 中国福建省厦门市翔安南路 4221 号, Fujian 361000 (CN)。 张赛曼 (ZHANG, Saiman); 中国福建省厦门市翔安南路 4221 号, Fujian 361000 (CN)。

(74) 代理人: 厦门市首创君合专利事务所有限有限公司 (SHOUCHUANG JUNHE PATENT AGENT CO., LTD.XIAMEN); 中国福建省厦门市思明区软件园二期望海路 23 号之三 606 室, Fujian 361012 (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,

(54) Title: SURFACE-MODIFIED SPONGE SPICULE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种表面修饰的海绵骨针及其制备方法和用途

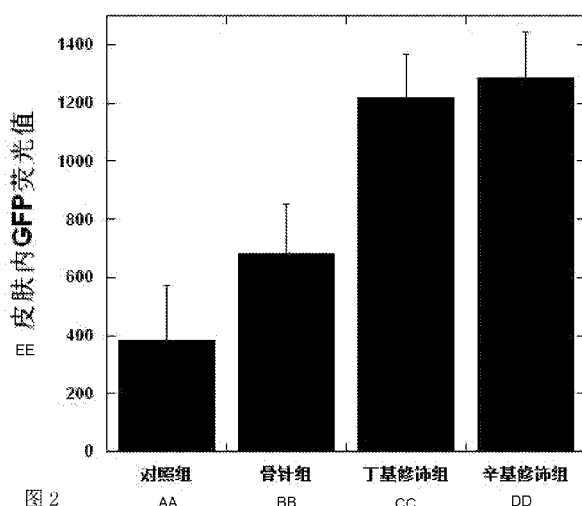


图 2

AA CONTROL GROUP
BB SPICULE GROUP
CC BUTYL MODIFICATION GROUP
DD OCTYL MODIFICATION GROUP
EE GFP FLUORESCENCE VALUE IN SKIN

(57) Abstract: A sponge spicule, a surface of which is modified with an aliphatic group, an aromatic group, an arylated alkyl or derived groups thereof, wherein a method for preparing the sponge spicule comprises: cleaning the sponge spicule to remove impurities; activating a silanol group on the surface of the sponge spicule; and then reacting same with a silane coupling agent. The sponge spicule can physically absorb one or more polypeptides or proteins, and thus can promote the skin or transdermal administration of the polypeptides and proteins through the action of microneedles.

(57) 摘要: 一种表面修饰脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团的海绵骨针, 所述海绵骨针的制备方法为: 对海绵骨针进行清洗去除杂质; 活化海绵骨针表面的硅醇基; 再将其与硅烷偶联剂反应而得。所述海绵骨针可物理吸附一种或多种多肽或蛋白质, 进而通过微针作用促进多肽和蛋白质的皮肤或经皮给药。

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))。

一种表面修饰的海绵骨针及其制备方法和用途

技术领域

本发明属于海绵骨针促渗技术，具体涉及一种表面修饰的海绵骨针及其制备方法和用途。

背景技术

海绵骨针 (Sponge spicules) 是海绵中起骨架支撑和抵御外侵的硅质或钙质纤维状物，具有多种结构形态，包括单轴、双轴、三轴和多轴等。研究发现，海绵骨针具有良好的光学特性和力学性能，目前关于海绵骨针的研究集中在海绵骨针的光学特性、纳米结构、仿生学和医药透皮剂等领域。一些天然具有较高的机械强度、末端尖锐的海绵骨针，具有类似于微针的作用，可长时间滞留于皮肤角质层并形成大量持续存在的微通道，海绵骨针单独应用，或与一些载体联合应用，可以有效促进药物或活性成分的经皮吸收，特别适合分子量较小且稳定性较好的药物或化妆品活性成分，但针对一些大分子，还需要开发出一些更有效的促渗途径。

发明内容

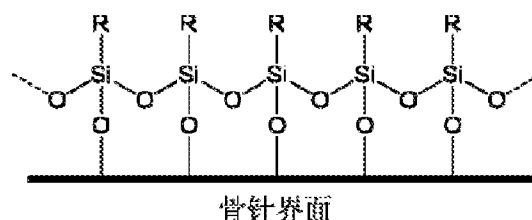
本发明的目的在于克服现有技术的不足之处，提供了一种表面修饰的海绵骨针及其制备方法和用途。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案之一是：

一种表面修饰的海绵骨针，所述海绵骨针表面修饰有脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或基于这三类基团衍生出的其他有机基团。

一实施例中：所述脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团与海绵骨针通过-Si-O-Si-键结合，所述脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团可通过-Si-O-Si-键相互连接，从而在海绵骨针表面形成一层脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团薄膜。

一实施例中：所述表面修饰的海绵骨针的结构式如下式 I 所示：



式 I

其中，R 为所述脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团。

其中，所述芳烃基代表 R 中的芳香环直接与 Si 相连，且该芳香环上还可以有其他取代基。所述芳脂基代表 R 中的芳香环未直接与 Si 相连，芳香环与 Si 之间还有脂肪烃基等基团，且该芳香环上也还可以有其他取代基。

一实施例中：所述海绵骨针来源于蜂海绵 *Haliclona sp.*。

一实施例中：所述脂肪烃基为 C3~C18 的烷基。

一实施例中：所述芳烃基为苯基。

一实施例中：所述芳脂基为苯甲基或苯乙基。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案之二是：

一种表面修饰的海绵骨针的制备方法，包括：

1) 将海绵骨针加入 1~10 mol/L 的 NaOH 溶液中，超声 10~60 min；过滤、洗涤、干燥后，再将海绵骨针加入到 5~20% 盐酸溶液中，超声 10~60 min，过滤、洗涤、干燥，得到表面硅醇基活化的海绵骨针；

2) 将步骤 1) 得到的表面硅醇基活化的海绵骨针加入至无水非质子性溶剂中，80~100 °C 下，加入硅烷偶联剂，所述海绵骨针与硅烷偶联剂的质量比为 1: 0.5~2，所述硅烷偶联剂在无水非质子性溶剂中的浓度为 1~50 mM；反应 2~12 h 后，制得表面修饰的海绵骨针。

一实施例中：还包括：依次采用水、乙醇、丙酮对海绵骨针进行超声清洗、干燥，得到表面清洁的海绵骨针；然后将该表面清洁的海绵骨针进行所述加入 NaOH 溶液、加入盐酸溶液、超声、过滤、洗涤、干燥的表面硅醇基活化。

一实施例中：所述海绵骨针的纯度不低于 90%，最好，海绵骨针形态均一、结构

完整。

一实施例中：所述无水非质子性溶剂为无水甲苯。

一实施例中：所述硅烷偶联剂为通式 $R-SiX_3$ 、 $R-Si(R')_2-X$ 或 $R-Si(R')-X_2$ ；所述 X 为烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、异丙氧基等）、酰氧基（例如乙酰氧基等）或卤代基（例如氯取代等）；所述 R 为上述的脂肪烃基（例如 C3~C18 的烷基等）、芳烃基（例如苯基等）、芳脂基（例如苯甲基、苯乙基等）或其衍生基团；所述 R' 为短链脂肪烃基（短链脂肪烃基一般指的是 C1~C3 的烃基，例如甲基、乙基等）等。

所述制备方法的原理为：海绵骨针本身具有硅醇基（-SiOH），硅醇基经活化后，-Si-O-H 与硅烷偶联剂的 $R-Si-X$ 反应，形成-Si（式 I 中未示出）-O-Si-R，R（即脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团）通过-Si-O-Si-键与海绵骨针结合。R-Si-之间也可形成-Si-O-Si-键相互连接。

一实施例中：具体的硅烷偶联剂如下表所示：

结构分类	化合物示例
$R-SiX_3$	丁基三甲氧基硅烷（CAS No.1067-57-8）、丁基三乙氧基硅烷（CAS No. 4781-99-1）、辛基三甲氧基硅烷（CAS No. 3069-40-7）、苯甲基三氯硅烷（CAS No. 770-10-5）、苯乙基三乙氧基硅烷（CAS No. 49539-88-0）、苯基三甲氧基硅烷（CAS No. 2996-92-1）
$R-Si(R')_2-X$	十二烷基甲基二乙氧基硅烷（CAS No. 60317-40-0）、辛基甲基二甲氧基硅烷（CAS No. 85712-15-8）、癸基甲基二氯硅烷（CAS No. 18051-88-2）
$R-Si(R')-X_2$	己基二甲基乙酰氧基硅烷（CAS No. 329761-51-5）、十八烷基二甲基氯代硅烷（CAS No. 18643-08-8）、辛基二甲基甲氧基硅烷（CAS No. 93804-29-6）

本发明解决其技术问题所采用的技术方案之三是：

一种表面修饰的海绵骨针在制备经皮吸收组合物或皮肤吸收组合物中的用途，该表面修饰的海绵骨针可通过物理作用吸附药物、荧光分子、聚合物、蛋白质、多肽、纳米颗粒等，进而利用海绵骨针本身的类微针作用促进上述物质的经皮吸收或皮肤吸收，可用于促进药物、化妆品等的吸收。

其中，所述经皮吸收组合物指的是用药后，药物由皮肤吸收进入全身血液循环并达到有效血药浓度、实现疾病治疗或预防，即系统给药、全身给药方式；所述皮肤吸收组合物指的是用药后，药物在皮肤局部达到有效浓度，实现疾病预防或治疗，即局部给药方式。

本技术方案与背景技术相比，它具有如下优点：

本发明的合成工艺简单，反应条件易控制，产品物化性质稳定，该产品可物理吸附一种或多种多肽或蛋白质，进而通过类微针作用促进多肽和蛋白质的皮肤或经皮给药，为大分子物质渗透进皮肤提供了有效途径，应用前景广泛，潜在市场价值巨大。

附图说明

下面结合附图和实施例对本发明作进一步说明。

图 1 为硅烷基修饰后的蜂海绵骨针吸附 GFP (绿色荧光蛋白) 的荧光显微镜图。A：对照组未修饰骨针的荧光图，B：丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针吸附 GFP 的荧光图，C：辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针吸附 GFP 的荧光图。图中标尺为 100 μ m。

图 2 为 GFP 直接透皮、未修饰骨针按摩后透皮与硅烷基修饰蜂海绵骨针吸附等量 GFP 按摩后透皮结果定量对比图。

图 3 为 GFP 直接透皮、未修饰骨针按摩后透皮与硅烷基修饰蜂海绵骨针吸附等量 GFP 按摩后的荧光切片对比图。A：GFP 直接透皮对照组组织切片荧光图，B：未修饰

骨针组组织切片荧光图, C: 丁基三甲氧基硅烷修饰组组织切片荧光图, D: 辛基三甲氧基硅烷修饰组组织切片荧光图。图中标尺为 100 μm 。

具体实施方式

下面通过实施例具体说明本发明的内容:

实施例 1: 丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针的制备

(1) 依次采用水、乙醇、丙酮对蜂海绵骨针进行超声清洗、干燥, 得到表面清洁的蜂海绵骨针。

(2) 将步骤(1)得到的表面清洁的蜂海绵骨针加入 5 mol/L 的 NaOH 溶液中, 超声 30 min; 过滤、洗涤、干燥后, 再将海绵骨针加入到 10% 盐酸溶液中, 超声 30 min, 过滤、洗涤、干燥, 得到表面硅醇基活化的蜂海绵骨针;

(3) 将步骤(2)得到的表面硅醇基活化的蜂海绵骨针加入至无水甲苯中, 90 $^{\circ}\text{C}$ 下, 加入丁基三甲氧基硅烷, 所述海绵骨针与丁基三甲氧基硅烷的质量比为 1: 1, 丁基三甲氧基硅烷在无水甲苯中的浓度为 10 mM; 反应 8 h 后, 制得丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针。

实施例 2: 辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针的制备

(1) 依次采用水、乙醇、丙酮对蜂海绵骨针进行超声清洗、干燥, 得到表面清洁的蜂海绵骨针。

(2) 将步骤(1)得到的表面清洁的蜂海绵骨针加入 10 mol/L 的 NaOH 溶液中, 超声 10 min; 过滤、洗涤、干燥后, 再将海绵骨针加入到 20% 盐酸溶液中, 超声 10 min, 过滤、洗涤、干燥, 得到表面硅醇基活化的蜂海绵骨针;

(3) 将步骤(2)得到的表面硅醇基活化的蜂海绵骨针加入至无水甲苯中, 95 $^{\circ}\text{C}$ 下, 加入辛基三甲氧基硅烷, 所述海绵骨针与辛基三甲氧基硅烷的质量比为 1: 2, 辛

基三甲氧基硅烷在无水甲苯中的浓度为 5 mM；反应 12 h 后，制得辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针。

实施例 3：丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针、辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针的确证

丁基三甲氧基硅烷和辛基三甲氧基硅烷表面修饰的蜂海绵骨针的 X 射线光电子能谱（XPS）元素分析结果如下：

样品	元素组成 (%)		
	C	O	Si
未修饰骨针（对照）	14.29	58.67	27.05
丁基三甲氧基硅烷修饰骨针	16.37	56.64	26.99
辛基三甲氧基硅烷修饰骨针	15.41	56.94	27.65

从上表中可知，采用丁基三甲氧基硅烷、辛基三甲氧基硅烷分别对蜂海绵骨针进行表面修饰后，与未修饰的骨针相比，C 元素比例升高，说明丁基和辛基已连接到蜂海绵骨针表面，即丁基三甲氧基硅烷修饰的蜂海绵骨针及辛基三甲氧基硅烷修饰的蜂海绵骨针的制备成功。

实施例 4：丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针、辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针的应用

（1）未修饰与表面修饰的蜂海绵骨针对 GFP 的吸附作用

将实施例 1 制得的丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针与绿色荧光蛋白溶液混合，通过物理作用进行蛋白吸附；将实施例 2 制得的辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针与绿色荧光蛋白溶液混合，通过物理作用进行蛋白吸附；同时，采用未进行表面修饰的蜂海绵骨针与同样的绿色荧光蛋白溶液混合。混合 1 小时后，过滤、洗涤，将各组骨针置于荧光显微镜下观察，结果如附图 1 所示。

从图 1 中可知, 未进行表面修饰的蜂海绵骨针, 过滤洗涤后将其置于荧光显微镜下观察时 (如图 1A), 几乎没有荧光显示, 表明未进行表面修饰的蜂海绵骨针几乎无法吸附 GFP 或吸附量很低; 而丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针与辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针均可吸附 GFP, 过滤洗涤后将其置于荧光显微镜下观察可见呈现出明显的绿色荧光 (如图 1B 与图 1C), 表明丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针与辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针均已吸附大量的 GFP。经进一步计算, 丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针与辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针吸附 GFP 的质量分别为 1.1 μ g/mg 和 1.4 μ g/mg。

(2) 未修饰与表面修饰的蜂海绵骨针对 GFP 的促进透皮作用

将 (1) 中与 GFP 溶液混合、过滤、洗涤后的各组骨针直接涂抹于离体猪皮上, 同时将 GFP 溶液直接涂抹在离体猪皮上作为对照, 各组配合按摩辅助吸收。8 小时后绿色荧光蛋白在皮肤各层的分布情况见附图 3, 定量对比如附图 2。

结合图 2 与图 3 可知, GFP 溶液直接涂抹并辅助按摩吸收后, 皮肤内 GFP 荧光值小于 400 (图 2 中对照组), 组织切片置于荧光显微镜下观察皮肤内几乎无绿色荧光 (图 3A), 表明直接涂抹按摩 GFP 几乎无法实现透皮吸收。未进行表面修饰的蜂海绵骨针与同样的绿色荧光蛋白溶液混合一段时间后, 过滤, 洗涤, 直接涂抹并辅助按摩吸收后, 皮肤内 GFP 荧光值约为 700 (图 2 中骨针组), 说明未进行表面修饰的蜂海绵骨针也可在一定程度上促进 GFP 透皮吸收, 可能是通过蜂海绵骨针本身的类微针效应带来的效果, 但 GFP 分子量较大, 组织切片置于荧光显微镜下观察, 可见 GFP 基本位于皮肤的角质层浅表层, 难以深层吸收 (图 3B)。而丁基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针与辛基三甲氧基硅烷修饰蜂海绵骨针直接涂抹并辅助按摩吸收后, 皮肤内 GFP 荧光值均可达 1200 以上 (图 2 中丁基修饰组与辛基修饰组), 组织切片置于荧光显微镜下观察,

在皮肤的表皮层、真皮层均有绿色荧光（图 3B 与图 3D），表面蜂海绵骨针进行表面修饰后，可吸附 GFP 并刺入皮下释放，促进 GFP 的透皮吸收量与透皮深度。

以上所述，仅为本发明较佳实施例而已，故不能依此限定本发明实施的范围，即依本发明专利范围及说明书内容所作的等效变化与修饰，皆应仍属本发明涵盖的范围内。

工业实用性

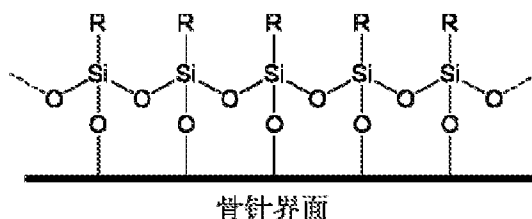
本发明提供了一种表面修饰的海绵骨针及其制备方法和用途，本发明的合成工艺简单，反应条件易控制，产品物化性质稳定，该产品可物理吸附一种或多种多肽或蛋白质，进而通过类微针作用促进多肽和蛋白质的皮肤或经皮给药，为大分子物质渗透进皮肤提供了有效途径，应用前景广泛，潜在市场价值巨大，具有良好的工业实用性。

权 利 要 求

1. 一种表面修饰的海绵骨针，其特征在于：所述海绵骨针表面修饰有脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或基于这三类基团衍生出的其他有机基团。

2. 根据权利要求1所述的表面修饰的海绵骨针，其特征在于：所述脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团与海绵骨针通过-Si-O-Si-键结合；所述脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团通过-Si-O-Si-键相互连接。

3. 根据权利要求1所述的表面修饰的海绵骨针，其特征在于：所述表面修饰的海绵骨针的结构式如下式所示：



其中，R 为所述脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团。

4. 根据权利要求1所述的表面修饰的海绵骨针，其特征在于：所述海绵骨针来源于蜂海绵 *Haliclona* sp.；所述脂肪烃基为 C3~C18 的烷基；所述芳烃基为苯基；所述芳脂基为苯甲基或苯乙基。

5. 根据权利要求1所述的表面修饰的海绵骨针，其特征在于：所述海绵骨针表面修饰硅烷偶联剂的基团。

6. 一种权利要求1至5中任一项所述的表面修饰的海绵骨针的制备方法，其特征在于：包括：

1) 将海绵骨针加入 1~10 mol/L 的 NaOH 溶液中，超声 10~60 min；过滤、洗涤、干燥后，再将海绵骨针加入到 5~20% 盐酸溶液中，超声 10~60 min，过滤、洗涤、干燥，得到表面硅醇基活化的海绵骨针；

2) 将步骤 1) 得到的表面硅醇基活化的海绵骨针加入至无水非质子性溶剂中, 80~100 °C 下, 加入硅烷偶联剂, 所述海绵骨针与硅烷偶联剂的质量比为 1: 0.5~2, 所述硅烷偶联剂在无水非质子性溶剂中的浓度为 1~50 mM; 反应 2~12 h 后, 制得表面修饰的海绵骨针。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 还包括: 依次采用水、乙醇、丙酮对海绵骨针进行超声清洗、干燥, 得到表面清洁的海绵骨针; 然后将该表面清洁的海绵骨针进行所述表面硅醇基活化。

8 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 所述无水非质子性溶剂为无水甲苯。

9. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 所述硅烷偶联剂为通式 $R-SiX_3$ 、 $R-Si(R')_2-X$ 或 $R-Si(R')-X_2$; 所述 X 为烷氧基、酰氧基或卤代基; 所述 R 为所述脂肪烃基、芳烃基、芳脂基或其衍生基团; 所述 R' 为短链脂肪烃基。

10. 根据权利要求 9 所述的制备方法, 其特征在于: 所述烷氧基为甲氧基、乙氧基或异丙氧基; 所述酰氧基为乙酰氧基; 所述卤代基为氯取代; 所述短链脂肪烃基为甲基或乙基。

11. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 所述硅烷偶联剂为丁基三甲氧基硅烷, 丁基三乙氧基硅烷, 辛基三甲氧基硅烷, 苯甲基三氯硅烷, 苯乙基三乙氧基硅烷, 苯基三甲氧基硅烷, 十二烷基甲基二乙氧基硅烷, 辛基甲基二甲氧基硅烷, 癸基甲基二氯硅烷, 己基二甲基乙酰氧基硅烷, 十八烷基二甲基氯代硅烷, 辛基二甲基甲氧基硅烷。

12. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 所述海绵骨针的纯度不低于 90%。

13. 一种权利要求 1 至 5 中任一项所述的表面修饰的海绵骨针在制备经皮吸收组合物或皮肤吸收组合物中的用途。

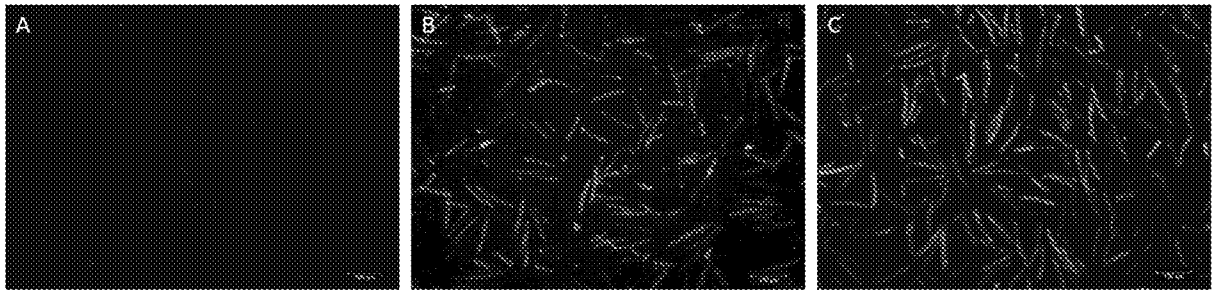


图 1

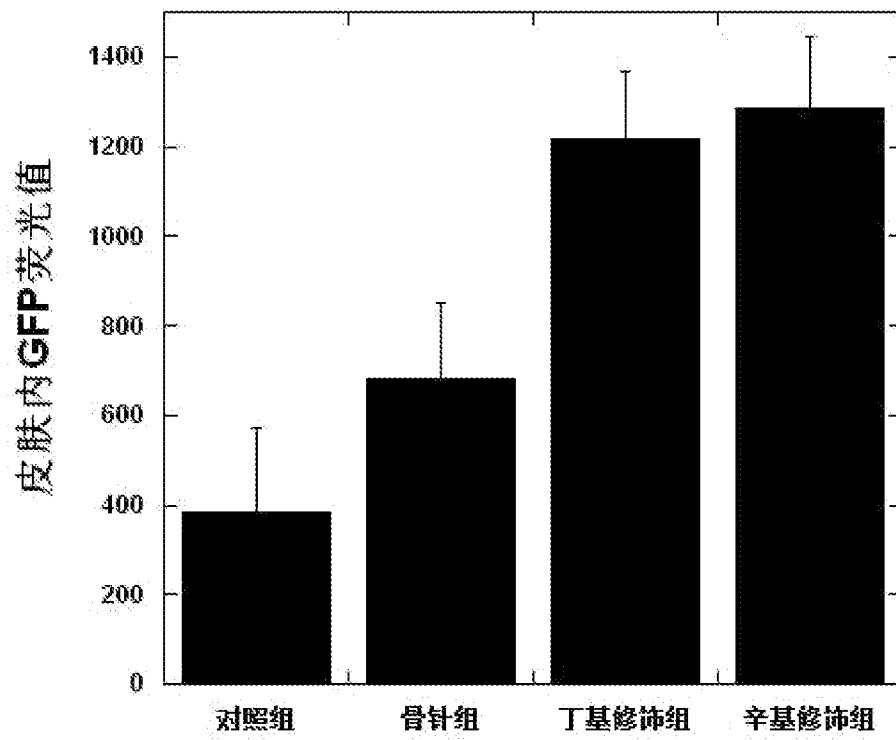


图 2

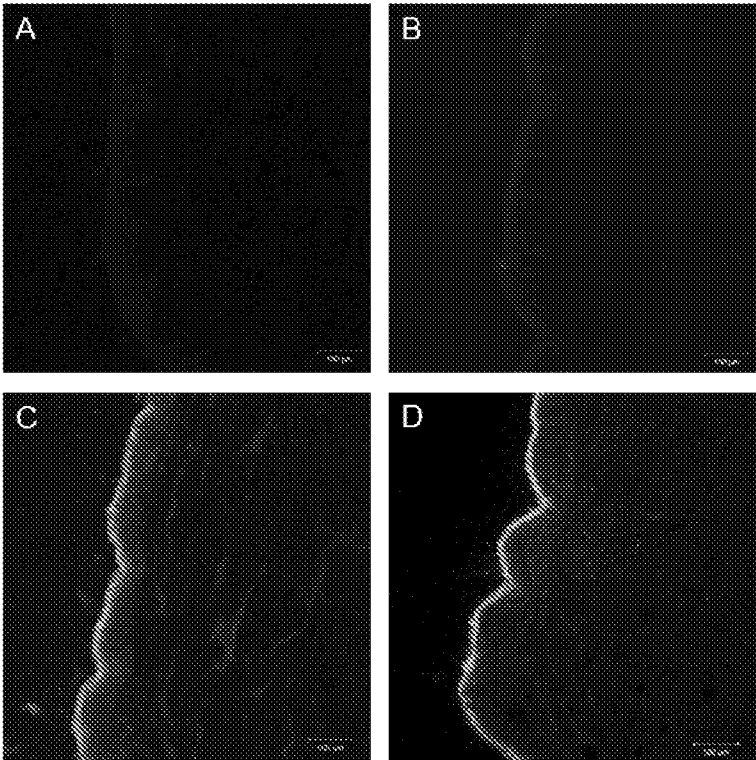


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/096166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C01B 33/12(2006.01)i; A61M 37/00(2006.01)i; A61Q 19/00(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)

C01B A61M A61Q

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; CPRSABS; CNTXT; TWTXT; CNKI; 读秀; DUXIU; DWPI; EPODOC; CA; NCBI; 海绵, 骨针, 微针, 硅烷偶联剂, 硅醇基, 透皮, 经皮, sponge spicule?, sca, silane coupling agent?, Si-OH, silanol, transdermal, percutaneous

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101130764 A (DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 27 February 2008 (2008-02-27) claims 1-4, and description, page 3, paragraph 1 and page 3, last paragraph	1-12
Y	CN 101130764 A (DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 27 February 2008 (2008-02-27) claims 1-4, and description, page 3, paragraph 1 and page 3, last paragraph	13
A	CN 105858669 A (XIAMEN UNIVERSITY) 17 August 2016 (2016-08-17) claims 1-9	1-13
Y	CN 105999535 A (XIAMEN UNIVERSITY) 12 October 2016 (2016-10-12) claims 1-2	13
A	CN 105999535 A (XIAMEN UNIVERSITY) 12 October 2016 (2016-10-12) claims 1-10	1-12
A	CN 108163861 A (SICHUAN UNIVERSITY OF SCIENCE & ENGINEERING) 15 June 2018 (2018-06-15) claims 1-10	1-13

☐ 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

01 October 2019

Date of mailing of the international search report

18 October 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/096166

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101130764	A	27 February 2008	CN	101130764	B	08 June 2011
CN	105858669	A	17 August 2016	CN	105858669	B	27 October 2017
CN	105999535	A	12 October 2016	US	2018311143	A1	01 November 2018
				WO	2017186046	A1	02 November 2017
CN	108163861	A	15 June 2018	CN	108163861	B	30 August 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/096166

A. 主题的分类

C01B 33/12(2006.01)i; A61M 37/00(2006.01)i; A61Q 19/00(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)

C01B A61M A61Q

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;CPRSABS;CNTXT;TWXT;CNKI;读秀;DWPI;EPDOC;CA;NCBI: 海绵, 骨针, 微针, 硅烷偶联剂, 硅醇基, 透皮, 经皮, sponge spicule?, sca, silane coupling agent?, Si-OH, silanol, transdermal, percutaneous

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 101130764 A (中国科学院大连化学物理研究所) 2008年 2月 27日 (2008 - 02 - 27) 权利要求1-4, 说明书第3页第1段、第3页最后一段	1-12
Y	CN 101130764 A (中国科学院大连化学物理研究所) 2008年 2月 27日 (2008 - 02 - 27) 权利要求1-4, 说明书第3页第1段、第3页最后一段	13
A	CN 105858669 A (厦门大学) 2016年 8月 17日 (2016 - 08 - 17) 权利要求1-9	1-13
Y	CN 105999535 A (厦门大学) 2016年 10月 12日 (2016 - 10 - 12) 权利要求1-2	13
A	CN 105999535 A (厦门大学) 2016年 10月 12日 (2016 - 10 - 12) 权利要求1-10	1-12
A	CN 108163861 A (四川理工学院) 2018年 6月 15日 (2018 - 06 - 15) 权利要求1-10	1-13

☐ 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

2019年 10月 1日

国际检索报告邮寄日期

2019年 10月 18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

受权官员

孙镜沂

传真号 (86-10)62019451

电话号码 62089169

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/096166

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	101130764	A	2008年 2月 27日	CN	101130764	B	2011年 6月 8日
CN	105858669	A	2016年 8月 17日	CN	105858669	B	2017年 10月 27日
CN	105999535	A	2016年 10月 12日	US	2018311143	A1	2018年 11月 1日
				WO	2017186046	A1	2017年 11月 2日
CN	108163861	A	2018年 6月 15日	CN	108163861	B	2019年 8月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)