

# (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  
2022年4月7日 (07.04.2022)



(10) 国际公布号  
**WO 2022/067885 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*A61K 41/00* (2020.01) *C01G 23/047* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/120746

(22) 国际申请日: 2020年10月14日 (14.10.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202011054491.X 2020年9月29日 (29.09.2020) CN

(71) 申请人: 苏州大学(SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。

(72) 发明人: 程亮(CHENG, Liang); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。  
刘庄(LIU, Zhuang); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。 柏上

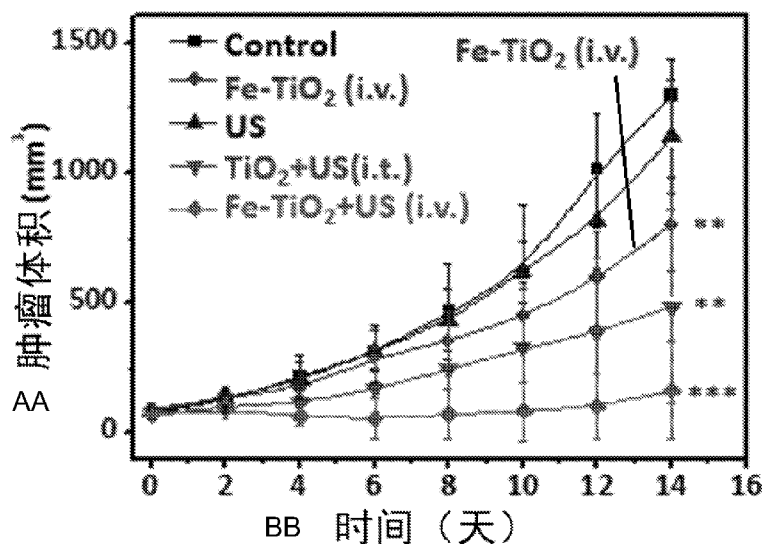
(BAI, Shang); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 苏州市中南伟业知识产权代理事务所(普通合伙)(CENTRAL SOUTH WELL INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE); 中国江苏省苏州市吴中区石湖西路188号吴中万达广场A座苏州大学国家科技园2303, Jiangsu 215000 (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, IT, 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,

(54) Title: APPLICATION OF DOPED TITANIUM DIOXIDE IN MANUFACTURING OF SONOSENSITIZER

(54) 发明名称: 掺杂型二氧化钛在制备声敏剂中的应用



AA Tumor volume  
BB Time (day)

图7

(57) Abstract: An application of doped titanium dioxide in manufacturing of a sonosensitizer. The doped titanium dioxide comprises titanium dioxide and transitional metal doped in the titanium dioxide. The doped titanium dioxide can be used for manufacturing a sonosensitizer, which has a good lethal effect on tumors and also has good biosecurity and biodegradability.

(57) 摘要: 一种掺杂型二氧化钛在制备声敏剂中的应用, 掺杂型二氧化钛包括二氧化钛以及掺杂于二氧化钛中的过渡金属。掺杂型二氧化钛可用于制备声敏剂, 其既可以对肿瘤具有良好杀伤作用, 同时又具有良好的生物安全性及生物可降解性。



WO 2022/067885 A1

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, 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))。

# 掺杂型二氧化钛在制备声敏剂中的应用

## 技术领域

本发明涉及一种功能纳米材料及肿瘤治疗制剂领域，尤其涉及一种掺杂型二氧化钛在制备声敏剂中的应用。

## 背景技术

癌症现已成为威胁人类生命安全的一大疾病，目前临床上用于癌症治疗的主要手段有手术切除、化疗和放疗三种。但该三种治疗手段都存在各自的局限性：手术切除治疗不彻底且无法解决已转移的肿瘤，而化疗和放疗都有很大的副作用而且化疗还会刺激肿瘤产生耐药性，降低药物治疗效果。

声动力疗法（SDT）是一种新型的高渗透性肿瘤治疗方法，其主要的杀伤机制是采用超声波作为激发源，刺激声敏剂产生活性氧（ROS），从而可以杀死肿瘤细胞。现有的声敏剂主要包括卟啉及其衍生物等有机声敏剂和以二氧化钛（TiO<sub>2</sub>）为代表的无机声敏剂。然而，有机声敏剂不易溶于水，效率低，且具有一定的光毒性，而无机声敏剂由于声动力学效率低，并且长期在体内滞留，具有较大的潜在毒性。因此，开发一种安全、高效的肿瘤声敏制剂，保证声敏剂的生物相容性及生物可降解性且有效抑制肿瘤生长，是声动力治疗癌症过程中需要解决的关键问题。

## 发明内容

为解决上述技术问题，本发明的目的是提供一种掺杂型二氧化钛在制备声敏剂中的应用，本发明的掺杂型二氧化钛在制备声敏剂可用于制备声敏剂，其既可以对肿瘤具有良好杀伤作用，同时又具有良好的生物安全性及生物可降解性。

本发明的目的是公开掺杂型二氧化钛在制备声敏剂中的应用，掺杂型二氧化钛包括二氧化钛以及掺杂于二氧化钛中的过渡金属；过渡金属包括铁（Fe）、铜（Cu）和锰中的一种或几种。

优选地，掺杂型二氧化钛为 Fe 掺杂的 TiO<sub>2</sub>，TiO<sub>2</sub> 作为一种半导体材料，通过掺杂与其原子半径和电负性均相近的元素，可以降低其在外界能量激发下的带隙，进而提高其声动力学效应。本发明的 Fe 掺杂的 TiO<sub>2</sub> 的带隙约为 2.3~3.0 eV（随掺杂比例变化），而 TiO<sub>2</sub> 的带隙约为 3.2 eV。

掺杂元素 Fe 不仅可以提高声动力学效应，同时还使掺杂型二氧化钛参与类芬顿反应，将肿瘤细胞中高浓度过氧化氢（ $H_2O_2$ ）转化为羟基自由基，进而达到杀伤肿瘤细胞的作用。

进一步地，掺杂型二氧化钛的制备方法包括以下步骤：

在保护气氛下，将过渡金属前驱体与钛前驱体在油相中于 100~160°C 下混合均匀，然后将得到的混合物在 260~280°C 下反应，反应完全后得到掺杂型二氧化钛；

过渡金属前驱体包括铁、铜和锰的有机金属盐中的一种或几种。

进一步地，过渡金属前驱体中的过渡金属元素与钛前驱体中的钛元素的摩尔比为 1: (1~8)，优选为 1: (1~4)。

进一步地，过渡金属前驱体选自乙酰丙酮铁、乙酰丙酮铜和乙酰丙酮锰中的一种或几种。

进一步地，钛前驱体选自乙酰丙酮氧钛。

进一步地，100~160°C 下混合均匀后反应 0.5h。在 260~280°C 下反应 0.5~1h。

进一步地，油相中包括二苄醚、油酸、油胺和十二烷二醇。二苄醚、油酸、油胺的体积比为 20:5:1。

进一步地，掺杂型二氧化钛的粒径为 2~5 纳米。

进一步地，保护气氛为氮气等惰性气体氛围。

进一步地，反应完全后还包括向产物中加入乙醇，离心取沉淀并进行洗涤的步骤。

进一步地，掺杂型二氧化钛连接有两亲性高分子，两亲性高分子的亲水链段的分子量为 2kDa-5kDa。由于掺杂型二氧化钛表面为疏水性，在实际应用时，两亲性高分子的疏水端与二氧化钛表面的疏水端通过静电相互作用，亲水端包裹在两亲性高分子的疏水端与二氧化钛的外部。这样既可以提高掺杂型二氧化钛的水溶性，又可以提高其生物相容性。

进一步地，两亲性高分子的疏水链段为  $C_{18}$ -PMH。亲水端为聚乙二醇（PEG）。

优选地，两亲性高分子为  $C_{18}$ -PMH-PEG，其合成方法参考文献“Wang, C. , Cheng, L. ,& Liu, Z.. (2011). Drug delivery with upconversion nanoparticles for multi-functional targeted cancer cell imaging and therapy. *Biomaterials*, 32(4), 1110-1120”。

进一步地，声敏剂在过氧化氢存在下使用。当掺杂元素为 Fe 时，不仅可以提高声动力学效应，同时还使掺杂型二氧化钛参与类芬顿反应，将肿瘤细胞中高浓度过氧化氢（ $H_2O_2$ ）转化为羟基自由基，进而达到杀伤肿瘤细胞的作用。

进一步地，声敏剂用于肿瘤的声动力治疗。

进一步地，声动力治疗的超声功率为 2~10 W/cm<sup>2</sup>，频率为 10~50 kHz，作用时间为 1~30 min。

进一步地，肿瘤包括乳腺癌、结肠癌、膀胱癌等。

在外界能量激发下，如超声条件下，价带（VB）中的电子被激发到导带（CB）中，在价带上形成空穴。为了成为自由电子或空穴，束缚电子必须获得足够的能量从价带过渡到导带。这个能量的最小值是带隙。带隙越小，电子跃迁越容易。本发明的掺杂金属中的过渡金属和被掺杂的 TiO<sub>2</sub> 中的 Ti 均为过渡金属元素，且 TiO<sub>2</sub> 为半导体，通过掺杂与其原子半径和电负性均相近的元素，可以降低其在外界能量激发下的带隙，进而提高其声动力学效应。

含本发明的掺杂型二氧化钛的声敏剂通过静脉注射并到达病灶部位后，通过超声辐照，能够显著抑制肿瘤生长，这种掺杂型二氧化钛声敏剂在癌症的治疗方面展现了巨大的应用价值。

借由上述方案，本发明至少具有以下优点：

（1）本发明制备的掺杂型二氧化钛具有较低的带隙，具有良好的声动力学效应与类芬顿效果。

（2）本发明得到的掺杂型二氧化钛作为声敏剂时，对肿瘤具有良好杀伤作用。

（3）本发明得到的掺杂型二氧化钛作为声敏剂时，可生物代谢，具有良好的生物安全性。

上述说明仅是本发明技术方案的概述，为了能够更清楚了解本发明的技术手段，并可依照说明书的内容予以实施，以下以本发明的较佳实施例并配合附图说明如后。

## 附图说明

图 1 是实施例一中合成的铁掺杂二氧化钛声敏剂透射电子显微镜图像；

图 2 是实施例一中合成的铁掺杂二氧化钛声敏剂的能量色散 X 射线光谱；

图 3 是实施例一中合成的铁掺杂二氧化钛声敏剂 X-射线衍射图谱；

图 4 是实施例二中用 DPBF 探针检测 PEG 修饰的铁掺杂二氧化钛声敏剂在超声条件下的 ROS 产生；

图 5 是实施例二中用 TMB 探针检测 PEG 修饰的铁掺杂二氧化钛声敏剂的类芬顿反应效果；

图 6 是实施例三中 PEG 修饰的铁掺杂二氧化钛声敏剂对小鼠乳腺癌细胞的杀伤作用；

图 7 是不同试验组的小鼠肿瘤生长抑制曲线；

图 8 是实施例五中静脉注射 PBS 或 PEG 修饰的铁掺杂二氧化钛声敏剂后 30 天内的肿瘤苏木精-伊红染色图像；

图 9 是不同时间点小鼠各器官和组织中的钛元素含量测试结果。

## 具体实施方式

下面结合实施例，对本发明的具体实施方式作进一步详细描述。以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

### 实施例一：合成和表征铁掺杂的二氧化钛声敏剂：

通过金属有机前驱体的高温热分解策略合成铁掺杂的二氧化钛声敏剂（Fe-TiO<sub>2</sub>），步骤如下：

第一步，将 Fe 前驱体乙酰丙酮铁、Ti 前驱体乙酰丙酮氧钛和二苯醚、油酸、油胺和十二烷二醇均匀混合，其中乙酰丙酮铁、乙酰丙酮氧钛投料摩尔比为 1:4，二苯醚、油酸、油胺体积比为 20:5:1。将混合物在氮气保护下加热至 140℃；

第二步，保持体系温度在 140℃，维持约 0.5 小时；

第三步，将反应体系加热至 280℃，反应 1 小时，然后停止加热，待反应体系自然冷却至室温；

第四步，向反应产物中加入等体积的无水乙醇，离心取沉淀，用环己烷反复多次洗涤，得到粒径为 2~5 纳米的铁掺杂的二氧化钛声敏剂。

然后对铁掺杂的二氧化钛声敏剂进行表征，使用透射电子显微镜观察其尺寸和形貌（如图 1 所示），结果表明铁掺杂的二氧化钛声敏剂为超小结构，且粒径分布均匀。同时通过能量色散 X 射线光谱（EDX）可以看出有明显的 Fe、Ti、O 的信号（如图 2 所示）。使用 X 射线衍射仪表征其晶体结构及纯 TiO<sub>2</sub> 纳米粒子的结构（如图 3 所示）结果表明，铁掺杂的二氧化钛声敏剂存在明显的 TiO<sub>2</sub> 特征峰，其 X 衍射峰与 TiO<sub>2</sub> 的标准卡片（编号 No.21-1272）基本一致。

### 实施例二：铁掺杂的二氧化钛声敏剂修饰及声动力和化动力效果

将 10mg 实施例一制备的铁掺杂的二氧化钛分散在氯仿中，加入 50mg C<sub>18</sub>-PMH-PEG，在室温搅拌 2 小时后，用氮气吹干氯仿，之后加水重新溶解，即得到用 PEG 修饰的铁掺杂的二氧化钛水溶液。

分别用 1,3-二苯基异苯并呋喃（DPBF）和 3,3',5,5'-四甲基联苯胺（TMB）两种探针去检测铁掺杂的二氧化钛声敏剂的声动力和化动力效果，用 DPBF 去评价声动力效果，用 TMB 去评价化动力效果。其中超声辐照条件为 40 kHz, 3W/cm<sup>2</sup>，水溶液中声敏剂的浓度为 50 μg/mL。

此外, TMB 探针检测时, PEG 修饰的铁掺杂的二氧化钛水溶液中还添加了  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  在水溶液中的浓度为  $50 \mu\text{mol/mL}$ 。如图 4 所示, 在超声作用下, 铁掺杂的二氧化钛声敏剂使 DPBF 的吸收特征峰 (416 纳米) 显著降低, 即意味着单线态氧的产生; 且随着超声辐照时间的延长, DPBF 在 416 纳米处的紫外吸收特征峰越低, 说明超声辐照时间越长, 单线态氧的产量越多。如图 5 所示, 当该声敏剂与过氧化氢混合时, 会使 TMB 在 662 纳米处产生一个明显的特征峰, 即代表了羟基自由基的产生; 且随着超声辐照时间的延长, TMB 在 662 纳米处的紫外吸收特征峰越高, 说明超声辐照时间越长, 羟基自由基的产量越多。

### 实施例三: 铁掺杂的二氧化钛声敏剂对肿瘤细胞的杀伤

将不同浓度 PEG 修饰的铁掺杂的二氧化钛声敏剂分别与人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 和小鼠乳腺癌细胞 (4T1) 孵育 12 小时, 孵育后通过 MTT 分析来评价该声敏剂细胞毒性。分别进行 4 组实验, 包括对照组 (Control)、 $\text{H}_2\text{O}_2$  组、US 组、 $\text{H}_2\text{O}_2$ +US 组, 其中, 对照组的试验条件为“仅加材料或仅加  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $50 \mu\text{mol}$ ) 或仅对细胞做超声处理 ( $40 \text{ kHz}$ ,  $3\text{W}/\text{cm}^2$ ,  $10 \text{ min}$ )”。 $\text{H}_2\text{O}_2$  组的试验条件为“加材料和  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $50 \mu\text{mol}$ )”。US 组的试验条件为“在加材料的基础上对细胞做超声处理 ( $40 \text{ kHz}$ ,  $3\text{W}/\text{cm}^2$ ,  $10 \text{ min}$ )”。 $\text{H}_2\text{O}_2$ +US 组的试验条件为“在加材料的基础上加  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $50 \mu\text{mol}$ ) 和对细胞超声处理 ( $40 \text{ kHz}$ ,  $3\text{W}/\text{cm}^2$ ,  $10 \text{ min}$ )”。

其中, 对照组进行五组试验, 包括  $\text{TiO}_2$  分组、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  分组、 $\text{Fe-TiO}_2$  分组、只施加  $\text{H}_2\text{O}_2$  分组 (Only $\text{H}_2\text{O}_2$ )、只进行超声探头辐照分组 (Only US);  $\text{H}_2\text{O}_2$  组、US 组、 $\text{H}_2\text{O}_2$ +US 组又分别进行三组试验, 包括  $\text{TiO}_2$  分组、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$  分组、 $\text{Fe-TiO}_2$  分组。以上各组中,  $\text{TiO}_2$  分组小鼠注射纯  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  分组小鼠注射纯  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe-TiO}_2$  分组小鼠注射实施例二制备的 PEG 修饰的铁掺杂的二氧化钛, 只施加  $\text{H}_2\text{O}_2$  分组只对小鼠注射  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 只进行超声探头辐照分组只对小鼠进行超声探头辐照。由图 6 得知, 本发明的 PEG 修饰的铁掺杂的二氧化钛声敏剂对肿瘤细胞有一定的杀伤作用。而且, 当用额外的过氧化氢和超声作用处理肿瘤细胞后, 该铁掺杂的二氧化钛声敏剂表现出高效的细胞杀伤效果。

### 实施例四: 铁掺杂的二氧化钛声敏剂对肿瘤的声动力治疗

进行五组实验, 分别为对照组 (Control)、 $\text{Fe-TiO}_2$  (i.v.) 组、US 组、 $\text{TiO}_2$ +US (i.t.) 组、 $\text{Fe-TiO}_2$ +US (i.v.) 组。其中, 对照组仅尾静脉注射 PBS。  $\text{Fe-TiO}_2$  (i.v.) 组仅为静脉注射 PEG 修饰的铁掺杂的二氧化钛声敏剂。US 组仅对肿瘤做超声处理。  $\text{TiO}_2$ +US (i.t.) 组对肿瘤内注射纯  $\text{TiO}_2$  并同时做超声处理。  $\text{Fe-TiO}_2$ +US (i.v.) 组是将实施例二制备的 PEG 修饰的铁掺

杂的二氧化钛声敏剂通过尾静脉注射到皮下乳腺癌模型的小鼠体内，将肿瘤部位暴露于超声辐照，其中声敏剂浓度为 4 mg/mL，注射剂量为 200  $\mu$ L。由肿瘤的生长曲线可得（图 7），相对于对照组，只进行超声辐照对肿瘤几乎没有明显的抑制作用；不加超声处理的铁掺杂的二氧化钛声敏剂对肿瘤生长有一定的抑制作用；而在超声处理后，铁掺杂的二氧化钛声敏剂对肿瘤的生长有很显著的抑制作用。

#### **实施例五：铁掺杂的二氧化钛声敏剂的生物毒性评价**

分别将 PBS 和实施例二制备的 PEG 修饰的铁掺杂的二氧化钛声敏剂通过尾静脉注射到健康小鼠体内，其中声敏剂浓度为 4mg/mL，注射剂量为 200  $\mu$ L。注射 PBS 的小鼠记为对照组（Control 组）。注射后 1 天、7 天和 30 天随机处死小鼠，解剖后取出心、肝、脾、肺和肾，并各分为两份，将一份的器官固定在 4%甲醛溶液（福尔马林）中，嵌入石蜡，按常规程序进行进一步做苏木精-伊红染色，评定铁掺杂的二氧化钛声敏剂注射后的安全性。图 8 表明，铁掺杂的二氧化钛声敏剂注射后对小鼠无明显副作用。

将各器官和组织的另一份，在含有高氯酸的王水（体积比为 1:2）中溶解，然后测定各器官中钛元素的含量。随着时间的增加，小鼠各器官和组织中的钛元素含量明显下降，表明铁掺杂的二氧化钛声敏剂会逐渐从小鼠机体中代谢出去（如图 9 所示）。以上结果均证明了铁掺杂的二氧化钛声敏剂的生物安全性。

以上仅是本发明的优选实施方式，并不用于限制本发明，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明技术原理的前提下，还可以做出若干改进和变型，这些改进和变型也应视为本发明的保护范围。



## 权利要求书

- 1、掺杂型二氧化钛在制备声敏剂中的应用，所述掺杂型二氧化钛包括二氧化钛以及掺杂于所述二氧化钛中的过渡金属；所述过渡金属包括铁、铜和锰中的一种或几种。
- 2、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述掺杂型二氧化钛的制备方法包括以下步骤：

在保护气氛下，将过渡金属前驱体与钛前驱体在油相中于 100~160°C 下混合均匀，然后将得到的混合物在 260~280°C 下反应，反应完全后得到所述掺杂型二氧化钛；

所述过渡金属前驱体包括铁、铜和锰的有机金属盐中的一种或几种。
- 3、根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于：所述过渡金属前驱体中的过渡金属元素与钛前驱体中的钛元素的摩尔比为 1: (1~8)。
- 4、根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于：所述过渡金属前驱体选自乙酰丙酮铁、乙酰丙酮铜和乙酰丙酮锰中的一种或几种。
- 5、根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于：所述钛前驱体选自乙酰丙酮氧钛。
- 6、根据权利要求 1-5 中任一项所述的应用，其特征在于：所述掺杂型二氧化钛的粒径为 2~5 纳米。
- 7、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述掺杂型二氧化钛连接有两亲性高分子，所述两亲性高分子的亲水链段的分子量为 2kDa-5kDa。
- 8、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述声敏剂在过氧化氢存在下使用。
- 9、根据权利要求 1 或 8 所述的应用，其特征在于：所述声敏剂用于肿瘤的声动力治疗。
- 10、根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于：声动力治疗的超声功率为 2~10 W/cm<sup>2</sup>，频率为 10~50 kHz，作用时间为 1~30 min。

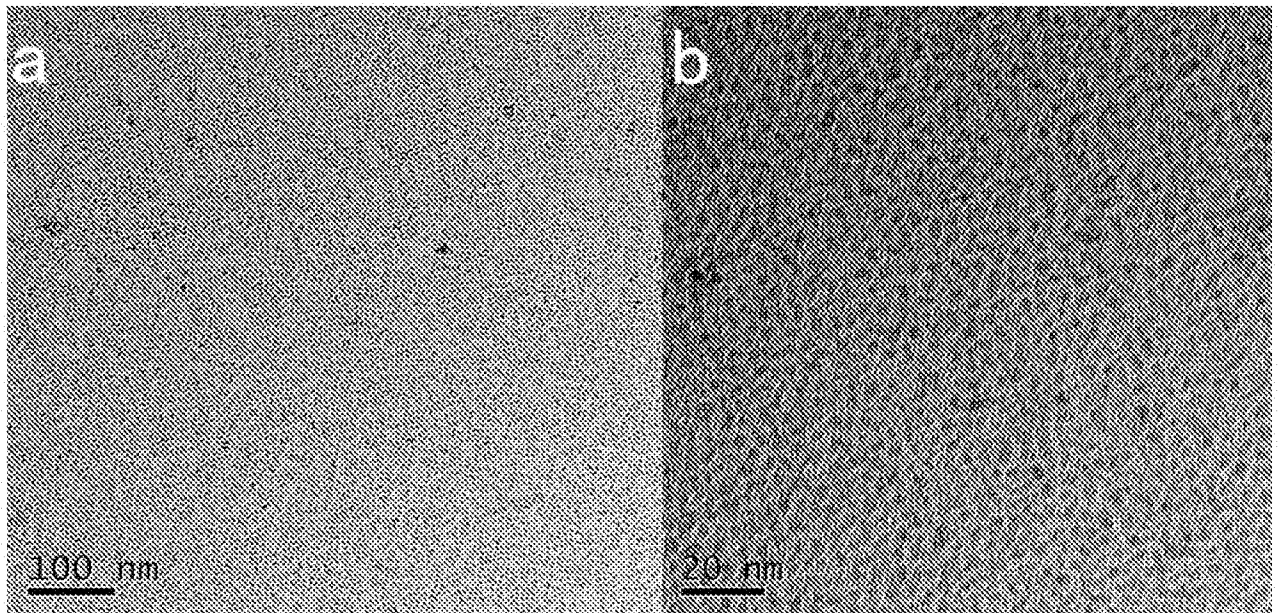


图 1

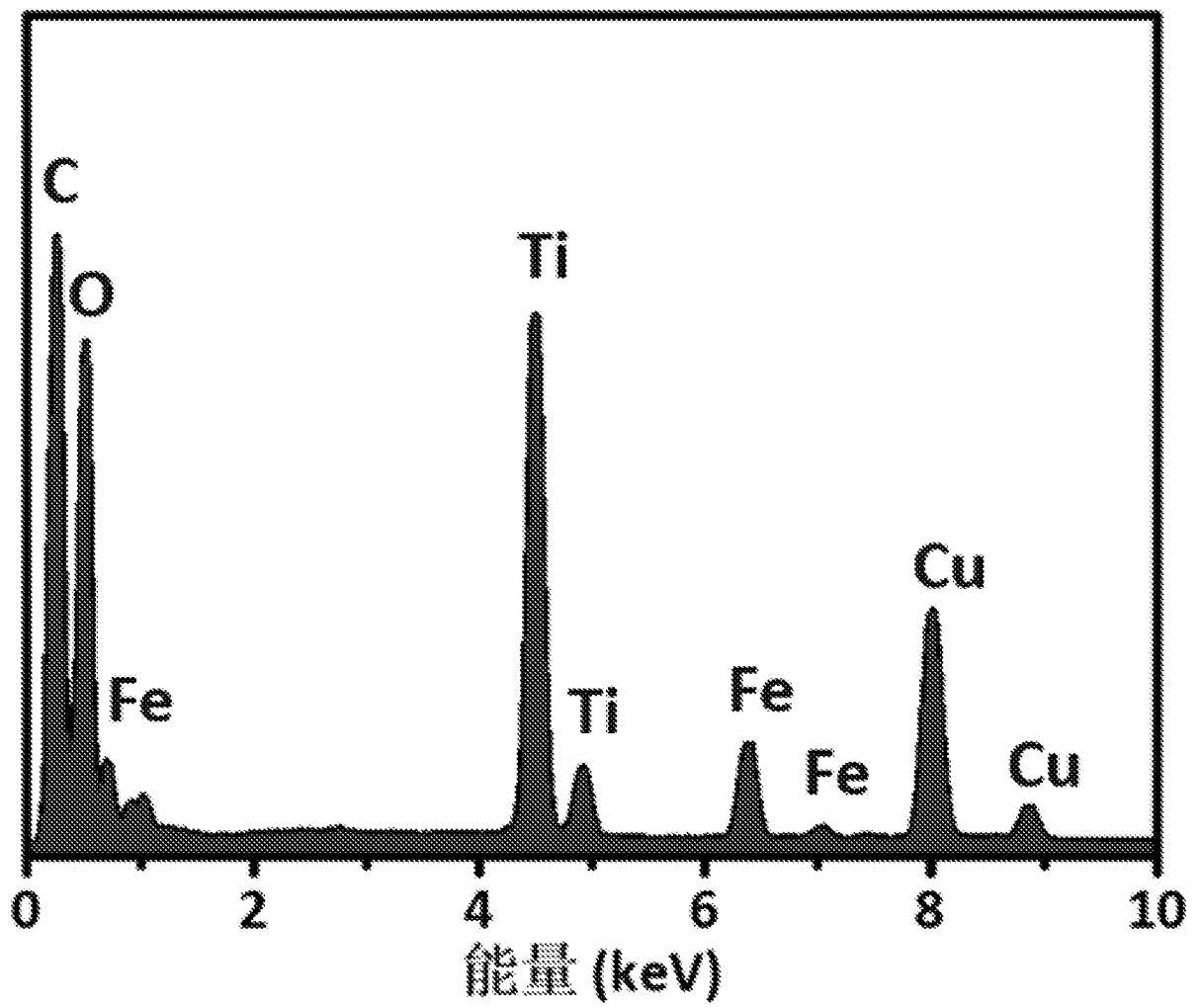


图 2

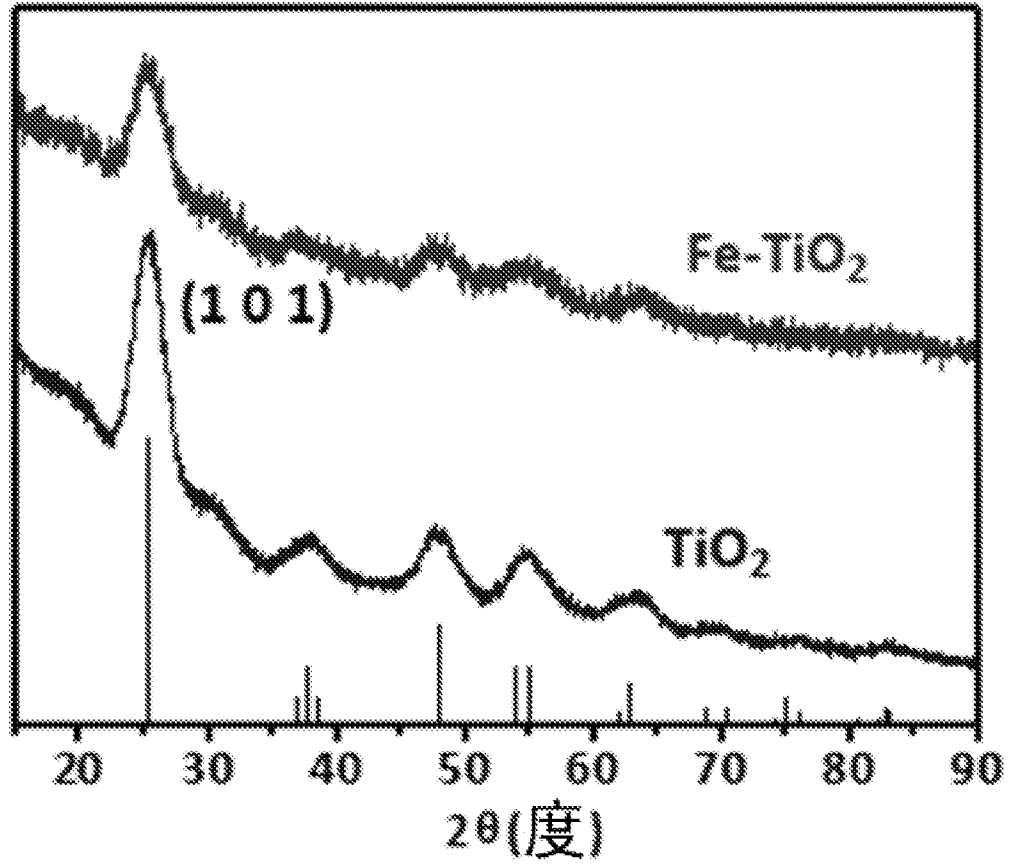


图 3

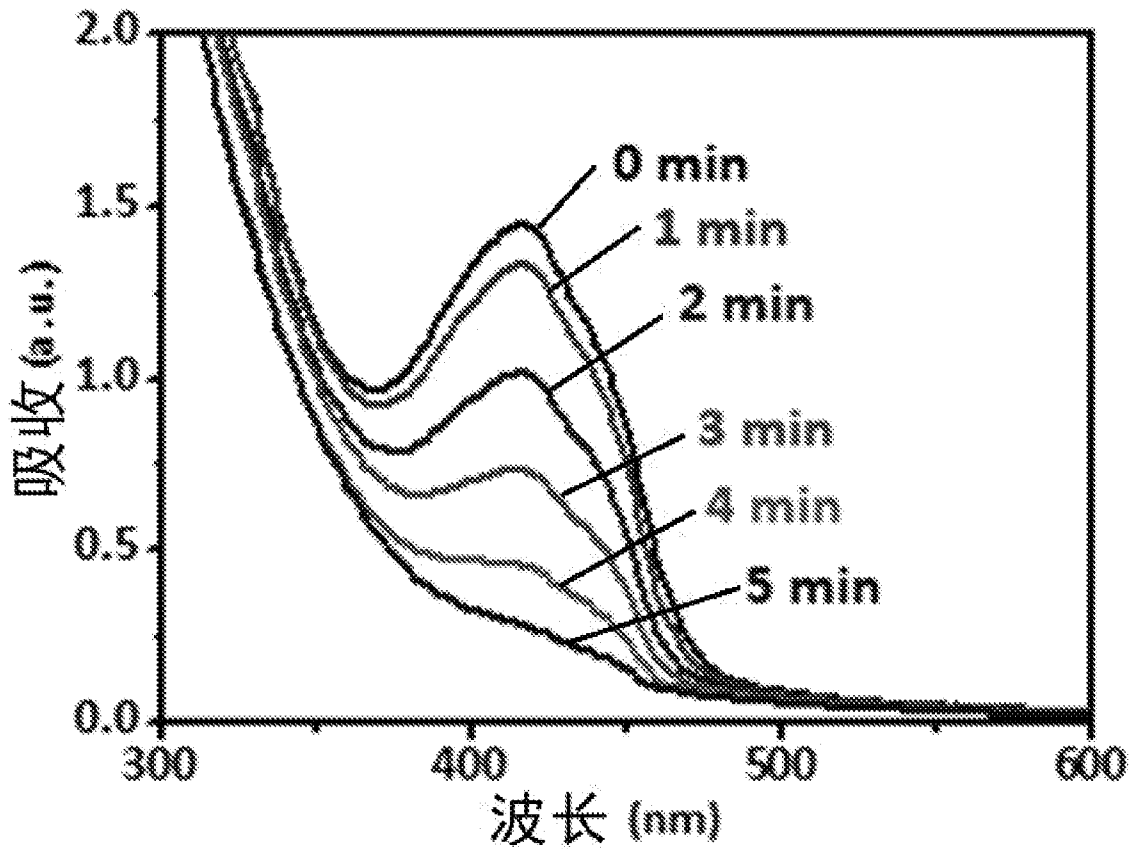


图 4

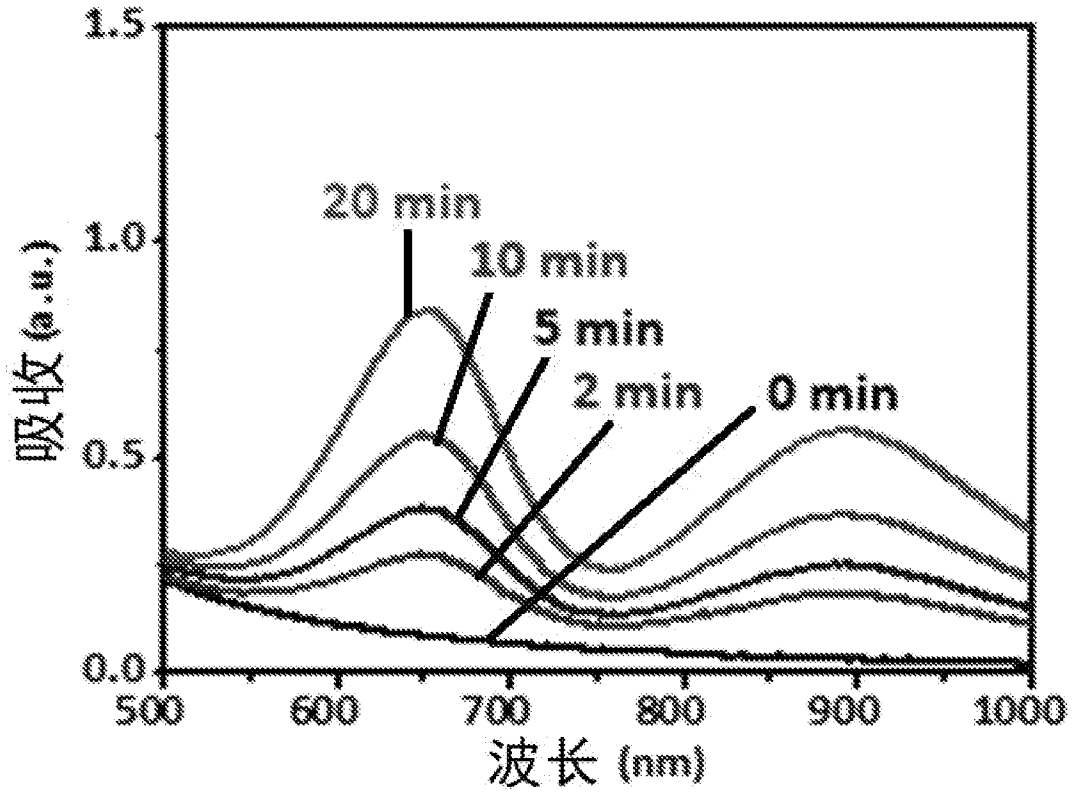


图 5

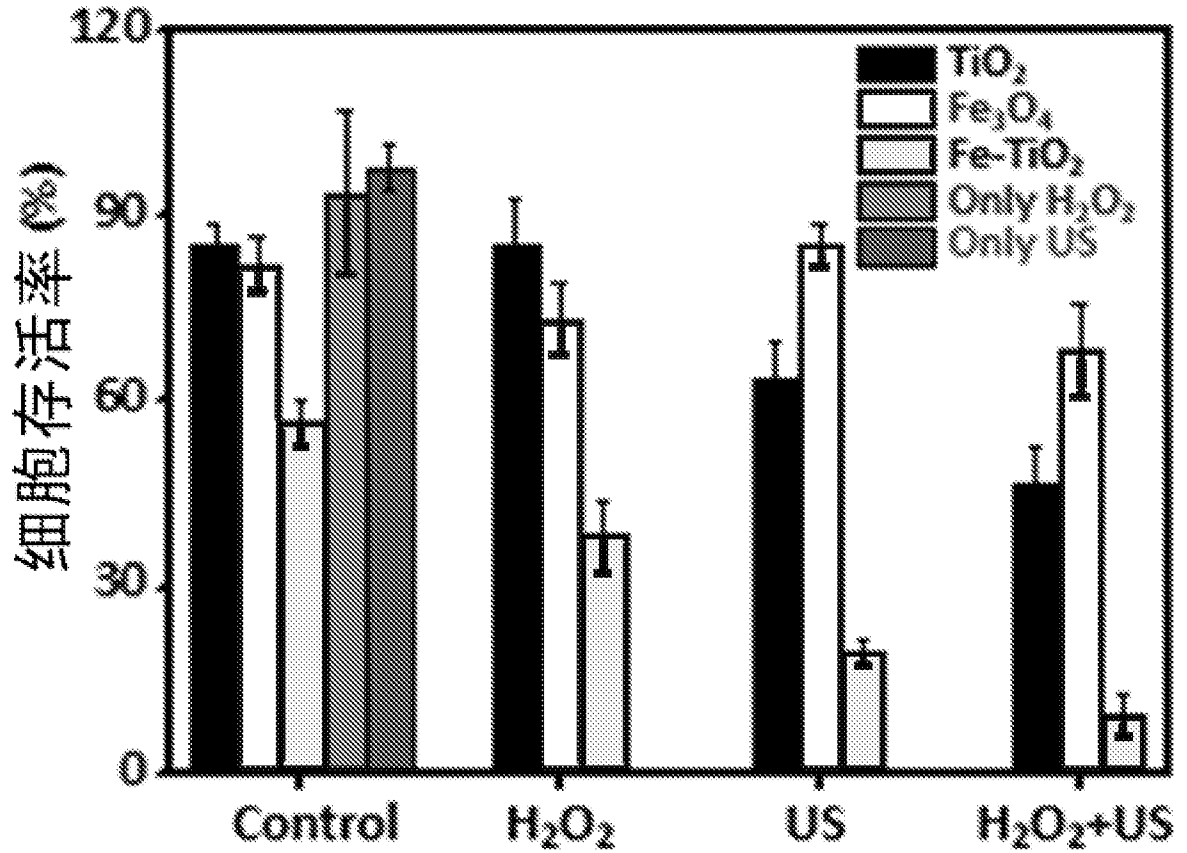


图 6

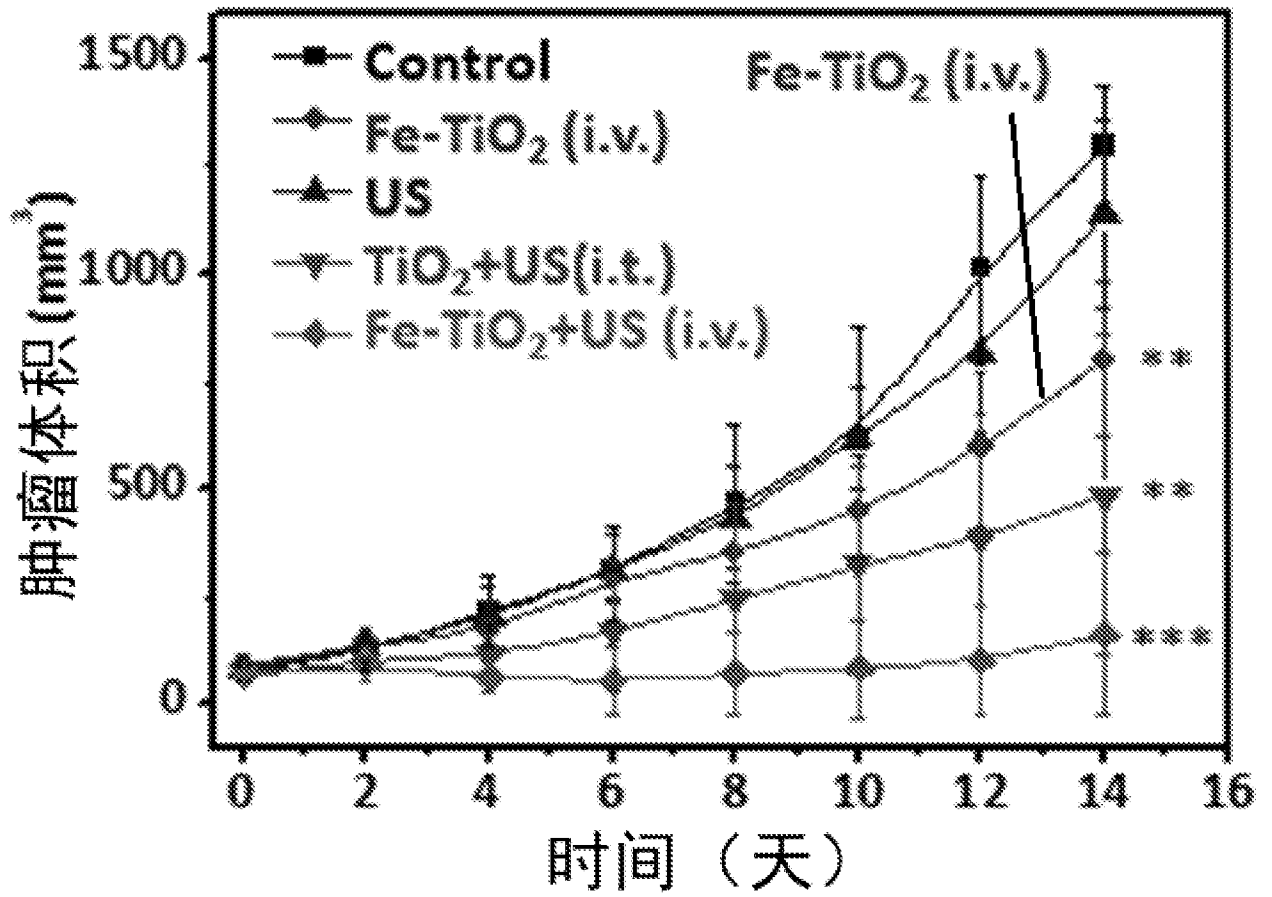


图7

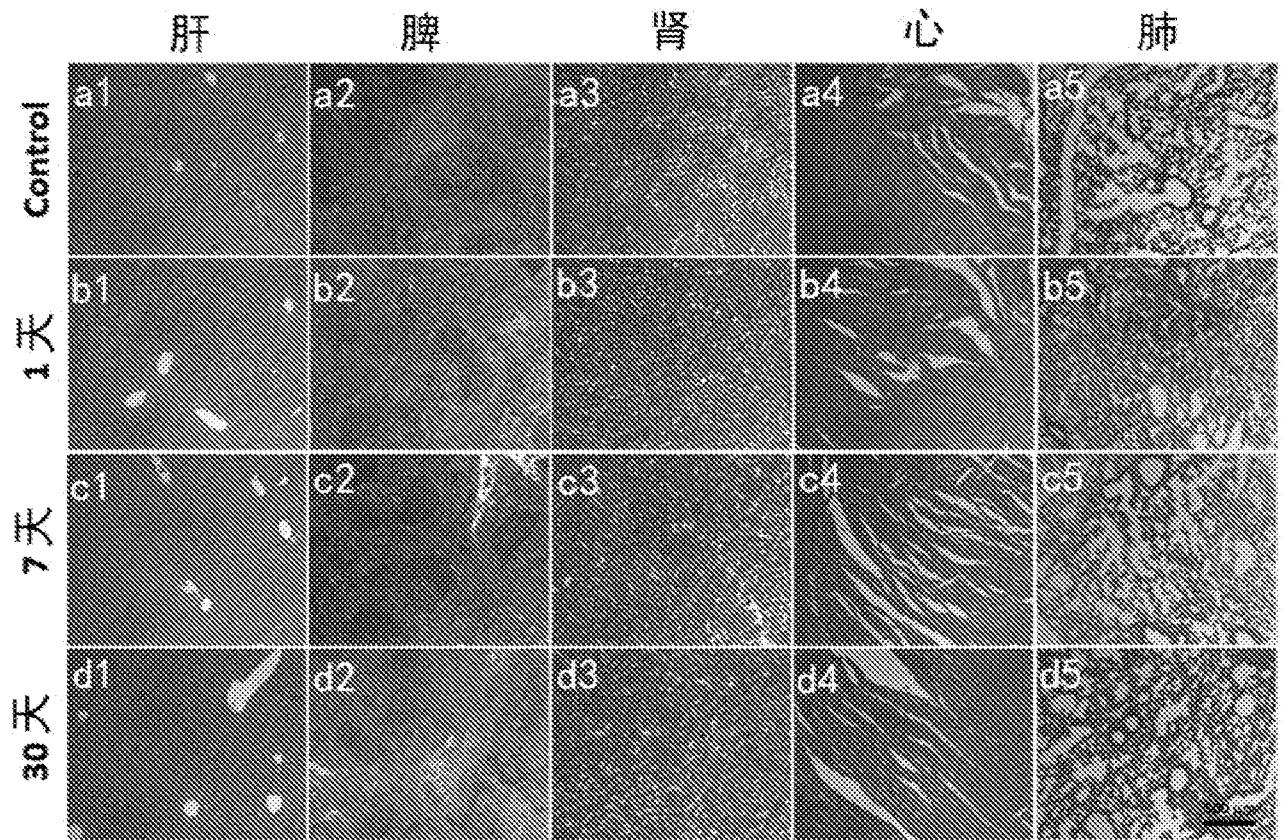


图 8

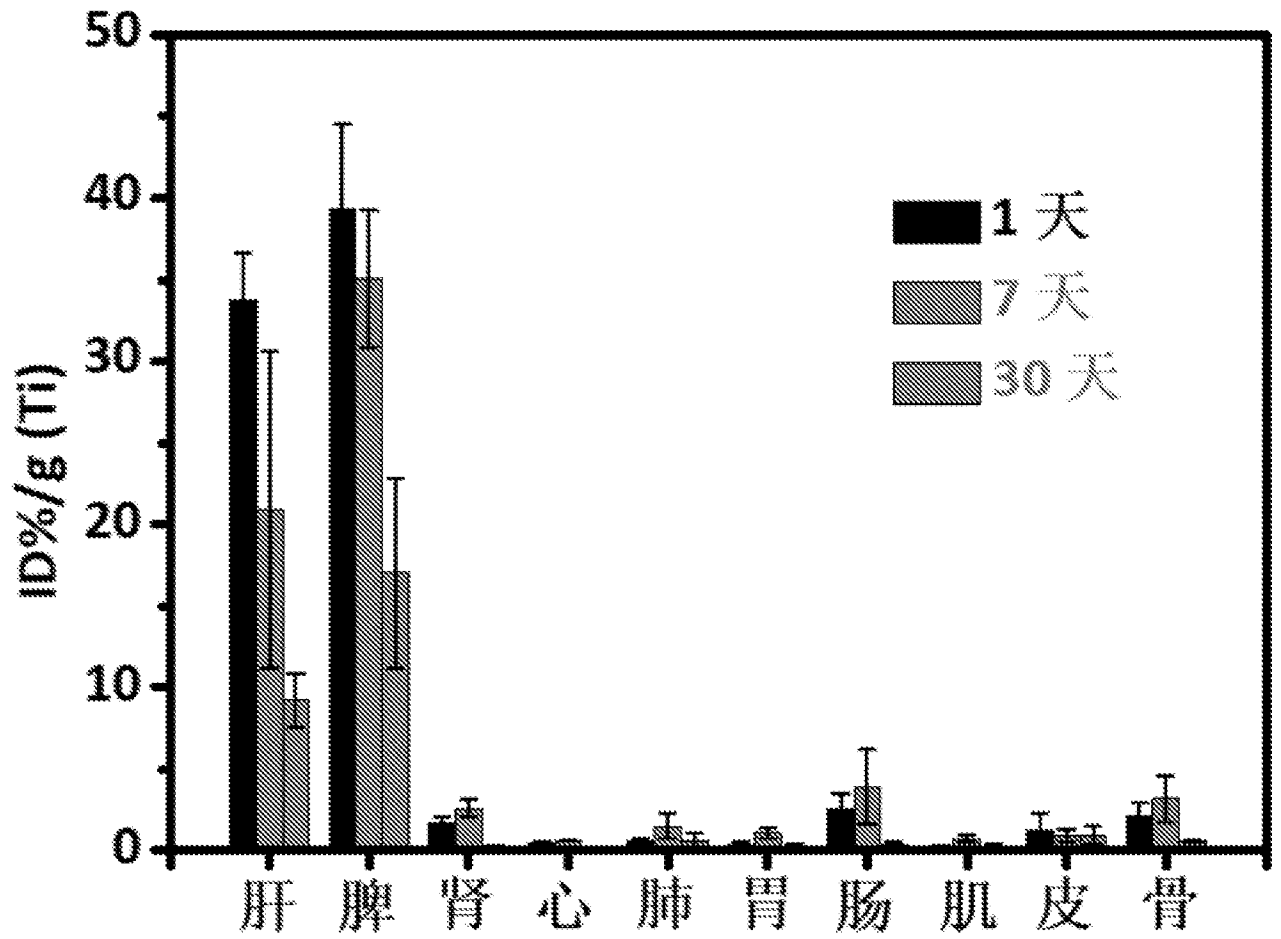


图 9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/120746

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K 41/00(2020.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C01G 23/047(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K,A61P,C01G		
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) DWPI, CNABS, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, SIPOABS, CNKI, ISI WEB OF SCIENCE: 苏州大学, 柏上, 刘庄, 程亮, 掺, 氧化钛, tio2, 声敏, 声动力学, 肿瘤, doping, doped, titania, titanium w dioxide?, sonosensiti+, tumour		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 103058274 A (BEIJING INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 24 April 2013 (2013-04-24) description, paragraphs 0003-0020	1-10
Y	李智等 (LI, Zhi et al.). "纳米二氧化钛在生物医学中的应用进展 (Research Progress on the Application of Nano-Sized Dioxide Titanium in Biomedicine Field)" <i>口腔医学 (Stomatology)</i> , Vol. 37, No. 1, 31 January 2017 (2017-01-31), ISSN: 1003-9872, pp. 85-88	1-10
Y	李大玉等 (LI, Dayu et al.). "不同种类金属掺杂改性TiO2材料光催化性能的研究进展 (Research Progress in Improving the Photocatalytic Properties of TiO2 Materials by Doping with Different Metals)" <i>材料导报 (Materials Review)</i> , Vol. 33, No. 12, 31 December 2019 (2019-12-31), ISSN: 1005-023X, pp. 3900-3097	1-10
Y	CN 103327961 A (ISIS INNOVATION LIMITED) 25 September 2013 (2013-09-25) description, summary of the invention	1-10
Y	CN 101209413 A (MINGDAO MANAGEMENT COLLEGE) 02 July 2008 (2008-07-02) claims 1-4	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 <b>21 May 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>30 June 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  Telephone No.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2020/120746**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2017007699 A1 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) 12 January 2017 (2017-01-12) description, abstract	1-10
.....		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/120746**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)	
CN	103058274	A	24 April 2013	None		
CN	103327961	A	25 September 2013	JP	2014504276 A	20 February 2014
				US	2013281916 A1	24 October 2013
				EP	2640357 A1	25 September 2013
				WO	2012066334 A1	24 May 2012
				GB	201019434 D0	29 December 2010
CN	101209413	A	02 July 2008	None		
US	2017007699	A1	12 January 2017	KR	101702227 B1	07 February 2017
				KR	20170007675 A	19 January 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/120746

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>A61K 41/00(2020.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C01G 23/047(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K, A61P, C01G</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>DWPI, CNABS, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, SIPOABS, CNKI, ISI WEB OF SCIENCE: 苏州大学, 柏上, 刘庄, 程亮, 掺, 氧化钛, tio2, 声敏, 声动力学, 肿瘤, doping, doped, titania, titanium w dioxide?, sonosensiti+, tumour</p>																							
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103058274 A (北京理工大学) 2013年 4月 24日 (2013 - 04 - 24) 说明书0003-0020段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>李智等. “纳米二氧化钛在生物医学中的应用进展” 口腔医学, 第37卷, 第1期, 2017年 1月 31日 (2017 - 01 - 31), ISSN: 1003-9872, 第85-88页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>李大玉等. “不同种类金属掺杂改性TiO2材料光催化性能的研究进展” 材料导报, 第33卷, 第12期, 2019年 12月 31日 (2019 - 12 - 31), ISSN: 1005-023X, 第3900-3097页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103327961 A (艾西斯创新有限公司) 2013年 9月 25日 (2013 - 09 - 25) 说明书发明内容</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101209413 A (明道管理学院) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 权利要求1-4</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2017007699 A1 (RESEARCH &amp; BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) 2017年 1月 12日 (2017 - 01 - 12) 说明书摘要</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 103058274 A (北京理工大学) 2013年 4月 24日 (2013 - 04 - 24) 说明书0003-0020段	1-10	Y	李智等. “纳米二氧化钛在生物医学中的应用进展” 口腔医学, 第37卷, 第1期, 2017年 1月 31日 (2017 - 01 - 31), ISSN: 1003-9872, 第85-88页	1-10	Y	李大玉等. “不同种类金属掺杂改性TiO2材料光催化性能的研究进展” 材料导报, 第33卷, 第12期, 2019年 12月 31日 (2019 - 12 - 31), ISSN: 1005-023X, 第3900-3097页	1-10	Y	CN 103327961 A (艾西斯创新有限公司) 2013年 9月 25日 (2013 - 09 - 25) 说明书发明内容	1-10	Y	CN 101209413 A (明道管理学院) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 权利要求1-4	1-10	Y	US 2017007699 A1 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) 2017年 1月 12日 (2017 - 01 - 12) 说明书摘要	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
Y	CN 103058274 A (北京理工大学) 2013年 4月 24日 (2013 - 04 - 24) 说明书0003-0020段	1-10																					
Y	李智等. “纳米二氧化钛在生物医学中的应用进展” 口腔医学, 第37卷, 第1期, 2017年 1月 31日 (2017 - 01 - 31), ISSN: 1003-9872, 第85-88页	1-10																					
Y	李大玉等. “不同种类金属掺杂改性TiO2材料光催化性能的研究进展” 材料导报, 第33卷, 第12期, 2019年 12月 31日 (2019 - 12 - 31), ISSN: 1005-023X, 第3900-3097页	1-10																					
Y	CN 103327961 A (艾西斯创新有限公司) 2013年 9月 25日 (2013 - 09 - 25) 说明书发明内容	1-10																					
Y	CN 101209413 A (明道管理学院) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 权利要求1-4	1-10																					
Y	US 2017007699 A1 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) 2017年 1月 12日 (2017 - 01 - 12) 说明书摘要	1-10																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 5月 21日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 6月 30日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>张殊卓</p> <p>电话号码 (86-10)53962708</p>																					

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/120746

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	103058274	A	2013年 4月 24日	无			
CN	103327961	A	2013年 9月 25日	JP	2014504276	A	2014年 2月 20日
				US	2013281916	A1	2013年 10月 24日
				EP	2640357	A1	2013年 9月 25日
				WO	2012066334	A1	2012年 5月 24日
				GB	201019434	D0	2010年 12月 29日
CN	101209413	A	2008年 7月 2日	无			
US	2017007699	A1	2017年 1月 12日	KR	101702227	B1	2017年 2月 7日
				KR	20170007675	A	2017年 1月 19日