

(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 11 月 12 日 (12.11.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/224261 A1

(51) 国际专利分类号:
C03C 12/00 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)
A61L 27/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/124797

(22) 国际申请日: 2019 年 12 月 12 日 (12.12.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910371075.3 2019 年 5 月 6 日 (06.05.2019) CN

(71) 申请人: 深圳先进技术研究院 (SHENZHEN INSTITUTE OF ADVANCED TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学院大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。

(72) 发明人: 潘浩波 (PAN, Haobo); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学院大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 王聿栋 (WANG, Yudong); 中国广

东省深圳市南山区西丽大学城学院大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。 崔旭 (CUI, Xu); 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学院大道 1068 号, Guangdong 518055 (CN)。

(74) 代理人: 深圳智趣知识产权代理事务所 (普通合伙) (SHENZHEN IPLUS INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国广东省深圳市福田区梅林街道梅都社区梅林路 48 号理想公馆 2427, Guangdong 518000 (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,

(54) Title: BORON-DOPED BIOLOGICALLY ACTIVE GLASS MICROSPHERES AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法与应用

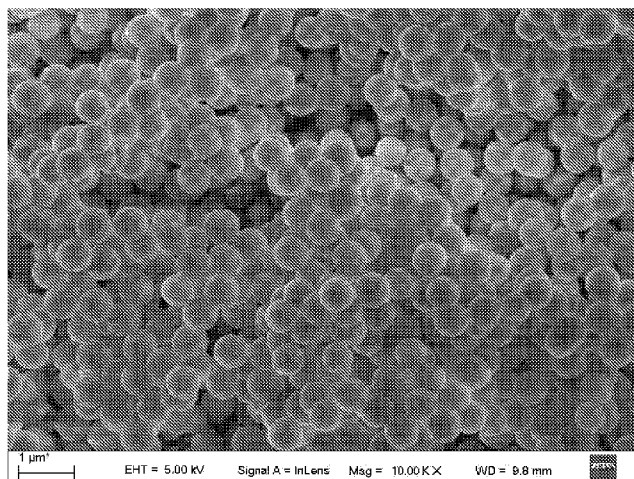


图 2

(57) Abstract: Disclosed are boron-doped bioactive glass microspheres, a preparation method therefor, and the uses thereof. The preparation method for the boron-doped bioactive glass microspheres comprises the steps of preparing a boron source-containing bioactive glass gel solution; subjecting the bioactive glass gel solution to a precipitation treatment to obtain a wet state gel, and then subjecting the wet state gel to a drying treatment to obtain a boron-doped bioactive glass precursor; and subjecting the boron-doped bioactive glass precursor to a sintering treatment. By combining the preparation method for the boron-doped bioactive glass microspheres with the preparation processes of a sol-gel method and a template method, the prepared boron-doped bioactive glass microspheres can have a good spherical morphology with a controllable morphology and particle size, and have a small particle size, a higher specific surface area and a good dispersibility. Due to the microstructure and properties of the boron-doped bioactive glass microspheres, the boron-doped bioactive glass microspheres show a suitable bioactive ions release.



WO 2020/224261 A1

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))。

(57) 摘要: 一种掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法与应用。所述掺硼生物活性玻璃微球的制备方法包括的步骤有: 制备含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液; 将所述生物活性玻璃凝胶溶液进行沉淀处理, 获得湿态凝胶, 并将所述湿态凝胶进行干燥处理, 获得掺硼生物活性玻璃前驱体; 将所述掺硼生物活性玻璃前驱体进行烧结处理。掺硼生物活性玻璃微球制备方法结合溶胶-凝胶法与模板法制备工艺, 使得制备获得的掺硼生物活性玻璃微球呈现良好的球形形貌, 而且颗粒形貌尺寸可控, 且粒径小, 具有较高的比表面积与良好的分散性。正是由于制备的掺硼生物活性玻璃微球具有该微观形貌和特性, 其具有优异的释放生物活性离子特性。

掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法与应用

技术领域

本发明属于生物医用材料领域，具体涉及一种掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法与应用。

背景技术

随着科学技术的发展，用于对生物体进行诊断、治疗、修复或者替换其病损组织、器官或者增进其功能的生物医用材料，得到了大力的推广应用。其中生物活性玻璃(bioactiveglass, BG)是一种具有特殊组成和结构的硅酸盐玻璃材料，是一类重要的生物活性材料，广泛的应用于医学领域。

生物活性玻璃具备良好的骨诱导和骨修复性能，至今临床上用于硬组织修复的生物活性玻璃是通过高温熔融法制得，但高温熔融法制备的生物活性玻璃具有诸多不足：制备条件高，能耗大；所制备的生物玻璃为致密的颗粒，比表面积小，从而离子释放和体内降解效果不佳。

随后公开的溶胶凝胶法制备生物活性玻璃的极大地改良了制备工艺，提高了颗粒的比表面积；同时通过引入模板剂可制备处形貌可控的生物活性玻璃粉体颗粒。然而，在以及生产和应用中发现，目前溶胶凝胶法制备的生物活性玻璃由于其实际组分中的 Si 元素含量较高，内部的 Si—O 网络体系较稳定，阻碍了内部 Ca、P 等离子的释放，影响了其生物活性离子长效释放的性能，限制了其应用。

随着生物活性玻璃的不断发展，逐渐引入了人体代谢所需的功能元素，如利用硅酸盐生物活性玻璃特有的网络结构使其能够同时引入多种人体代谢所需元素，如硼(B)。硼是人体的必须微量元素，能够影响钙和镁的代谢，促进成骨，并最终改善骨骼的理化性能与力学强度。同时硼还与骨免疫学密切相关，能够

抑制 RANKL 的表达, 促进 OPG 的表达, 从而调节免疫疾病导致的骨量流失。研究发现, 在硅酸盐玻璃基体中加入硼可以有效降低 Si—O 网络的强结合力, 促进生物活性离子的溶出。近年来, 掺硼生物活性玻璃的研究得到了广泛的关注, 但目前已有的掺硼生物活性玻璃多为无规则的块体, 且粒径较大, 比表面积较小, 影响了生物活性离子的释放, 限制了其应用。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术的上述不足, 提供一种掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法, 以解决现有掺硼生物活性玻璃由于呈现无规则的块体、粒径较大、比表面积较小等不利特性而导致其生物活性离子的释放受阻等的技术问题。

为了实现上述发明目的, 本发明的一方面, 提供了一种掺硼生物活性玻璃微球的制备方法。所述掺硼生物活性玻璃微球制备方法包括以下步骤:

制备含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液;

将所述生物活性玻璃凝胶溶液进行沉淀处理, 获得湿态凝胶, 并将所述湿态凝胶进行干燥处理, 获得掺硼生物活性玻璃前驱体;

将所述生物活性玻璃前驱体进行烧结处理, 掺硼微纳米掺硼生物活性玻璃微球。

本发明的又一方面, 提供了一种掺硼生物活性玻璃微球。所述掺硼生物活性玻璃微球由本发明制备方法制备获得。

本发明的再一方面, 提供了本发明掺硼生物活性玻璃微球的应用方法。所述掺硼生物活性玻璃微球在骨组织修复、口腔修复、皮肤修复、机体免疫调控、药物载体方面应用广泛。

与现有技术相比, 本发明掺硼生物活性玻璃微球制备方法结合溶胶-凝胶法与模板法制备工艺, 使得制备获得的掺硼生物活性玻璃微球呈现良好的球形形貌, 而且颗粒形貌尺寸可控, 且粒径小, 具有较高的比表面积与良好的分散性。

正是由于制备的掺硼生物活性玻璃微球具有该微观形貌和特性，其具有优异的释放生物活性离子特性。

本发明掺硼生物活性玻璃微球由于是利用本发明掺硼生物活性玻璃微球制备方法制备获得，因此，所述掺硼生物活性玻璃微球颗粒为球形形貌，粒径小，具有较高的比表面积与良好的分散性，从而具有优异的释放生物活性离子特性，有效扩展了其在医疗领域中的应用性。

附图说明

下面将结合附图及实施例对本发明作进一步说明，附图中：

图 1 为本发明实施例掺硼生物活性玻璃微球的制备方法工艺流程示意图；

图 2 为本发明实施例 1 提供的掺硼生物活性玻璃微球的扫面电镜照片；

图 3 为本发明实施例 1 提供的掺硼生物活性玻璃微球的能谱分析；其中，图 3-A 为实施例 1 提供的掺硼生物活性玻璃微球的 EDS 能谱图，图 3-B 为实施例 1 提供的掺硼生物活性玻璃微球的能谱采集区域扫面电镜照片，图 3-C 为实施例 1 提供的掺硼生物活性玻璃微球中的 B 元素分布图。

具体实施方式

为了使本发明要解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白，以下结合实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。

本发明实施例说明书中所提到的各组分的质量不仅仅可以指代各组分的具体含量，也可以表示各组分间质量的比例关系，因此，只要是按照本发明实施例说明书各组分的含量按比例放大或缩小均在本发明实施例说明书公开的范围之内。具体地，本发明实施例说明书中所述的质量可以是 μg 、 mg 、 g 、 kg 等化工领域公知的质量单位。

一方面，本发明实施例提供了一种掺硼生物活性玻璃微球的制备方法。所

述掺硼生物活性玻璃微球的制备方法的工艺流程如图 1 所示,其包括以下步骤:

S01: 制备含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液;

S02.利用生物活性玻璃凝胶溶液制备生物活性玻璃前驱体: 将步骤 S01 中生物活性玻璃凝胶溶液进行沉淀处理, 获得湿态凝胶, 并将所述湿态凝胶进行干燥处理, 获得掺硼生物活性玻璃前驱体;

S03: 将所述掺硼生物活性玻璃前驱体进行烧结处理。

其中, 所述步骤 S01 的生物活性玻璃凝胶溶液制备方法可以按照常规的生物活性玻璃凝胶溶液进行配制, 不同之处, 在于配制的所述生物活性玻璃凝胶溶液中含有硼源。在一实施例中, 所述制备含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液的方法包括如下步骤:

将模板剂与醇的水溶液配成混合溶液, 再向所述混合溶液中依次加入硅源、硼源、磷源和钙源进行混合处理, 得到生物活性玻璃凝胶溶液。

该配制生物活性玻璃凝胶的方法能够有效将硼源均匀分散在溶胶溶液中, 提高了硼源的分散均匀性。其中, 一实施例中, 所述硅源、硼源、磷源和钙源的摩尔比为 (40~55): (40~10): 8: 36。所述醇的水溶液中的水、醇与模板剂和硅源的摩尔比为水: 醇: 模板剂: 硅源=200: (100~200): (1~4): (5~10)。所述模板剂在所述生物活性玻璃凝胶溶液中的浓度为 0.08~0.32 mol/L。通过优化生物活性玻璃凝胶溶液中各成分的比例, 能够提供生物活性玻璃凝胶溶液的稳定性, 为最终生成性能稳定和形貌稳定的掺硼生物活性玻璃微球提供了保证, 而且能够使得硼源均匀分散, 并使得沉淀物的粒径小。在具体实施例中, 所述模板剂为十二胺, 所述硅源为正硅酸乙酯, 所述磷源为磷酸三乙酯, 所述钙源为硝酸钙, 所述醇为乙醇。所述硼源为硼酸三丁酯。通过优化生物活性玻璃凝胶溶液各组分中的成分, 以提高生成生物活性玻璃凝胶溶液的稳定性凝胶。

所述步骤 S02 的沉淀处理处理优选采用离心处理, 使得步骤 S01 配制的所述生物活性玻璃凝胶溶液发生沉淀, 并收集沉淀物, 获得湿态凝胶。为了降低湿态凝胶的杂质, 还包括对所述湿态凝胶进行清洗处理的步骤, 如可以采用清

水等方式进行清洗湿态凝胶，以提高湿态凝胶的纯度。在一实施例中，对所述湿态凝胶进行干燥处理的温度为 50~100°C，时间为 1~2 天。该干燥处理一方面能够有效除去水分和残留的溶剂如醇溶剂具体的如乙醇；另一方面有效保留沉淀物的微观形态保持稳定。具体的，所述干燥处理可以但不仅仅将所述湿态凝胶放置于烘箱内进行烘干处理。经过干燥处理，获得了掺硼生物活性玻璃前驱体。

所述步骤 S03 的烧结处理是对步骤 S02 获得的所述掺硼生物活性玻璃前驱体进行煅烧烧结处理，使得掺硼生物活性玻璃前驱体生成掺硼生物活性玻璃微球。在一实施例中，所述烧结处理的温度为 600~700°C，所述热处理的时间为 2-5h。在具体实施例中，所述烧结处理可以是将所述掺硼生物活性玻璃前驱体高温炉中进行烧结处理。通过烧结，所述掺硼生物活性玻璃前驱体生成掺硼生物活性玻璃微球。经检测，通过上述方法制备的掺硼生物活性玻璃微球粒径为微纳米级，而且其形貌为球形，如图 2 所示。另外，经测得，所述掺硼生物活性玻璃微球分散性好。因此，上文所述掺硼生物活性玻璃微球制备方法结合溶胶-凝胶法与模板法制备工艺，能够制备出具有良好球形形貌的掺硼生物活性玻璃微球，而且所述掺硼生物活性玻璃微球尺寸稳定且小，具有较高的比表面积与良好的分散性。另外，经过能谱分析得知，在制备的掺硼生物活性玻璃微球中，掺杂的硼元素能够均匀分布，具体的如能够在所述掺硼生物活性玻璃微球表面均匀分布，如图 3 所示。由于掺硼生物活性玻璃微球掺杂了硼元素，这样，硼可以有效降低生物活性玻璃微球中 Si—O 网络的强结合力，促进生物活性离子的溶出，从而赋予所述掺硼生物活性玻璃微球具有优异的释放生物活性离子特性。而且所述制备方法能够使得掺硼生物活性玻璃微球颗粒形貌尺寸可控，生成的掺硼生物活性玻璃微球性能稳定，而且效率高，适于工业化生产。

相应地，基于上述掺硼生物活性玻璃微球的制备方法，本发明实施例还提供了一种掺硼生物活性玻璃微球。所述掺硼生物活性玻璃微球是由上文所述掺硼生物活性玻璃微球的制备方法制备获得，因此，所述掺硼生物活性玻璃微球

形貌为球形，且其粒径为微纳米级，具体的如所述掺硼生物活性玻璃微球的粒径小于 1 微米。因此，其粒径尺寸小，粒径分布均匀，而且较高的比表面积与良好的分散性。而且在所述掺硼生物活性玻璃微球中掺杂有硼元素，而且掺杂的硼元素在所述掺硼生物活性玻璃微球中掺均匀分布，如在所述掺硼生物活性玻璃微球的表面均匀分布。这样，硼可以有效降低所述掺硼生物活性玻璃微球中 Si—O 网络的强结合力，促进生物活性离子的溶出，从而赋予所述掺硼生物活性玻璃微球具有优异的释放生物活性离子特性，而且安全和生物活性高。

正是由于上文所述掺硼生物活性玻璃微球具有如上文所述的球形形貌、微纳米级颗粒尺寸，较高的比表面积与良好的分散性以及生物活性离子溶出性良好，有效扩展了所述掺硼生物活性玻璃微球在生物材料领域中的应用。如一实施例中，所述掺硼生物活性玻璃微球在骨组织修复、口腔修复、皮肤修复、机体免疫调控、药物载体方面应用广泛。

以下通过多个具体实施例来举例说明本发明实施例掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法等。

实施例 1

本实施例 1 提供了一种掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法。所述掺硼生物活性玻璃微球制备方法包括如下步骤：

S11. 含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液的制备：

(1) 将 8.00g 十二胺加入到 70ml 水和 160ml 乙醇中，搅拌均匀形成混合溶液；

(2) 依次将 29.12ml 正硅酸乙酯、6.37ml 硼酸三丁酯、3.24ml 磷酸三乙酯及 20.24g 四水合硝酸钙加入到步骤 (1) 中所述混合溶液中，搅拌均匀得到生物活性玻璃凝胶溶液；

S12. 掺硼生物活性玻璃前驱体：

将步骤 S11 中所得的生物活性玻璃凝胶溶液离心分离处理，清洗得到湿态凝胶沉淀，再将湿态凝胶沉淀放置于 60℃ 烘箱中干燥 2 天，得到掺硼生物活性

玻璃前驱体粉末；

S13. 将掺硼生物活性玻璃前驱体进行烧结处理：

将步骤 S12 中所得掺硼生物活性玻璃前驱体粉末在高温炉中 650°C 热处理 3h，得到微纳米掺硼生物活性玻璃微球。

对本实施例 1 制备的所述掺硼生物活性玻璃微球进行扫描电镜及能谱分析和能谱分析，其中所述扫描电镜照片如图 1 所示，能谱分析数据如图 2 所示。由图 1 可知，所述掺硼生物活性玻璃微球具有良好的球形形貌与分散性，粒径尺寸小于 1 微米。由图 2 可知，所述掺硼生物活性玻璃微球的表面硼元素分布均匀。

实施例 2

本实施例 2 提供了一种掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法。所述掺硼生物活性玻璃微球制备方法包括如下步骤：

S11. 含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液的制备：

(1) 将 6.00g 十二胺加入到 100ml 水和 100ml 乙醇中，搅拌均匀形成混合溶液；

(2) 依次将 26.47ml 正硅酸乙酯、12.74ml 硼酸三丁酯、3.24ml 磷酸三乙酯及 20.24g 四水合硝酸钙加入到所述混合溶液中，搅拌均匀得到生物活性玻璃凝胶溶液；

S12. 掺硼生物活性玻璃前驱体：

将步骤 S11 中所得的生物活性玻璃凝胶溶液离心分离处理，清洗得到湿态凝胶沉淀，再将湿态凝胶沉淀放置于 50°C 烘箱中干燥 2 天，得到生物活性玻璃前驱体粉末；

S13. 将掺硼生物活性玻璃前驱体进行烧结处理：

将步骤 S12 中所得掺硼生物活性玻璃前驱体粉末在高温炉中 600°C 热处理 3h，得到掺硼微纳米生物活性玻璃微球。

对本实施例 2 制备的所述掺硼生物活性玻璃微球进行扫描电镜及能谱分析

和能谱分析，结果与实施例 1 基本相同，所述掺硼微纳米生物活性玻璃微球具有良好的球形形貌与分散性，且微球的表面硼元素分布均匀。

实施例 3

本实施例 3 提供了一种掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法。所述掺硼生物活性玻璃微球制备方法包括如下步骤：

S11. 含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液的制备：

(1) 将 10.00g 十二胺加入到 60ml 水和 180ml 乙醇中，搅拌均匀形成混合溶液；

(2) 依次将 29.12ml 正硅酸乙酯、6.37ml 硼酸三丁酯、3.24ml 磷酸三乙酯及 20.24g 四水合硝酸钙加入到所述混合溶液中，搅拌均匀得到生物活性玻璃凝胶溶液；

S12. 掺硼生物活性玻璃前驱体：

将步骤 S11 中所得的生物活性玻璃凝胶溶液离心分离处理，清洗得到湿态凝胶沉淀，再将湿态凝胶沉淀放置于 80°C 烘箱中干燥 1 天，得到生物活性玻璃前驱体粉末；

S13. 将掺硼生物活性玻璃前驱体进行烧结处理：

将步骤 S12 中所得掺硼生物活性玻璃前驱体粉末在高温炉中 700°C 热处理 3h，得到掺硼微纳米生物活性玻璃微球。

对本实施例 3 制备的所述掺硼生物活性玻璃微球进行扫描电镜及能谱分析和能谱分析，结果与实施例 1 基本相同，所述掺硼微纳米生物活性玻璃微球具有良好的球形形貌与分散性，且微球的表面硼元素分布均匀。

实施例 4

本实施例 4 提供了一种掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法。所述掺硼生物活性玻璃微球制备方法包括如下步骤：

S11. 含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液的制备：

(1) 将 8.00g 十二胺加入到 50ml 水和 150ml 乙醇中，搅拌均匀形成混合

溶液;

(2) 依次将 21.18ml 正硅酸乙酯、25.48ml 硼酸三丁酯、3.24ml 磷酸三乙酯及 20.24g 四水合硝酸钙加入到所述混合溶液中, 搅拌均匀得到生物活性玻璃凝胶溶液;

S12. 掺硼生物活性玻璃前驱体:

将步骤 S11 中所得的生物活性玻璃凝胶溶液离心分离处理, 清洗得到湿态凝胶沉淀, 再将湿态凝胶沉淀放置于 60°C 烘箱中干燥 2 天, 得到生物活性玻璃前驱体粉末;

S13. 将掺硼生物活性玻璃前驱体进行烧结处理:

将步骤 S12 中所得掺硼生物活性玻璃前驱体粉末在高温炉中 600°C 热处理 3h, 得到掺硼微纳米生物活性玻璃微球。

对本实施例 4 制备的所述掺硼生物活性玻璃微球进行扫描电镜及能谱分析和能谱分析, 结果与实施例 1 基本相同, 所述掺硼微纳米生物活性玻璃微球具有良好的球形形貌与分散性, 且微球的表面硼元素分布均匀。

实施例 5

本实施例 5 提供了一种掺硼生物活性玻璃微球及其制备方法。所述掺硼生物活性玻璃微球制备方法包括如下步骤:

S11. 含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液的制备:

(1) 将 12.00g 十二胺加入到 100ml 水和 150ml 乙醇中, 搅拌均匀形成混合溶液;

(2) 依次将 26.47ml 正硅酸乙酯、12.74ml 硼酸三丁酯、3.24ml 磷酸三乙酯及 20.24g 四水合硝酸钙加入到所述混合溶液中, 搅拌均匀得到生物活性玻璃凝胶溶液;

S12. 掺硼生物活性玻璃前驱体:

将步骤 S11 中所得的生物活性玻璃凝胶溶液离心分离处理, 清洗得到湿态凝胶沉淀, 再将湿态凝胶沉淀放置于 50°C 烘箱中干燥 2 天, 得到生物活性玻璃

前驱体粉末；

S13. 将掺硼生物活性玻璃前驱体进行烧结处理：

将步骤 S12 中所得掺硼生物活性玻璃前驱体粉末在高温炉中 650°C 热处理 3h，得到掺硼微纳米生物活性玻璃微球。

对本实施例 5 制备的所述掺硼生物活性玻璃微球进行扫描电镜及能谱分析和能谱分析，结果与实施例 1 基本相同，所述掺硼微纳米生物活性玻璃微球具有良好的球形形貌与分散性，且微球的表面硼元素分布均匀。

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，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，均应包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种掺硼生物活性玻璃微球的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

制备含有硼源的生物活性玻璃凝胶溶液；

将所述生物活性玻璃凝胶溶液进行沉淀处理，获得湿态凝胶，并将所述湿态凝胶进行干燥处理，获得掺硼生物活性玻璃前驱体；

将所述掺硼生物活性玻璃前驱体进行烧结处理。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于：制备含有硼源的所述生物活性玻璃凝胶溶液的方法包括如下步骤：

将模板剂与醇的水溶液配成混合溶液，再向所述混合溶液中依次加入硅源、硼源、磷源和钙源进行混合处理，得到生物活性玻璃凝胶溶液。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于：所述硅源、硼源、磷源和钙源的摩尔比为 (40~55): (40~10): 8: 36；和/或

所述醇的水溶液中的水、醇与模板剂和硅源的摩尔比为水：醇：模板剂：硅源=200: (100~200): (1~4): (5~10)。

4. 根据权利要求 2-3 任一项所述的制备方法，其特征在于：所述模板剂为十二胺；所述硅源为正硅酸乙酯；所述磷源为磷酸三乙酯；所述钙源为硝酸钙；所述醇为乙醇；所述模板剂在所述生物活性玻璃凝胶溶液中的浓度为 0.08~0.32 mol/L。

5. 根据权利要求 1-3 任一项所述的制备方法，其特征在于：所述硼源为硼酸三丁酯。

6. 根据权利要求 1-3 任一项所述的制备方法，其特征在于：所述烧结处理的温度为 600~700°C，所述热处理的时间为 2-5h。

7. 根据权利要求 1-3 任一项所述的制备方法，其特征在于：所述干燥处理的温度为 50~100°C，时间为 1~2 天。

8. 一种掺硼生物活性玻璃微球，其特征在于：所述掺硼生物活性玻璃微球由权利要求 1-8 任一项所述的制备方法制备获得。

9. 根据权利要求 8 所述的掺硼生物活性玻璃微球，其特征在于：所述掺硼生物活性玻璃微球为球形形貌，且直径为微纳米级。

10. 根据权利要求 8-9 任一项所述的掺硼生物活性玻璃微球在骨组织修复、口腔修复、皮肤修复、机体免疫调控、药物载体方面应用广泛。

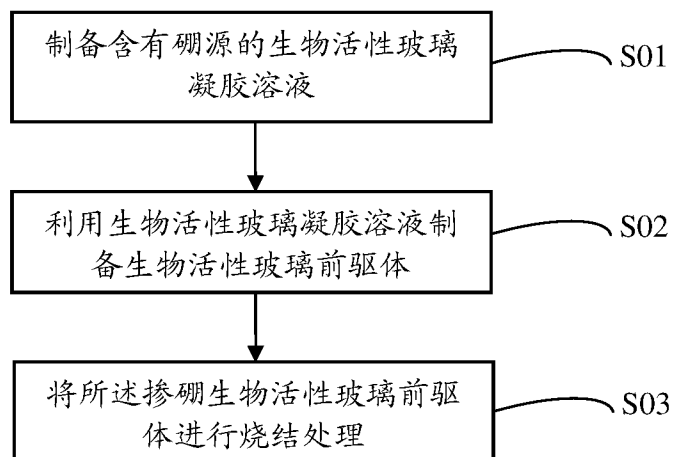


图 1

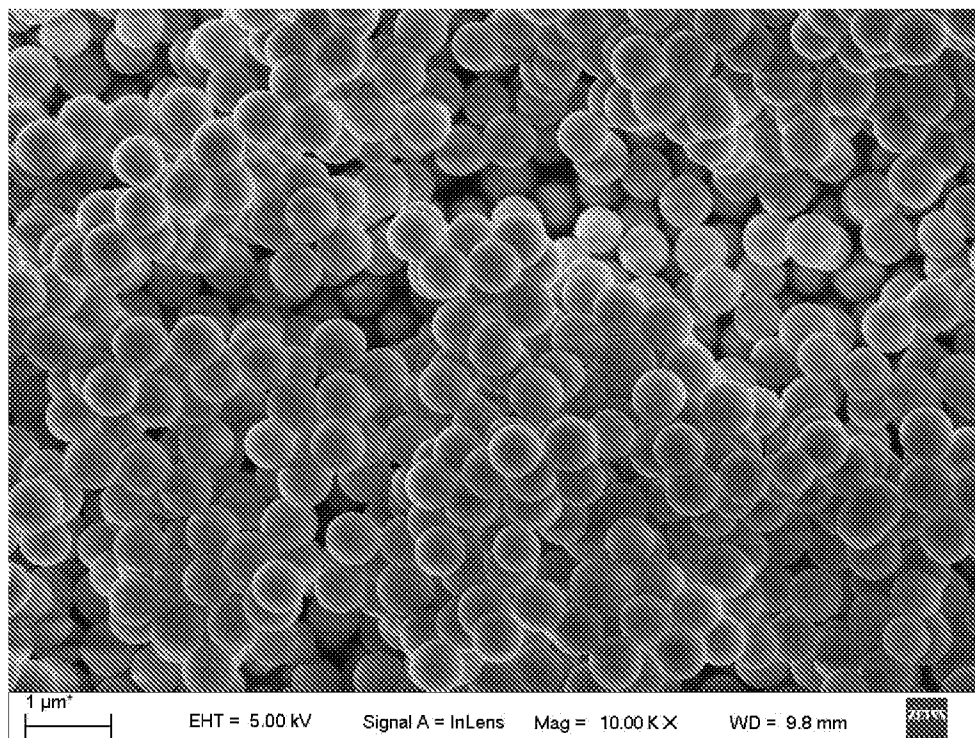


图 2

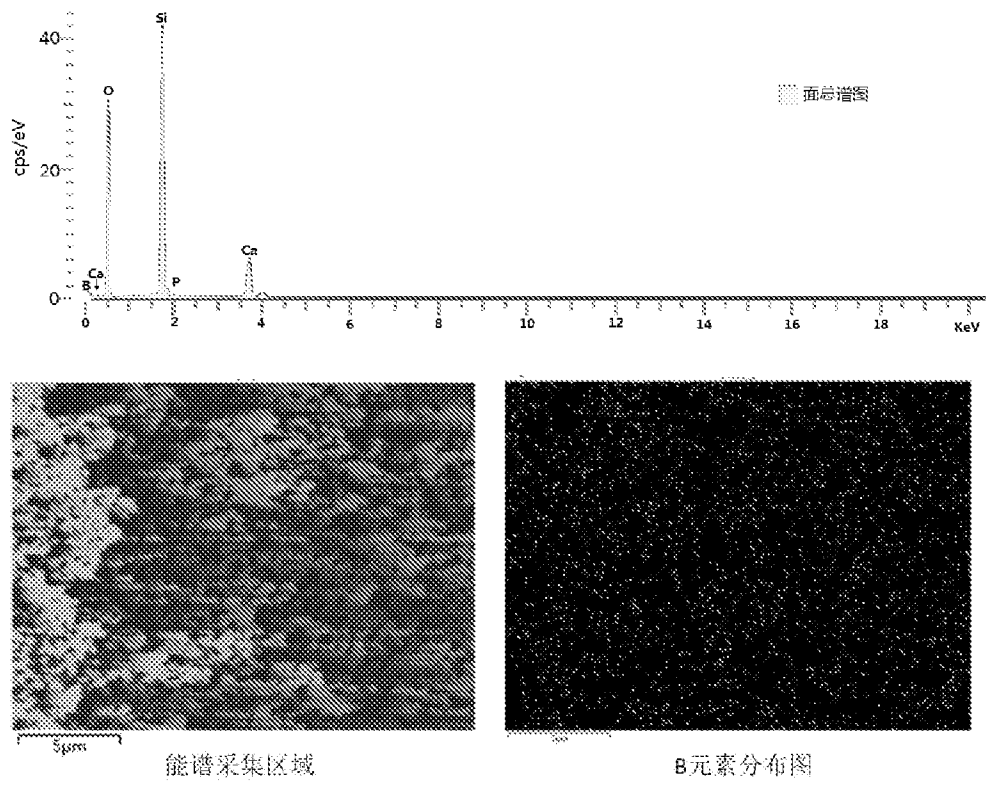


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/124797

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C03C 12/00(2006.01)i; A61L 27/10(2006.01)i; A61K 47/02(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)

C03C; A61L; A61K

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, CNTXT, SIPOABS, DWPI, 中国期刊网全文数据库: 硼, 硅, 磷, 钙, 生物, 玻璃, 溶胶, 凝胶, 球, 煅烧, 模板剂, 干燥, 纳米, 活性, silicon, si, boron, b, phosphorus, p, calcium, ca, bioactive, glass, solution, gel, heat treatment, sinter, template, ball, nano, spherical

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 109336371 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 15 February 2019 (2019-02-15) description, specific embodiments	1-10
PX	CN 110272209 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY) 24 September 2019 (2019-09-24) claims 1-10	1-10
X	CN 102557398 A (WUHAN UNIVERSITY) 11 July 2012 (2012-07-11) description, paragraphs 5-20	1-10
X	CN 108892145 A (FOSHAN JINLAN BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 27 November 2018 (2018-11-27) description, paragraphs 11-38	1-10
A	CN 103143057 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MICROSYSTEM AND INFORMATION TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 12 June 2013 (2013-06-12) description, paragraphs 5-39	1-10
A	US 2014271913 A1 (GREGORY J. POMRINK et al.) 18 September 2014 (2014-09-18) description, paragraphs 10-31	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

21 February 2020

Date of mailing of the international search report

12 March 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/CN2019/124797

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0153863 B1 (PFIZER HOSPITAL PROD GROUP INC.) 01 March 1989 (1989-03-01) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/124797

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109336371	A	15 February 2019	None			
CN	110272209	A	24 September 2019	None			
CN	102557398	A	11 July 2012	None			
CN	108892145	A	27 November 2018	None			
CN	103143057	A	12 June 2013	CN	103143057	B	17 September 2014
US	2014271913	A1	18 September 2014	EP	2969985	A1	20 January 2016
				CA	2902459	A1	02 October 2014
				EP	2969985	A4	11 January 2017
				WO	2014159240	A1	02 October 2014
EP	0153863	B1	01 March 1989	DE	3570429	D1	29 June 1989
				AT	43332	T	15 June 1989
				EP	0153863	A2	04 September 1985
				EP	0153863	A3	17 September 1986
				DE	3568417	D1	06 April 1989
				CA	1250494	A	28 February 1989
				EP	0154513	A2	11 September 1985
				CA	1229354	A	17 November 1987
				EP	0154513	A3	01 October 1986
				JP	S61590	A	06 January 1986
				JP	S6346148	B2	13 September 1988
				AT	40976	T	15 March 1989
				EP	0154513	B1	24 May 1989

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/124797

A. 主题的分类

C03C 12/00(2006.01)i; A61L 27/10(2006.01)i; A61K 47/02(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)

C03C; A61L; A61K

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, CNTXT, SIPOABS, DWPI, 中国期刊网全文数据库: 硼, 硅, 磷, 钙, 生物, 玻璃, 溶胶, 凝胶, 球, 煅烧, 模板剂, 干燥, 纳米, 活性, silicon, si, boron, b, phosphorus, p, calcium, ca, bioactive, glass, solution, gel, heat treatment, sinter, template, ball, nano, spherical

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 109336371 A (中国科学院深圳先进技术研究院) 2019年 2月 15日 (2019 - 02 - 15) 具体实施方式	1-10
PX	CN 110272209 A (深圳先进技术研究院) 2019年 9月 24日 (2019 - 09 - 24) 权利要求1-10	1-10
X	CN 102557398 A (武汉大学) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 说明书5-20段	1-10
X	CN 108892145 A (佛山今兰生物科技有限公司) 2018年 11月 27日 (2018 - 11 - 27) 说明书11-38段	1-10
A	CN 103143057 A (中国科学院上海微系统与信息技术研究所) 2013年 6月 12日 (2013 - 06 - 12) 说明书5-39段	1-10
A	US 2014271913 A1 (GREGORY J. POMRINK 等) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 说明书10-31段	1-10
A	EP 0153863 B1 (PFIZER HOSPITAL PROD GROUP INC.) 1989年 3月 1日 (1989 - 03 - 01) 全文	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

2020年 2月 21日

国际检索报告邮寄日期

2020年 3月 12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

刘鹏

电话号码 86-(10)-53962853

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/124797

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	109336371	A	2019年 2月 15日	无			
CN	110272209	A	2019年 9月 24日	无			
CN	102557398	A	2012年 7月 11日	无			
CN	108892145	A	2018年 11月 27日	无			
CN	103143057	A	2013年 6月 12日	CN	103143057	B	2014年 9月 17日
US	2014271913	A1	2014年 9月 18日	EP	2969985	A1	2016年 1月 20日
				CA	2902459	A1	2014年 10月 2日
				EP	2969985	A4	2017年 1月 11日
				WO	2014159240	A1	2014年 10月 2日
EP	0153863	B1	1989年 3月 1日	DE	3570429	D1	1989年 6月 29日
				AT	43332	T	1989年 6月 15日
				EP	0153863	A2	1985年 9月 4日
				EP	0153863	A3	1986年 9月 17日
				DE	3568417	D1	1989年 4月 6日
				CA	1250494	A	1989年 2月 28日
				EP	0154513	A2	1985年 9月 11日
				CA	1229354	A	1987年 11月 17日
				EP	0154513	A3	1986年 10月 1日
				JP	S61590	A	1986年 1月 6日
				JP	S6346148	B2	1988年 9月 13日
				AT	40976	T	1989年 3月 15日
				EP	0154513	B1	1989年 5月 24日