(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 7 月 6 日 (06.07.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/125957 A1

(51) 国际专利分类号:
C08B 37/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/144027

(22) 国际申请日: 2022 年 12 月 30 日 (30.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111677917.1 2021年12月31日 (31.12.2021) CN

(71) 申请人: 华熙生物科技股份有限公司 (**BLOOMAGE BIOTECHNOLOGY CORPORATION LIMITED**) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街 678 号, Shandong 250101 (CN)。 东营佛思特生物工程有限公司 (**DONGYING FIRST BIOCHEM INDUSTRIAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国山东省东营市东营区织女河路1号, Shandong 257100 (CN)。

(72) 发明人: 王成山 (**WANG, Chengshan**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。 魏健 (**WEI, Jian**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。 郭学平 (**GUO, Xueping**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。 朱连明 (**ZHU, Lianming**); 中国山东省东营市东营区织女河路 1 号, Shandong 257100 (CN)。 卞兆荃 (**BIAN, Zhaoquan**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 北京唐颂永信知识产权代理有限公司 (**BEIJING TANGSONG IP FIRM**); 中国北

(54) **Title:** REDUCED HYALURONATE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种还原性透明质酸酯及其制备方法

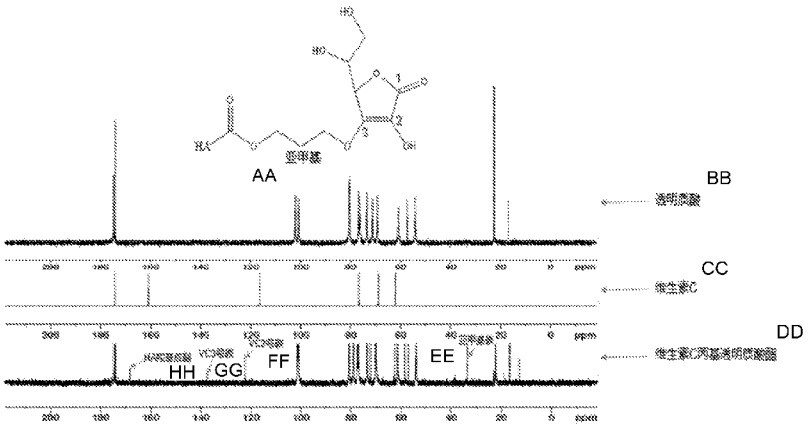


图 2

AA Methylene
BB Hyaluronic acid
CC Vitamin C
DD Vitamin C propyl hyaluronate
EE Methylene carbon
FF VC2 carbon
GG VC3 carbon
HH HA carboxyl ester

(57) **Abstract:** The present application provides a preparation method for reduced hyaluronate. The method comprises the following steps: reacting sodium ascorbate with haloalkyl alcohol in water; and adding a hyaluronic acid or a salt thereof and an activator for reaction, so as to obtain reduced hyaluronate. The reduced hyaluronate of the present application not only has the efficacy of the hyaluronic acid such as the moisturizing effect, anti-inflammation, and promoting cell growth, but also has the efficacy of vitamin C such as brightening the skin, promoting collagen formation, and inhibiting melanin, and the substance improves the stability of vitamin C, and improves the penetration of vitamin C in the skin at the same time.

WO 2023/125957 A1

[见续页]

京市海淀区大柳树路17号富海国际港1602室, Beijing 100081 (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))。

(57) 摘要：本申请提供一种还原性透明质酸酯的制备方法，所述方法包括以下步骤：将抗坏血酸钠和卤代烷基醇在水中进行反应；加入透明质酸或其盐、活化剂进行反应，得到还原性透明质酸酯。本申请的还原性透明质酸酯既具有透明质酸的保湿效果、抗炎、促细胞生长等功效，又具有维生素C的提亮皮肤、促胶原蛋白形成、抑制黑色素等功效，并且该物质提高了维生素C的稳定性，同时，提高了维生素C在皮肤中的渗透。

一种还原性透明质酸酯及其制备方法

技术领域

本申请属于高分子材料制备技术领域，具体涉及一种还原性透明质酸酯及其制备方法。

背景技术

透明质酸具有良好的保湿作用，被誉为理想的天然保湿因子。低分子透明质酸更是具有独特的生理特性:（1）抗炎。（2）促进细胞生长和分化。（3）促进伤口修复。（4）防止皮肤衰老。（5）保持其光洁度等。

维生素 C 是维持人体正常功能不可缺少的营养素，在美容功效上，维生素 C 也有着十分强大的作用:（1）提亮皮肤。（2）促进胶原蛋白的合成。（3）中和自由基，保护皮肤免受紫外线的伤害。（4）抑制黑色素的形成。（5）减少皱纹等。但是维生素 C 在水溶液中极其不稳定，很容易被氧化，使溶液的颜色加深。当透明质酸与维生素 C 的 3 号碳通过化学键相连后，大大提升了维生素 C 的稳定性，同时，也能促进维生素 C 在皮肤中的渗透。

发明内容

本申请的目的在于提供一种还原性透明质酸酯及其制备方法。

具体来说，本申请涉及如下方面:

1、一种还原性透明质酸酯的制备方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤:

将抗坏血酸钠和卤代烷基醇在水中进行反应;

加入透明质酸或其盐、活化剂进行反应，得到还原性透明质酸酯。

2、根据项 1 所述的制备方法，其特征在于，加入透明质酸或其盐、活化剂进行反应的步骤在水中进行反应；所述活化剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 4-二甲氨基吡啶；优选地，所述透明质酸或其盐选自透明质酸钾、透明质酸镁、透明质酸钠、透明质酸钙、透明质酸锌、透明质酸季铵盐中的一种

或两种以上。

3、根据项 1 所述的制备方法，其特征在于，所述卤代烷基醇选自氯丙醇、溴丙醇、碘丙醇、氯乙醇、溴乙醇、碘乙醇、氯丁醇、溴丁醇中的一种或两种以上。

4、根据项 1 所述的制备方法，其特征在于，所述卤代烷基醇与抗坏血酸钠的摩尔比为 1:（1-5），优选 1:（1-4）。

5、根据项 1 所述的制备方法，其特征在于，所述卤代烷基醇在反应体系中的浓度为 0.05mol/L-0.2mol/L。

6、根据项 1 所述的制备方法，其特征在于，所述将抗坏血酸钠和卤代烷基醇在水中进行反应的步骤中，反应温度为 20℃-60℃，优选 40℃-55℃，反应时间为 2-8h；优选地，所述加入透明质酸或其盐、活化剂进行反应的步骤中，反应时间为 5-10h。

7、根据项 1 所述的制备方法，其特征在于，所述透明质酸或其盐的分子量为 5KDa-100KDa，优选 5KDa-50KDa。

8、根据项 1 所述的制备方法，其特征在于，所述透明质酸或其盐与卤代烷基醇的摩尔比为（1.1-2）:1，优选（1.2-1.5）:1，所述透明质酸或其盐、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 4-二甲氨基吡啶的摩尔比为 1:（0.5-2）:（0.3-1.8），优选 1:1.2:1。

9、根据项 1 所述的制备方法，其特征在于，所述方法还包括对所述还原性透明质酸酯进行分离纯化、干燥，得到还原性透明质酸酯粉末的步骤，其中在所述分离纯化的步骤中，包括使用有机溶剂沉淀所述还原性透明质酸酯，其中所述有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮和乙醚中的一种或两种以上。

10、由项 1-9 中任一项所述的制备方法制得的还原性透明质酸酯。

本申请的还原性透明质酸酯既具有透明质酸的保湿效果、抗炎、促细胞生长等功效，又具有维生素 C 的提亮皮肤、促胶原蛋白形成、抑制黑色素等功效，并且该物质提高了维生素 C 的稳定性，同时，提高了维生素 C 在皮肤中的渗透。

附图说明

图 1 为透明质酸或其盐、维生素 C 丙基透明质酸酯、维生素 C 的全波长扫

描图；

图 2 为维生素 C 丙基透明质酸酯的 13C 谱。

具体实施方式

下面结合实施例进一步说明本申请，应当理解，实施例仅用于进一步说明和阐释本申请，并非用于限制本申请。

除非另外定义，本说明书中有关技术的和科学的术语与本领域内的技术人员所通常理解的意思相同。虽然在实验或实际应用中可以应用与此间所述相似或相同的方法和材料，本文还是在下文中对材料和方法做了描述。在相冲突的情况下，以本说明书包括其中定义为准，另外，材料、方法和例子仅供说明，而不具限制性。以下结合具体实施例对本申请作进一步的说明，但不用来限制本申请的范围。

透明质酸（HA）是由 D-葡萄糖醛酸及 N-乙酰葡糖胺的双糖单位组成，本身带有负电荷，存在于大部分动物体的软结缔组织中，显示出润滑关节、调节血管壁的通透性、调节蛋白质、水电解质扩散及运转，促进创伤愈合等多种重要的生理功能，尤其是透明质酸特殊的保水作用，广泛应用于医药、化妆品领域。同时透明质酸分子在空间上呈刚性螺旋柱形，柱的内侧由于存在大量的羟基而产生强吸水性，另一方面由于羟基的连续定向排列，又在透明质酸分子链上形成憎水区，使得透明质酸能形成三维网状结构。而且，透明质酸根据其分子量的不同，也表现出不相同的理化性质。天然的透明质酸易被体内的透明质酸酶降解，目前主要通过交联来有效降低透明质酸的降解，延长体内维持时间。为了达到理想的体内维持时间，一般采用加大交联剂用量或优化交联条件和方法来提高凝胶的交联度。

由于维生素 C 在水溶液中极其不稳定，很容易被氧化。因此当透明质酸与维生素 C 的 3 号碳通过化学键相连生成透明质酸酯后，一方面可以大大提升了维生素 C 的稳定性，另一方面生成的透明质酸酯还具有透明质酸的保湿效果、抗炎、促细胞生长等功效。

为了获得维生素 C 透明质酸酯，本申请提供一种还原性透明质酸酯的制备方法，所述方法包括以下步骤：

将抗坏血酸钠和卤代烷基醇在水中进行反应；

加入透明质酸或其盐、活化剂进行反应，得到还原性透明质酸酯。

在本申请中还原性透明质酸酯是指具有还原功能的透明质酸酯，透明质酸酯的还原功能可以通过本领域已知的技术进行测定，例如可以通过测定 DPPH 清除率来检测还原性。

其中，加入透明质酸或其盐、活化剂进行反应的步骤在水中进行反应。所述活化剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 4-二甲氨基吡啶。

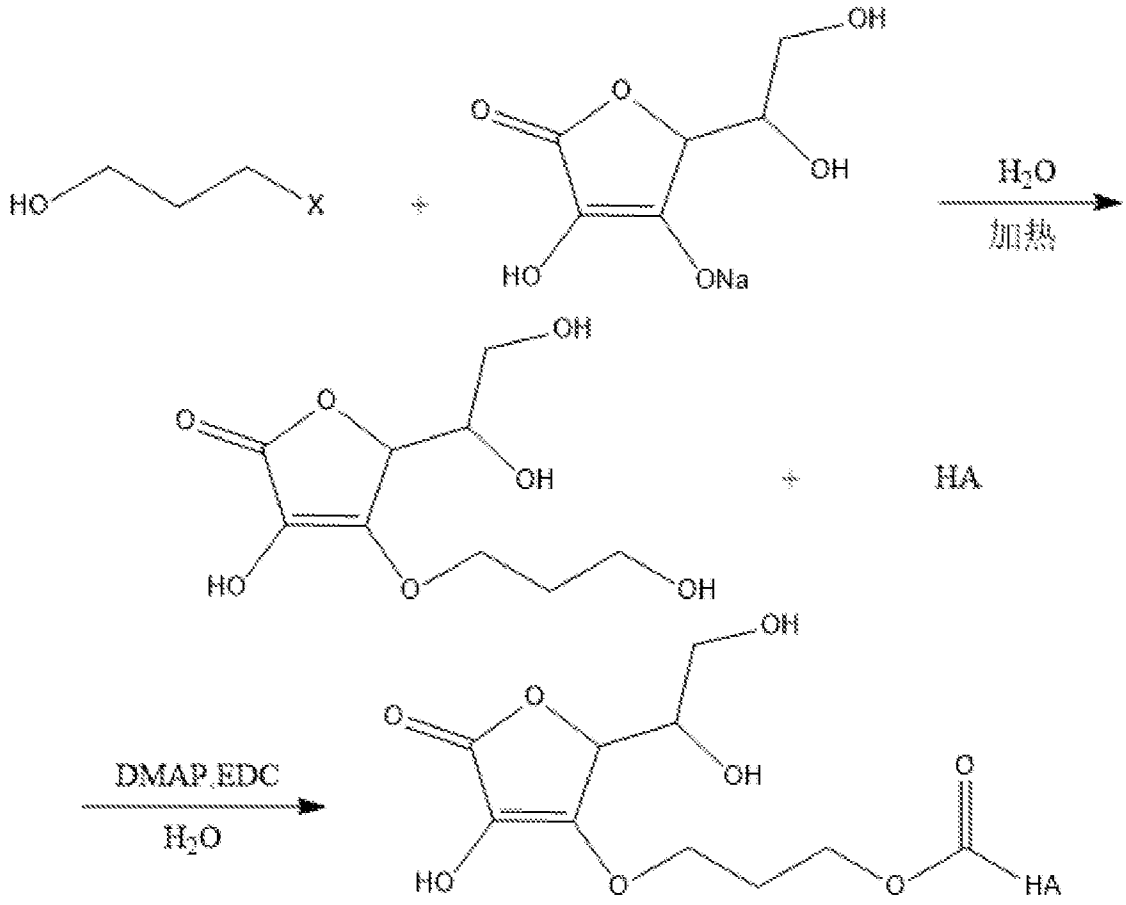
所述透明质酸或其盐选自透明质酸钾、透明质酸镁、透明质酸钠、透明质酸钙、透明质酸锌、透明质酸季铵盐中的一种或两种以上。

在一个具体的实施方式中，所述还原性透明质酸酯的制备方法包括以下步骤：

步骤 1：将抗坏血酸钠和卤代烷基醇在水中进行反应；

步骤 2：加入透明质酸或其盐、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 4-二甲氨基吡啶进行反应，得到还原性透明质酸酯。

上述 2 个步骤的反应如下式所示：



其中，X 为氯或溴或碘。

如上式所示，在步骤 1 中，将抗坏血酸钠和卤代烷基醇在水中进行反应生成相应的卤代烷抗坏血酸醚。其中，在步骤 1 中所述卤代烷基醇选自氯丙醇、溴丙醇、碘丙醇、氯乙醇、溴乙醇、碘乙醇、氯丁醇、溴丁醇中的一种或两种以上，例如可以为 3-氯丙醇、3-溴丙醇、3-碘丙醇、2-氯乙醇、2-溴乙醇、2-碘乙醇、4-氯丁醇、4-溴丁醇等。

在一个具体的实施方式中，所述所述卤代烷基醇在反应体系中的浓度为 0.05mol/L-0.2mol/L，例如可以为 0.05 mol/L、0.06 mol/L、0.07 mol/L、0.08 mol/L、0.09 mol/L、0.1 mol/L、0.11 mol/L、0.12 mol/L、0.13 mol/L、0.14 mol/L、0.15 mol/L、0.16 mol/L、0.17 mol/L、0.18 mol/L、0.19 mol/L、0.2 mol/L。

在一个具体的实施方式中，所述卤代烷基醇与抗坏血酸钠的摩尔比为 1:（1-5），例如可以为 1:1、1:1.1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:5，优选 1:1-4。

步骤 1 中，反应温度为 20℃-60℃，例如可以为 20℃、25℃、30℃、40℃、45℃、50℃、55℃、60℃，优选 40℃-55℃。

在步骤 1 中，反应时间为 2-8h。例如可以为 3h、4h、5h、6h、7h。

在步骤 2 中，向步骤 1 的反应体系中加入透明质酸或其盐、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（EDC）和 4-二甲氨基吡啶（DMAP）进行反应。反应式如上式所示，步骤 1 中生成的抗坏血酸醚与透明质酸或其盐在 EDC、DMAP 作为催化剂的条件下，维生素 C 透明质酸酯，即还原性透明质酸酯。

其中，透明质酸或其盐的分子量的分子量不作限定。在一个具体的实施方式中，所述透明质酸或其盐的分子量的分子量为 5KDa-100KDa，例如可以为 5KDa、10KDa、20KDa、30KDa、40KDa、50KDa、60KDa、70KDa、80KDa、90KDa、100KDa。

在一个具体的实施方式中，所述透明质酸或其盐与卤代烷基醇的摩尔比为（1.1-2）:1，例如可以为 2:1、1.9:1、1.8:1、1.7:1、1.6:1、1.5:1、1.4:1、1.3:1、1.2:1、1.1:1，优选（1.2-1.5）:1。

在一个具体的实施方式中，所述透明质酸或其盐、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 4-二甲氨基吡啶的摩尔比为 1:（0.5-2）:（0.3-1.8），例如可以为 1:0.5:0.3、1:0.5:0.5、1:0.5:0.8、1:0.5:1、1:0.5:1.2、1:0.5:1.5、1:0.5:1.8、1:1:0.3、1:1:0.5、1:1:0.8、1:1:1、1:1:1.2、1:1:1.5、1:1:1.8、1:1.2:0.3、1:1.2:0.5、1:1.2:0.8、

1:1.2:1、1:1.2:1.2、1:1.2:1.5、1:1.2:1.8、1:2:0.3、1:2:0.5、1:2:0.8、1:2:1、1:2:1.2、1:2:1.5、1:2:1.8，优选 1:1.2:1。

在步骤 2 中，反应时间为 5-10h。例如可以为 6h、7h、8h、9h。

所述方法还可以包括步骤 3，对所述还原性透明质酸酯进行分离纯化、干燥，得到还原性透明质酸酯粉末。即将反应生成的维生素 C 透明质酸酯进行分离纯化，得到维生素 C 透明质酸酯粉末。在分离纯化步骤中，可以使用有机溶剂沉淀所述反应产物以进行产物的分类纯化，其中所述有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮和乙醚中的一种或两种以上。

干燥可采用现有干燥方法。例如可以为真空干燥。

本申请还提供上述制备方法制得的还原性透明质酸酯。

使用本申请的制备方法通过使抗坏血酸钠、卤代烷基醇和透明质酸或其盐反应制备得到维生素 C 透明质酸酯。得到的透明质酸酯可以大大提升了维生素 C 的稳定性，同时，既可以保持透明质酸的保湿效果、抗炎、促细胞生长等功效，也能促进维生素 C 在皮肤中的渗透，对自由基的清除率可以达 90%以上。

实施例

下面结合实施例进一步说明本申请，应当理解，实施例仅用于进一步说明和阐释本申请，并非用于限制本申请。

下述实施例中所使用的实验方法如无特殊要求，均为常规方法。

下述实施例和对比例中所使用的透明质酸钠均为华熙生物科技股份有限公司生产。其他材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

实施例 1

将 1.0mmol 抗坏血酸钠与 1.0mmol 3-氯丙醇溶于水中， 20℃下反应，反应 2h。向反应液中加入 1.1mmol 透明质酸钠（分子量为 5KDa）、0.3mmol DMAP 和 0.5 mmol EDC，反应 5h。反应结束后，加入乙醇沉淀反应产物，并将过滤到的沉淀真空干燥得透明质酸接枝共聚物粉末，即维生素 C 丙基透明质酸酯。

采用以下方法检测所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度、取代度和收率：

维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度

1、试剂：0.025 mol/L 硼砂硫酸溶液：称取 4.77 g 硼砂，溶于浓硫酸（优

级纯）500 ml 中，摇匀即得。

2、咔唑试液：称取咔唑 0.125 g 加无水乙醇 100 ml，振摇使其溶解，即得。本液应置棕色玻璃瓶中，密塞，置暗处保存。

3、对照品贮备液制备：精密称取经 105℃，以五氧化二磷为干燥剂，真空干燥至恒重的葡萄糖醛酸对照品约 0.100g（Ws1），置 100 ml 量瓶中，加水溶解，稀释至 100.0g（Ws2），摇匀，作为对照品贮备液。

4、样品溶液制备：精密称取本品(与干燥失重同时称重)约 0.170g（W1）置 100 ml 具塞锥形瓶中，加水溶解稀释至 100.0g（W2），加磁子搅拌，至样品完全溶解。取约 10.0 g （W3）置 200 ml 具塞锥形瓶中，加水至 200.0g（W4），磁子搅拌约 30min 溶解，作为样品溶液。样品溶液平行制备 3 份。

$$\text{样品溶液中透明质酸钠浓度 } C_s\ (\mu g/g) = \frac{W_1 \times W_3 \times 10^6}{W_2 \times W_4}$$

5、标准曲线的制备：精密称取贮备液 0.65g、1.5g、3.0g、4.5g、6.0g（Ws3）置 100ml 的量瓶中，各加水至 100.0g（Ws4），分别制成葡萄糖醛酸浓度为 6.5μg/g～65μg/g 之间的五个浓度的对照品溶液。

$$\text{葡萄糖醛酸对照品溶液浓度 } C_{s0}\ (\mu g/g) = \frac{W_{S1} \times W_{S3} \times 10^6}{W_{S2} \times W_{S4}}$$

6、样品测定：取 25 支具塞试管，编号为 1～25，置于冰水浴中，依次精密量取对照溶液各 1.0ml 置于 1～15 号管中，每个浓度的对照溶液平行取 3 份，依次精密量取样品溶液各 1.0ml 置于 16～24 号管中，每个样品溶液平行取 3 份，精密量取水 1.0ml 置 25 号管中（空白）。各加 5.0ml 的 0.025 mol/L 硼砂硫酸溶液，盖上塞子，混匀，水浴 15 分钟，取出置于冰水浴中冷却，各加入 0.20ml 咔唑试液，加塞，混匀，水浴 15 分钟，冷却至室温，以 25 号管为空白，在 530nm 测定吸光度。

以对照溶液各管中葡萄糖醛酸的浓度与对应的吸光度制成标准曲线，根据样品溶液的吸光度，由回归方程得到样品溶液葡萄糖醛酸浓度 Cg（μg/g）。

7、计算

$$\text{透明质酸钠含量 X（%）} = \frac{C_g}{C_s} \times Z \times \frac{100}{100-h} \times \frac{401.3}{194.1} \times 100\%$$

式中 Cg 为由回归方程得到的样品中葡萄糖醛酸浓度，μg/g；

Cs 为样品溶液透明质酸钠浓度，μg/g;

Z 为 D-葡萄糖醛酸对照品中 $C_6H_{10}O_7$ 的含量;

h 为干燥失重;

401.3 为透明质酸钠双糖片断的分子量;

194.1 为葡萄糖醛酸的分子量。

其中，透明质酸钠含量 X 即为维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度。

8、偏差要求

$$\text{相对偏差 RD} = \left|\frac{X_i - \overline{X}}{\overline{X}}\right| \times 100\%$$

三个平行结果的相对偏差 RD 应 ≤2.0%。

9、结果报告：按平均值报告结果。结果保留的小数与标准规定一致。

维生素 C 丙基透明质酸酯的取代度测试

1、标准溶液配制

标准曲线的配制：称取维生素 C 乙基醚 10mg 用纯化水溶解在 50ml 容量瓶中定容，浓度为 0.98mmol/L，吸取 0.00ml、1.00ml、2.00ml、3.00ml、4.00ml 维生素 C 乙基醚标准使用溶液，分别在 50ml 容量瓶中定容，浓度分别为 0.00 mmol/L、0.0196 mmol/L、0.0392 mmol/L、0.0588 mmol/L、0.0784 mmol/L,。

2、样品溶液配制

HA-Vc 溶液的配制：取 100mg HA-Vc 样品用纯化水溶解在 100ml 容量瓶中定容。

3、操作步骤：紫外吸收波长 244nm，测定标准曲线样品，以纯化水做空白对照；测定样品溶液，以纯化水做空白对照;

4、计算方法：将测得的样品紫外吸收代入下式即可得到维生素 C 丙基透明质酸酯的取代度。

$$\frac{401.3 \times 0.00005C}{401.3 \times 0.00005C + m \times (100 - h) - 0.00005CM} 100\%$$

式中 C 由回归方程得到的样品为维生素 C 对应浓度，mmol/L;

m 为样品称量的质量，g;

h 为干燥失重;

401.3 为透明质酸钠双糖片断的分子量;

M 为一个维生素 C 丙基透明质酸酯结构单元的摩尔质量。

其中，维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度是指维生素 C 丙基透明质酸酯中透明质酸的含量，取代度是指透明质酸羧基被维生素 C 取代的物质的量与总的透明质酸的物质的量之比，表征透明质酸的羧基被维生素 C 中间体取代的程度。

维生素 C 丙基透明质酸酯的收率

按照下式计算维生素 C 丙基透明质酸酯的收率。

$$收率= \frac{m(1-h)}{M（1-H）}100\%$$

式中 m 为干燥完得到的维生素 C 丙基透明质酸酯质量;

h 为维生素 C 丙基透明质酸酯的干燥失重;

M 为加入的透明质酸及其盐的质量;

H 为透明质酸及其盐的干燥失重。

经检测，所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度为 94.55%，取代度为 1%，收率为 78.4%。

实施例 2

将 4.0mmol 抗坏血酸钠与 1.0mmol 3-溴丙醇溶于水中， 60℃反应，反应 8h。向反应液中加入 2.0mmol 透明质酸钠（分子量为 100KDa）、3.6mmol DMAP 和 4.0mmol EDC，反应 10h。反应结束后，加入乙醇沉淀反应产物，并将过滤到的沉淀真空干燥得透明质酸接枝共聚物粉末，即维生素 C 丙基透明质酸酯。

按照实施例 1 中的方法检测维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度和取代度。

经检测，所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度为 93.65%，取代度为 11.42%，收率为 73.9%。

实施例 3

将 4.0mmol 抗坏血酸钠与 1.0mmol 3-碘丙醇溶于水中， 60℃反应，反应 6h。向反应液中加入 1.5mmol 透明质酸钠（分子量为 40KDa）、0.9mmol DMAP 和 0.9mmol EDC，反应 8h。反应结束后，加入乙醇沉淀反应产物，并将过滤到的沉淀真空干燥得透明质酸接枝共聚物粉末，即维生素 C 丙基透明质酸酯。

按照实施例 1 中的方法检测维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度和取代度。

经检测，所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度为 94.41%，取代度为 15.3%，收率为 79.3%。

实施例 4

将 1.5mmol 抗坏血酸钠与 1.0 mmol 2-氯乙醇、2-溴乙醇混合卤代烷基醇(按照摩尔比为 1:1 混合)溶于水中，50℃反应，反应 5h。向反应液中加入 1.65mmol 透明质酸钠(分子量为 40KDa)、1.65mmol DMAP 和 1.65mmol EDC，反应 10h。反应结束后，加入乙醇沉淀反应产物，并将过滤到的沉淀真空干燥得透明质酸接枝共聚物粉末，即维生素 C 丙基透明质酸酯。

按照实施例 1 中的方法检测维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度和取代度。

经检测，所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度为 94.58%，取代度为 13.32%，收率为 75.4%。

实施例 5

将 3.5mmol 抗坏血酸钠与 1.0mmol 2-碘乙醇溶于水中， 55℃反应，反应 5h。向反应液中加入 1.5mmol 透明质酸钠(分子量为 40KDa)、1.8mmol DMAP 和 1.5mmol EDC，反应 10h。反应结束后，加入乙醇沉淀反应产物，并将过滤到的沉淀真空干燥得透明质酸接枝共聚物粉末，即维生素 C 丙基透明质酸酯。

按照实施例 1 中的方法检测维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度和取代度。

经检测，所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度为 94.91%，取代度为 20.00%，收率为 73.0%。

实施例 6

将 1.5mmol 抗坏血酸钠与 0.5mmol 4-氯丁醇、0.5mmol 4-溴丁醇混合卤代烷基醇溶于水中， 50℃反应，反应 5h。向反应液中加入 1.5mmol 透明质酸钠(分子量为 40KDa)、1.6mmol DMAP 和 1.3mmol EDC，反应 10h。反应结束后，加入乙醇沉淀反应产物，并将过滤到的沉淀真空干燥得透明质酸接枝共聚物粉末，即维生素 C 丙基透明质酸酯。

按照实施例 1 中的方法检测维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度和取代度。

经检测，所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度为 94.31%，取代度为 16.51%，收率为 72.4%。

实施例 7-8

实施例 7-8 与实施例 2 的不同在于，抗坏血酸钠和 3-溴丙醇的反应温度不同。其他反应条件均与实施例 2 相同。具体的实施例 7 的反应温度为 40℃，实施例 8 的反应温度为 50℃。

经检测，实施例 7 中，所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度为 94.57%，

取代度为 13.16%，收率为 78.6%。

实施例 8 中，所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度为 94.91%，取代度为 19.16%，收率为 74.9%。

实施例 9

实施例 9 与实施例 2 的不同在于，抗坏血酸钠和 3-溴丙醇的反应温度不同。实施例 9 的反应温度为 15℃。

实施例 10

实施例 10 与实施例 6 的不同在于，卤代烷基醇为 4-碘丁醇。其他反应条件均与实施例 6 相同。

实施例 11-12

实施例 11-12 与实施例 2 的不同在于，抗坏血酸钠和 3-溴丙醇的摩尔比不同。其他反应条件均与实施例 2 相同。实施例 11 中抗坏血酸钠为 0.5mmol，3-溴丙醇为 1mmol。实施例 12 中抗坏血酸钠为 1mmol，3-溴丙醇为 1mmol。

经检测，实施例 12 中，所得维生素 C 丙基透明质酸酯的纯度为 93.44%，取代度为 12.96%，收率为 77.1%。

具体的各实施例的反应条件如表 1 所示。

表 1 各实施例和对比例的反应条件

	抗坏血酸钠浓度（mmol）	卤代烷基醇浓度（mmol）	卤代烷基醇种类	反应温度
实施例 1	1	1	3-氯丙醇	20
实施例 2	4	1	3-溴丙醇	60
实施例 3	4	1	3-碘丙醇	60
实施例 4	1.5	1	2-氯乙醇、2-溴乙醇	50
实施例 5	3.5	1	2-碘乙醇	55
实施例 6	1.5	1	4-氯丁醇、4-溴丁醇	50
实施例 7	4	1	3-溴丙醇	40
实施例 8	4	1	3-溴丙醇	50

实施例 9	4	1	3-溴丙醇	15
实施例 10	1.5	1	4-碘丁醇	50
实施例 11	0.5	1	3-溴丙醇	60
实施例 12	1	1	3-溴丙醇	60

试验例

自由基（DPPH）清除率测试

1、溶液配制:

0.1mM DPPH 溶液: 精密称取 4.0mg DPPH 置 100ml 棕色容量瓶中，用 95%乙醇溶解并定容。

样品溶液配制: 配制 0.1%浓度的样品溶液，其中样品是指上述实施例制备的透明质酸酯。

2、操作步骤:

分别精密量取 DPPH 溶液 5.0ml 和样品溶液 5.0ml 置具塞试管中，混匀。以等体积的水和无水乙醇混合溶液为空白对照。室温放置 30min，于 523nm 处分别测定溶液吸光度值。另设一组分别精密量取 DPPH 溶液 5.0ml 和纯化水 5.0ml 混合，操作同上。

3、计算方法:

清除率（%）$=1-\frac{样品与DPPH反应后的吸光度值}{单独DPPH的吸光度值}$

得到的结果如表 2 所示。

表 2

	DPPH 清除率	取代度
实施例 1	2.16%	1%
实施例 2	41.36%	11.42%
实施例 3	67.34%	15.30%
实施例 4	54.36%	13.32%
实施例 5	82.59%	20.00%
实施例 6	69.43%	16.51%
实施例 7	53.94%	13.16%
实施例 8	80.18%	19.16%

实施例 9	0	0
实施例 10	0	0
实施例 11	0	0
实施例 12	50.71%	12.96%

由表 2 可以看出，本申请实施例 1-8、12 所得的产物均具有还原性，而实施例 9-11 所得产物则无还原性。

全波长扫描和 13C 谱分析

对实施例 2 制备的透明质酸酯进行全波长扫描（紫外可见分光光度计，UV2550）和 13C 谱分析（AVANCE III HD 400），结果分别图 1 和图 2 所示。

图 1 中维生素 C 水溶液紫外吸收最大吸收波长在 265nm，维生素 C3 号碳反应生成醚键后产品的紫外吸收最大波长在 244nm，透明质酸在上述波长都没有紫外吸收峰。

图 2 中 13C 谱显示，透明质酸羧基碳成酯后化学位移减小。维生素 C3 号碳成醚后化学位移减小，2 号碳化学位移增大，符合推断。

权利要求书

1、一种还原性透明质酸酯的制备方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：

将抗坏血酸钠和卤代烷基醇在水中进行反应；

加入透明质酸或其盐、活化剂进行反应，得到还原性透明质酸酯。

2、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，加入透明质酸或其盐、活化剂进行反应的步骤在水中进行反应；所述活化剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 4-二甲氨基吡啶；优选地，所述透明质酸或其盐选自透明质酸钾、透明质酸镁、透明质酸钠、透明质酸钙、透明质酸锌、透明质酸季铵盐中的一种或两种以上。

3、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述卤代烷基醇选自氯丙醇、溴丙醇、碘丙醇、氯乙醇、溴乙醇、碘乙醇、氯丁醇、溴丁醇中的一种或两种以上。

4、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述卤代烷基醇与抗坏血酸钠的摩尔比为 1:（1-5），优选 1:（1-4）。

5、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述卤代烷基醇在反应体系中的浓度为 0.05mol/L-0.2mol/L。

6、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述将抗坏血酸钠和卤代烷基醇在水中进行反应的步骤中，反应温度为 20℃-60℃，优选 40℃-55℃，反应时间为 2-8h；优选地，所述加入透明质酸或其盐、活化剂进行反应的步骤中，反应时间为 5-10h。

7、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述透明质酸或其盐的分子量为 5KDa-100KDa，优选 5KDa-50KDa。

8、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述透明质酸或其盐与卤代烷基醇的摩尔比为（1.1-2）:1，优选（1.2-1.5）:1，所述透明质酸或其盐、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 4-二甲氨基吡啶的摩尔比为 1:（0.5-2）:（0.3-1.8），优选 1:1.2:1。

9、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述方法还包括对所述

还原性透明质酸酯进行分离纯化、干燥，得到还原性透明质酸酯粉末的步骤，其中在所述分离纯化的步骤中，包括使用有机溶剂沉淀所述还原性透明质酸酯，其中所述有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮和乙醚中的一种或两种以上。

10、由权利要求 1-9 中任一项所述的制备方法制得的还原性透明质酸酯。

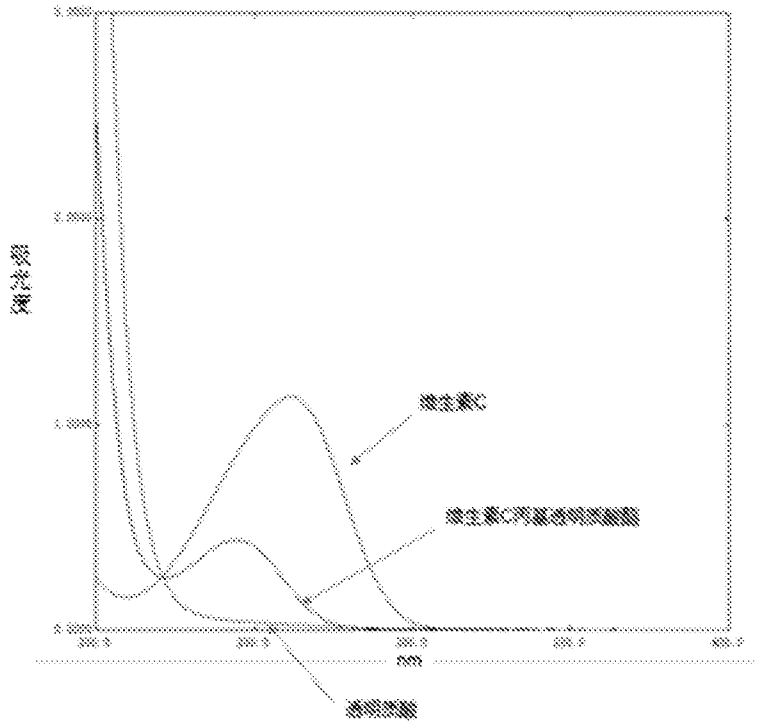


图 1

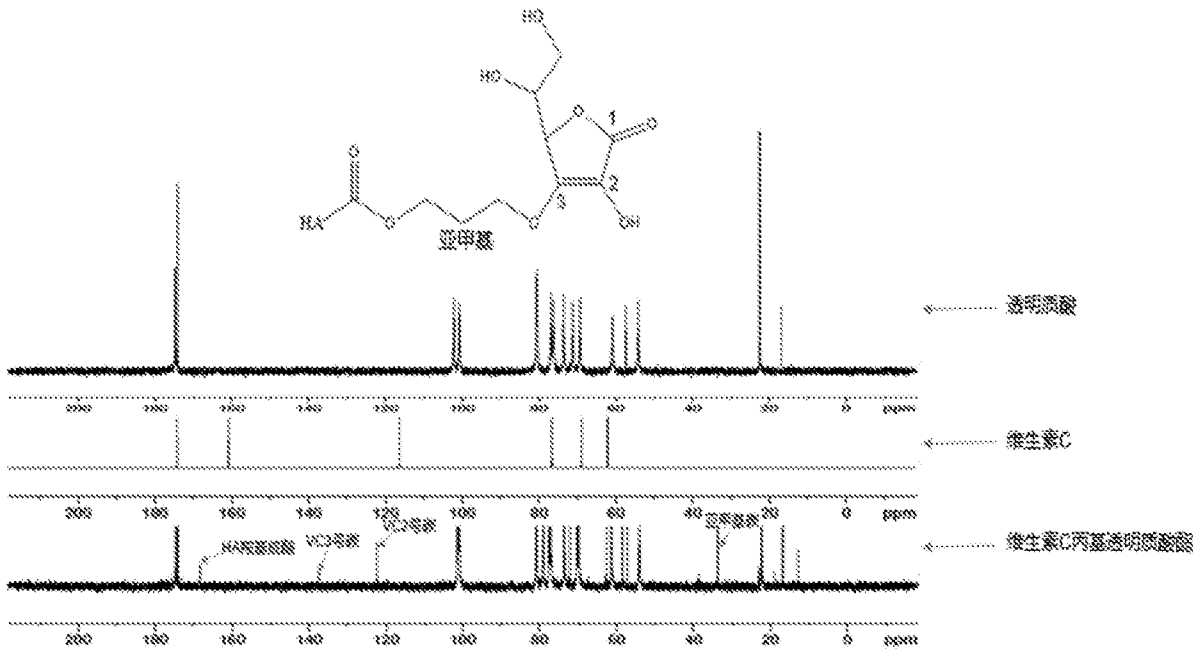


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/144027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08B37/08(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)

C08B

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)

CNTXT, CJFD, WPABSC, ENTXTC, DWPI, ENTXT, CNKI, 万方, WANFANG, 读秀, DUXIU, 百度, BAIDU, Web of Science, STN: 华熙生物, 东营佛思特, 王成山, 魏键, 郭学平, 朱连明, 卞兆荃, 维生素C, 抗坏血酸, L-抗坏血酸, 维他命C, 维生素 C, 维他命 C, vitamin C, +Ascorbic, 透明质酸, Hyaluronic, Hyalur+, 氯丙醇, 溴丙醇, 碘丙醇, 氯乙醇, 溴乙醇, 碘乙醇, 氯丁醇, 溴丁醇, 卤代烷基醇, 卤代醇, 卤代, Chloropropanol, Bromopropanol, Iodopropanol, Chloroethanol, Bromoethanol, Iodoethanol, Chlorobutanol, Bromobutanol, Haloalkyl Alcohols, Halohydrin, Halogenat+, 烷基化, Alkylat+, 醚化, etherif+, 选择, regioselect+, 9004-61-9, 9067-32-7, 50-81-7, 134-03-2.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 113527537 A (REALI TIDE BIOLOGICAL TECHNOLOGY (WEIHAI) CO., LTD.) 22 October 2021 (2021-10-22) description, paragraphs 18-20 and 75-82	10
Y	CN 113527537 A (REALI TIDE BIOLOGICAL TECHNOLOGY (WEIHAI) CO., LTD.) 22 October 2021 (2021-10-22) description, paragraphs 18-20 and 75-82	1-9
Y	CN 101801947 A (SEIWA KASEI CO., LTD.) 11 August 2010 (2010-08-11) description, paragraphs 14-26 and 93-99	1-9
A	CN 101130534 A (NANJING RESEARCH INSTITUTE FOR THE COMPREHENSIVE UTILIZATION OF WILD PLANTS OF ALL CHINA FEDERATION OF SUPPLY AND MARKETING COOPERATIVES) 27 February 2008 (2008-02-27) entire document	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
"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	Date of mailing of the international search report
30 January 2023	**23 February 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
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101824011 A (GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY) 08 September 2010 (2010-09-08) entire document	1-10
A	CN 104436203 A (ZHENGZHOU UNIVERSITY) 25 March 2015 (2015-03-25) entire document	1-10
A	CN 106565646 A (BEIJING HUAXIN LONGYUE TECHNOLOGY CO., LTD.) 19 April 2017 (2017-04-19) entire document	1-10
A	CN 110343096 A (HUBEI ARTEC BIOTECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 18 October 2019 (2019-10-18) entire document	1-10
A	CN 110467689 A (SHANDONG TOPSCIENCE BIO-TECH CO., LTD.) 19 November 2019 (2019-11-19) entire document	1-10
A	FR 3080765 A1 (NAOS INSTITUTE OF LIFE SCIENCE et al.) 08 November 2019 (2019-11-08) entire document	1-10
A	JP 2010064966 A (KYOEI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 25 March 2010 (2010-03-25) entire document	1-10
A	US 2007093425 A1 (CHOI HO IL et al.) 26 April 2007 (2007-04-26) entire document	1-10
A	JP 2005320310 A (KIKUKAWA YASUO) 17 November 2005 (2005-11-17) entire document	1-10
A	US 2012283428 A1 (LEE DONG HEE et al.) 08 November 2012 (2012-11-08) entire document	1-10
A	RU 2008122424 A (INSTITUT SINTETICHESKIKH POLIMERNYKH MATERIALOV et al.) 10 December 2009 (2009-12-10) entire document	1-10
A	POSS, A. J. et al. "THE C-ALKYLATION OF ASCORBIC ACID" *SYNTHETIC COMMUNICATIONS,* Vol. 18, No. 4, 31 December 1988 (1988-12-31), pp. 417-423, ISSN: 0039-7911	1-10
A	TAHIR, H. et al. "Regio- and Chemoselective Alkylation of L-Ascorbic Acid under Mitsunobu Conditions" *J. Org. Chem.,* Vol. 65, No. 3, 19 January 2000 (2000-01-19), ISSN: 0022-3263, pp. 911-913, ISSN: 0022-3263	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/144027

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113527537	A	22 October 2021	CN	113527537	B	08 April 2022
CN	101801947	A	11 August 2010	EP	2189452	A1	26 May 2010
				JPWO	2009025328	A1	25 November 2010
				WO	2009025328	A1	26 February 2009
				KR	20100056498	A	27 May 2010
				US	2011059034	A1	10 March 2011
				BRPI	0816234	A2	24 February 2015
				ES	2396798	T3	27 February 2013
				IN	201001521	P4	13 August 2010
				ID	503041	A	26 August 2010
				JP	4681670	B2	11 May 2011
				EP	2189452	A4	25 May 2011
				KR	101118600	B1	12 April 2012
				US	8163939	B2	24 April 2012
				CN	101801947	B	21 November 2012
				EP	2189452	B1	21 November 2012
				IN	281944	B	31 March 2017
				BR	PI0816234	B1	23 January 2018
				HK	1143976	A0	21 January 2011
CN	101130534	A	27 February 2008	CN	100586941	C	03 February 2010
CN	101824011	A	08 September 2010		None		
CN	104436203	A	25 March 2015		None		
CN	106565646	A	19 April 2017		None		
CN	110343096	A	18 October 2019	CN	110343096	B	02 December 2022
CN	110467689	A	19 November 2019		None		
FR	3080765	A1	08 November 2019	FR	3080765	B1	30 October 2020
				WO	2019211567	A1	07 November 2019
				CN	112368367	A	12 February 2021
				EP	3788137	A1	10 March 2021
JP	2010064966	A	25 March 2010		None		
US	2007093425	A1	26 April 2007	JP	2007528356	A	11 October 2007
				EP	1618125	A1	25 January 2006
				WO	2004096837	A1	11 November 2004
				US	7521477	B2	21 April 2009
				EP	1618125	A4	26 March 2008
JP	2005320310	A	17 November 2005	JP	4698974	B2	08 June 2011
US	2012283428	A1	08 November 2012	KR	20110061345	A	09 June 2011
				WO	2011068303	A2	09 June 2011
				KR	101122163	B1	16 March 2012
				WO	2011068303	A3	01 September 2011
				CN	101573638	A	04 November 2009
				EP	2084561	A1	05 August 2009
				JP	2010511188	W	08 April 2010
				RU	2009123398	A	27 December 2010
				HK	1138380	A1	10 August 2012
RU	2008122424	A	10 December 2009	RU	2382050	C1	20 February 2010

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/144027

A. 主题的分类

C08B37/08(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)

C08B

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））

CNTXT,CJFD,WPABSC，ENTXTC，DWPI,ENTXT,CNKI,万方,读秀,百度,Web of Science,STN: 华熙生物，东营佛思特，王成山，魏键，郭学平，朱连明，卞兆荃, 维生素C，抗坏血酸，L-抗坏血酸，维他命C，维生素C，维他命C，vitamin C，+Ascorbic，透明质酸，Hyaluronic，Hyalur+，氯丙醇，溴丙醇，碘丙醇，氯乙醇，溴乙醇，碘乙醇，氯丁醇，溴丁醇，卤代烷基醇，卤代醇，卤代，Chloropropanol，Bromopropanol，Iodopropanol，Chloroethanol，Bromoethanol，Iodoethanol，Chlorobutanol，Bromobutanol，Haloalkyl Alcohols，Halohydrin，Halogenat+，烷基化，Alkylat+，醚化，etherif+，选择，regioselect+，9004-61-9，9067-32-7,50-81-7,134-03-2.

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 113527537 A (润辉生物技术（威海）有限公司) 2021年10月22日 (2021-10-22) 说明书第18-20、75-82段	10
Y	CN 113527537 A (润辉生物技术（威海）有限公司) 2021年10月22日 (2021-10-22) 说明书第18-20、75-82段	1-9
Y	CN 101801947 A (株式会社成和化成) 2010年8月11日 (2010-08-11) 说明书第14-26、93-99段	1-9
A	CN 101130534 A (中华全国供销合作总社南京野生植物综合利用研究院) 2008年2月27日 (2008-02-27) 全文	1-10
A	CN 101824011 A (广东医学院) 2010年9月8日 (2010-09-08) 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

“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	国际检索报告邮寄日期
2023年1月30日	2023年2月23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 传真号 (86-10)62019451	受权官员 郑琼娟 电话号码 (+86) 020-28950776

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	CN 104436203 A (郑州大学) 2015年3月25日 (2015-03-25) 全文	1-10
A	CN 106565646 A (北京华信龙悦科技有限公司) 2017年4月19日 (2017-04-19) 全文	1-10
A	CN 110343096 A (湖北阿泰克生物科技股份有限公司等) 2019年10月18日 (2019-10-18) 全文	1-10
A	CN 110467689 A (山东众山生物科技有限公司) 2019年11月19日 (2019-11-19) 全文	1-10
A	FR 3080765 A1 (NAOS INST OF LIFE SCIENCE等) 2019年11月8日 (2019-11-08) 全文	1-10
A	JP 2010064966 A (KYOEI CHEMICAL IND) 2010年3月25日 (2010-03-25) 全文	1-10
A	US 2007093425 A1 (CHOI HO IL等) 2007年4月26日 (2007-04-26) 全文	1-10
A	JP 2005320310 A (KIKUKAWA YASUO) 2005年11月17日 (2005-11-17) 全文	1-10
A	US 2012283428 A1 (LEE DONG HEE等) 2012年11月8日 (2012-11-08) 全文	1-10
A	RU 2008122424 A (INST SINT POLIMERNYKH MATERIAL等) 2009年12月10日 (2009-12-10) 全文	1-10
A	A. J. Poss等. "THE C-ALKYLATION OF ASCORBIC ACID" 《SYNTHETIC COMMUNICATIONS》, 第18卷, 第4期, 1988年12月31日 (1988-12-31), 第417-423页, ISSN: 0039-7911	1-10
A	Hasan Tahir等. "Regio- and Chemoselective Alkylation of L-Ascorbic Acid under Mitsunobu Conditions" J. Org. Chem., 第65卷, 第3期, 2000年1月19日 (2000-01-19), ISSN: 0022-3263, 第911-913页, ISSN: 0022-3263	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/144027

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	113527537	A	2021年10月22日	CN	113527537	B	2022年4月8日
CN	101801947	A	2010年8月11日	EP	2189452	A1	2010年5月26日
				JPWO	2009025328	A1	2010年11月25日
				WO	2009025328	A1	2009年2月26日
				KR	20100056498	A	2010年5月27日
				US	2011059034	A1	2011年3月10日
				BR-PI	0816234	A2	2015年2月24日
				ES	2396798	T3	2013年2月27日
				IN	201001521	P4	2010年8月13日
				ID	503041	A	2010年8月26日
				JP	4681670	B2	2011年5月11日
				EP	2189452	A4	2011年5月25日
				KR	101118600	B1	2012年4月12日
				US	8163939	B2	2012年4月24日
				CN	101801947	B	2012年11月21日
				EP	2189452	B1	2012年11月21日
				IN	281944	B	2017年3月31日
				BR	PI0816234	B1	2018年1月23日
				HK	1143976	A0	2011年1月21日
CN	101130534	A	2008年2月27日	CN	100586941	C	2010年2月3日
CN	101824011	A	2010年9月8日		无		
CN	104436203	A	2015年3月25日		无		
CN	106565646	A	2017年4月19日		无		
CN	110343096	A	2019年10月18日	CN	110343096	B	2022年12月2日
CN	110467689	A	2019年11月19日		无		
FR	3080765	A1	2019年11月8日	FR	3080765	B1	2020年10月30日
				WO	2019211567	A1	2019年11月7日
				CN	112368367	A	2021年2月12日
				EP	3788137	A1	2021年3月10日
JP	2010064966	A	2010年3月25日		无		
US	2007093425	A1	2007年4月26日	JP	2007528356	A	2007年10月11日
				EP	1618125	A1	2006年1月25日
				WO	2004096837	A1	2004年11月11日
				US	7521477	B2	2009年4月21日
				EP	1618125	A4	2008年3月26日
JP	2005320310	A	2005年11月17日	JP	4698974	B2	2011年6月8日
US	2012283428	A1	2012年11月8日	KR	20110061345	A	2011年6月9日
				WO	2011068303	A2	2011年6月9日
				KR	101122163	B1	2012年3月16日
				WO	2011068303	A3	2011年9月1日
				CN	101573638	A	2009年11月4日
				EP	2084561	A1	2009年8月5日
				JP	2010511188	W	2010年4月8日
				RU	2009123398	A	2010年12月27日
				HK	1138380	A1	2012年8月10日
RU	2008122424	A	2009年12月10日	RU	2382050	C1	2010年2月20日