

(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
2007 年 1 月 18 日 (18.01.2007)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2007/006232 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/127 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2006/001652
- (22) 国际申请日: 2006 年 7 月 12 日 (12.07.2006)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200510044067.6
2005 年 7 月 13 日 (13.07.2005) CN
- (71) 申请人及
(72) 发明人: 凌沛学(LING, Peixue) [CN/CN]; 中国山东省济南市山大路 264 号, Shandong 250014 (CN)。
- (72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 黄思玲(HUANG, Siling) [CN/CN]; 中国山东省济南市山大路 264 号, Shandong 250014 (CN)。 姜红祥(LOU, Hongxiang) [CN/CN]; 中国山东省济南市文化西路 44 号, Shandong 250012 (CN)。 张天民(ZHANG, Tianmin) [CN/CN]; 中国山东省济南市山大路 264 号, Shandong 250014 (CN)。
- (74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

[见续页]

(54) Title: HYALURONIC ACID PHOSPHOLIPID COMPLEX AND PREPARING METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 透明质酸磷脂复合物及其制备方法

(57) Abstract: A complex of hyaluronic acid and phospholipid and method for production of same, the weight ratio of hyaluronic acid to phospholipid is 1:0.08-0.5. In its preparation process, its mixing ratio is 1:0.1-1:10, its reaction temperature is 28-45 deg.C, and its reaction time is 2-48hr. The complex can raise lipophilic property of hyaluronic acid, and can utilize the high affinity of phospholipid and cell membrane to promote combination of hyaluronic acid molecule and cell membrane so as to promote absorption of hyaluronic acid and prolong action time and raise oral biological availability of hyaluronic acid. Said invention also provides dosage forms suitable for cosmetics or health care application.

(57) 摘要:

本发明属于美容产品和保健产品技术领域, 涉及一种可口服的透明质酸磷脂复合物、其制备方法以及包含该复合物的组合物。该复合物的特点是其中的磷脂对透明质酸的口服吸收具有促进作用和缓释作用。本发明透明质酸磷脂复合物中参与复合的磷脂与透明质酸的质量比为 0.08~0.5, 制备过程中透明质酸与磷脂的安全配比为 1:0.1~1:10, 反应温度为 28~45℃, 反应时间为 2~48 h。本发明的创新之处在于透明质酸与磷脂做成复合物后, 使透明质酸的亲脂性增加, 并利用磷脂与细胞膜的高度亲和性, 促进透明质酸分子与细胞膜结合而促进吸收, 延长作用时间, 提高透明质酸的口服生物利用度, 更好的发挥透明质酸的功能。

WO 2007/006232 A1



GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

- (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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY,

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

摘 要

本发明属于美容产品和保健产品技术领域，涉及一种可口服的透明质酸磷脂复合物、其制备方法以及包含该复合物的组合物。该复合物的特点是其中的磷脂对透明质酸的口服吸收具有促进作用和缓释作用。本发明透明质酸磷脂复合物中参与复合的磷脂与透明质酸的质量比为 0.08 ~ 0.5，制备过程中透明质酸与磷脂的安全配比为 1:0.1 ~ 1:10，反应温度为 28 ~ 45℃，反应时间为 2 ~ 48 h。本发明的创新之处在于透明质酸与磷脂做成复合物后，使透明质酸的亲脂性增加，并利用磷脂与细胞膜的高度亲和性，促进透明质酸分子与细胞膜结合而促进吸收，延长作用时间，提高透明质酸的口服生物利用度，更好的发挥透明质酸的功能。

透明质酸磷脂复合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种可口服的透明质酸磷脂复合物、其制备方法以及包含该复合物的组合物。该复合物的特点是其中的磷脂对透明质酸的口服吸收具有促进作用和缓释作用，从而可广泛应用于美容产品和保健产品。

背景技术

透明质酸 (hyaluronic acid, 又称玻璃酸) 是一种内源性的高分子黏多糖, 主要存在于结缔组织如皮肤、软骨、关节滑液、角膜等组织中, 平均相对分子质量为 $10^5 \sim 10^7$ 。透明质酸以其独特的润滑性质、黏弹性质等在治疗眼部疾病、关节疾病等疗效显著, 另外透明质酸在体内具有保水、调节渗透压、促进创伤愈合、清除氧自由基等性质, 已广泛应用于眼科、骨科、皮肤科、保健食品和化妆品中。

虽然透明质酸等多糖类生物大分子物质在医药领域已有广泛应用, 但是该类物质口服经胃肠道吸收的量却很少, 主要因为其相对分子质量大, 脂溶性差, 难以通过生物膜屏障, 胃肠道中存在着大量酶可将多糖降解等。而透明质酸是一种水溶性的生物大分子, 自身的物理性质限制了其在体内的吸收, 尤其是口服经胃肠道的吸收。目前市面上的有关透明质酸保健食品的制剂, 多用的是单纯的透明质酸溶液, 或是透明质酸与磷脂的混合物, 而本发明通过将透明质酸与磷脂做成复合物, 增加了透明质酸的亲脂性, 并利用磷脂与细胞膜的高度亲和性, 促进透明质酸分子与细胞膜结合而促进吸收, 延长作用时间, 提高了透明质酸的口服生物利用度。

发明内容

为克服现有技术的不足，本发明提供了透明质酸磷脂复合物及其制备方法以及含有该复合物的组合物和含有该复合物和其他营养成分或活性成分的口服制剂，该口服制剂中磷脂对透明质酸具有吸收促进作用和缓释作用，两者还可以发挥协同作用，对人体的美容和保健具有良好效果，并可以预防心脑血管疾病、呼吸道疾病、关节疾病等多种疾病。

一方面，本发明提供了一种透明质酸磷脂复合物，其中参与复合的磷脂与透明质酸的质量比为 0.08 ~ 0.5。

本发明复合物中的透明质酸的来源有动物组织提取、微生物发酵及基因工程制备，并包括其钠盐、钙盐等生理学上可接受的盐形式；而其中的磷脂是选自以下磷脂种类的任意一种单一磷脂或多种磷脂的混合物：磷脂酸类；磷脂酰胆碱（卵磷脂）类；磷脂酰乙醇胺（脑磷脂）类；磷脂酰丝氨酸类；N-甲基乙醇胺磷酸甘油酯类；N,N-二甲基乙醇胺磷酸甘油酯；N-酰基乙醇胺磷酸甘油酯；N-2(羟乙基)丙氨酸磷脂酰甘油酯类；双磷脂酰甘油酯类；磷酸甘油；葡糖胺甘油磷酸甘油酯；O-氨基酸磷脂甘油酯；磷脂酰肌醇类；磷脂酰肌醇磷酸；磷脂酰肌醇二磷酸；磷酸肌醇三磷酸；磷脂酰葡萄糖；二葡萄糖磷脂酸甘油酯；鞘氨醇糖脂；甘油醇糖脂；脑苷脂；神经节苷脂；单糖基脑苷脂；鞘磷脂；合成磷脂如二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺；溶血磷脂类等。优选磷脂酸类，磷脂酰胆碱（卵磷脂）类，磷脂酰乙醇胺（脑磷脂）类，磷脂酰丝氨酸类，磷酸甘油，磷脂酰肌醇类，鞘磷脂，二棕榈酰磷脂酰胆碱，二棕榈酰磷脂酰乙醇胺，溶血磷脂类；更优选磷脂酸类，磷脂酰胆碱类，磷脂酰乙醇胺类，二棕榈酰磷脂酰胆碱，二棕榈酰磷脂酰乙醇胺，溶血磷脂类；最优选磷脂酰胆

碱类，磷脂酰乙醇胺类，溶血磷脂类。

另一方面，本发明提供了一种组合物，其包含本发明的透明质酸磷脂复合物，和任选存在的其它活性成分或营养剂。

本发明的透明质酸磷脂复合物可以制成组合物，更特别是各种口服制剂，包括口服固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、膜剂、颗粒剂、散剂等；口服液体制剂，如口服溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂、糊剂等。

根据需要，可在本发明口服制剂基本构成的基础上，添加营养添加剂或其他活性成分，利用透明质酸的增黏、生物黏附以及磷脂的促吸收和缓释作用，增强活性成分的作用，用于人体皮肤的养护和保健，预防疾病。其中营养添加剂或其他活性成分为：氨基酸类、核酸类、蛋白质类、多糖类、纤维素类、酶类、微量元素、常量元素、维生素类、性激素、植物激素、多不饱和脂肪酸、益生菌、中药等。

本发明透明质酸磷脂复合物中，参与复合的磷脂与透明质酸的质量比为 0.08 ~ 0.5。得到复合物后，根据需要可添加营养剂或其它活性成分制成各种口服制剂，以 1 g 或 1 mL 制剂计，透明质酸磷脂复合物为 0.01 ~ 0.5 g，营养剂或其它活性成分为 0 ~ 适量。

再一方面，本发明提供了制备本发明的透明质酸磷脂复合物的方法，所述方法包括：提供安全配比为 1:0.1 ~ 1:10 的透明质酸和磷脂；将透明质酸或碳二亚胺活化的透明质酸以粉末或水溶液的形式与磷脂水分散液充分混合，恒温搅拌得本发明复合物。其中磷脂水分散液通过制备脂质体的方法制得或通过机械搅拌、漩涡混合、超声破碎中的一种或多种方法将磷脂直接水化而得。

本发明透明质酸磷脂复合物制备过程中，透明质酸和磷脂的

安全配比为 1:0.1~1:10, 反应温度为 28~45℃, 优选 30~40℃, 反应时间为 2~48 h, 优选 4~12 h。

本发明透明质酸磷脂复合物的制备过程中, 透明质酸的溶剂和磷脂的水分散介质为生理盐水或磷酸盐缓冲液。

本发明透明质酸磷脂复合物的制备过程, 包括透明质酸和磷脂的溶解, 磷脂成膜, 磷脂膜的水化, 透明质酸与磷脂分散液的混合, 混合溶液恒温搅拌发生复合得到本发明复合物。

本发明透明质酸磷脂复合物制备过程中, 磷脂分散液的制备是将磷脂的有机溶液旋转蒸发成膜后加入分散介质, 通过机械搅拌、漩涡混合及超声波破碎3种方法中的一种或多种而水化为均匀的分散体系。

本发明透明质酸磷脂复合物制备过程中, 透明质酸直接以水溶液或粉末两种形式加到磷脂的分散液中。

本发明透明质酸磷脂复合物制备过程中, 透明质酸用碳二亚胺活化后, 加到磷脂的分散液中。

本发明透明质酸磷脂复合物制备过程中, 可通过常规方法先将磷脂作成脂质体, 再加入透明质酸, 恒温搅拌使其发生复合, 得到本发明复合物。

本发明透明质酸是一种水溶性的聚阴离子黏多糖, 在水溶液中溶解后分子链间或链内可形成一定的疏水区域和亲水区域, 磷脂是一种两亲性物质, 具有两个长脂肪酸疏水链和一个磷酸基亲水链。透明质酸和磷脂可通过疏水、静电、氢键等作用力结合形成复合物。

附图说明

图 1 为透明质酸、磷脂、透明质酸与磷脂的混合物和本发明的透明质酸磷脂复合物的红外图谱, 其中 A: 透明质酸; B: 卵磷

脂；C：物理研磨混合物（透明质酸：卵磷脂 = 1:3）；D：本发明的复合物 1。

图 2 显示透明质酸 (HA)、卵磷脂 (PL)、透明质酸与磷脂的混合物和本发明的透明质酸磷脂复合物的 DSC 曲线。

图 3 显示在动物实验中实验组和对照组的药物浓度时间曲线。

具体实施方案

现提供以下实施例进一步例示本发明，但本发明的范围绝不限于以下实施例。

实施例

实施例 1：透明质酸磷脂复合物 1 的制备及其鉴定

准确称取透明质酸钠粉末 1.2 g，搅拌下缓慢加入 100 mL 磷酸盐缓冲液中，充分溶解。准确称取卵磷脂（来自德国利宝益 (Lipoid) 公司的 Lipoid E 80，其中含磷脂酰胆碱约 80%、磷脂酰乙醇胺约 8% 及少量的鞘磷脂、溶血磷脂等）3.6 g，用无水乙醇溶解，通过旋转蒸发除去乙醇，在瓶壁上留下一层磷脂膜，真空干燥使乙醇挥发干净，加入磷酸盐缓冲液 100 mL 机械搅拌使其水化，超声破碎 10 min 使其均匀分散后加入溶解好的透明质酸溶液中，37℃ 下恒温机械搅拌 6 h 得到透明质酸磷脂复合物 1（透明质酸与磷脂的质量比为 1:3）。

复合物中磷脂与透明质酸复合情况的测定：复合物乳液制备好之后，进行真空冷冻干燥。测定之前，精确称量复合物冻干品（ m_1 ，按配比计算其中透明质酸和卵磷脂的量，记为 m_{HA} 和 m_{PL} ），按复合物中卵磷脂的比例加入一定量氯仿，振摇 10 min 后减压抽滤，干燥氯仿不溶物，并精确称量（ m_2 ）。

参与复合的磷脂与透明质酸的质量比 = $[m_{PL} - (m_1 - m_2)] /$

m_{HA} 。

参与复合的磷脂与透明质酸的质量比为 0.4733。

分别采用衰减全反射红外光谱 (MB-HATR) 和差示扫描量热仪 (DSC) 对复合物 1 的形成进行了鉴定。

MB-HATR: 样品平铺在 KBr 晶体窗片上, 压紧, 光谱分辨率为 8.0 cm, 取 200 次平均值, 扫描范围 4000 ~ 500 cm^{-1} 。结果见图 1。

从图1中可以看出, 混合物和复合物相比, 有些相邻峰之间的相对强度发生了很大变化。复合物中透明质酸的C=O和C-N (酰氨基团) 的吸收峰向高位发生了位移, 透明质酸解离羧基 ($\nu_{O-C=O}$) 的红外吸收也有所变化; 复合物中磷脂极性端磷氧键的伸缩振动峰 ($\nu_{P=O}$ 和 ν_{P-O-C}) 发生了位移 ($\nu_{P=O}$ 向高位移动, ν_{P-O-C} 向低位移动), 透明质酸的酰氨基团 ($\nu_{C=O}$ 和 ν_{C-N}) 以及解离的羧基基团的光谱吸收位置有所变化, 提示两者的作用可能发生在透明质酸的羧基或酰氨基与磷脂的极性端之间, 属于离子键作用和疏水作用。另外, 复合物中的羟基吸收带较混合物宽, 且吸收带的波数较混合物向低位移动, 说明复合物中可能形成了新的氢键。

DSC 的操作条件: N_2 流量 50 mL/min, 温度范围 0 ~ 400 $^{\circ}\text{C}$, 升温速率 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。结果见图 2。

从图2可以看出, 复合物的DSC曲线中26 $^{\circ}\text{C}$ 左右的吸热峰消失, 说明形成复合物后, 由于透明质酸与磷脂发生了相互作用, 磷脂不再发生相变; 317.79 $^{\circ}\text{C}$ 处的强的放热峰也消失, 可能是透明质酸作为一种多糖, 是一种良好的稳定脂质体膜的保护剂, 因此可以保护磷脂, 使其受到高温后不再发生氧化分解反应。而混合物的DSC曲线基本是透明质酸和磷脂 DSC曲线的叠加。

因此, 通过上述方法可以说明透明质酸与磷脂形成了复合物。

实施例 2: 透明质酸磷脂复合物 2 的制备及其鉴定

分别准确称取透明质酸钠 1.2 g、实施例 1 中的磷脂 0.24 g (透明质酸与磷脂的质量比为 1:0.2), 其余制备过程同复合物 1。复合物 2 中磷脂与透明质酸复合情况的测定方法同复合物 1, 参与复合的磷脂与透明质酸的质量比为 0.1886。复合物 2 的鉴定方法同复合物 1, 其红外光谱吸收特征和热化学性质的变化与复合物 1 基本一致。

实施例 3: 透明质酸磷脂复合物 3 的制备及其鉴定

分别准确称取透明质酸钠 1.2 g、实施例 1 中的磷脂 10.8 g (透明质酸与磷脂的质量比为 1:9), 其余制备过程同复合物 1。复合物 3 中磷脂与透明质酸复合情况的测定方法同复合物 1, 参与复合的磷脂与透明质酸的质量比为 0.4805。复合物 3 的鉴定方法同复合物 1, 其红外光谱吸收特征和热化学性质的变化与复合物 1 也基本一致。

动物实验

选择 Wistar 大鼠, 雌性, 体重为 250~280 g, 随机分为 4 组, 每组 8 只, 分别为生理盐水(NS)对照组、透明质酸实验组、混合物(透明质酸与卵磷脂的质量比为 1:3)实验组及透明质酸磷脂复合物(实施例 1 中的复合物 1)实验组。灌胃给药, 给药剂量为相当于 60mg/kg 体重的透明质酸。

实验前大鼠禁食(不禁水)12 h, 腹腔注射戊巴比妥钠麻醉, 分别在给药后 0、1、2、4、7、10、12 h 于锁骨下静脉窦处取血, 待血清析出时离心取血清, 用透明质酸放射免疫分析试剂盒测定血清中透明质酸浓度。

图 3 为本发明实验组和对照组的药时曲线, 本发明对透明质酸的口服吸收具有促进作用和缓释作用。

从图 3 可见，在实验时间内复合物 1 组给药后血清中透明质酸的浓度显著高于透明质酸组（在药后 4~10 h 内 $P<0.05$ ）和 NS 对照组（ $P<0.01$ ），也高于混合物组；而混合物组血清中透明质酸的浓度只在个别时间点高于透明质酸组。说明透明质酸与磷脂形成复合物后，可促进外源性透明质酸的口服吸收，并可延长吸收的时间，具有缓释作用。

权 利 要 求

1. 透明质酸磷脂复合物，其中参与复合的磷脂与透明质酸的质量比为0.08~0.5。
2. 权利要求1的透明质酸磷脂复合物，其中的透明质酸为透明质酸或其生理学上可接受的盐。
3. 权利要求1的透明质酸磷脂复合物，其中的磷脂为选自以下磷脂种类的一种或多种：磷脂酸类；磷脂酰胆碱类；磷脂酰乙醇胺类；磷脂酰丝氨酸类；N-甲基乙醇胺磷酸甘油酯类；N,N-二甲基乙醇胺磷酸甘油酯；N-酰基乙醇胺磷酸甘油酯；N-2(羟乙基)丙氨酸磷脂酰甘油酯类；双磷脂酰甘油酯类；磷酸甘油；葡糖胺甘油磷酸甘油酯；O-氨基酸磷脂甘油酯；磷脂酰肌醇类；磷脂酰肌醇磷酸；磷脂酰肌醇二磷酸；磷酸肌醇三磷酸；磷脂酰葡萄糖；二葡萄糖磷脂酸甘油酯；鞘氨醇糖脂；甘油醇糖脂；脑苷脂；神经节苷脂；单糖基脑苷脂；鞘磷脂；合成磷脂，包括二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺；溶血磷脂类。
4. 组合物，其包含权利要求1-3任一项的透明质酸磷脂复合物，和任选存在的其它活性成分或营养剂。
5. 权利要求4的组合物，其中所述其它活性成分或营养剂选自：氨基酸类、核酸类、蛋白质类、多糖类、纤维素类、酶类、微量元素、常量元素、维生素类、性激素、植物激素、多不饱和脂肪酸、益生菌、中药。
6. 权利要求4的组合物，其为口服制剂，并且其中以1 g或1 mL口服制剂计，透明质酸磷脂复合物为0.01~0.5 g。
7. 制备权利要求1的透明质酸磷脂复合物的方法，所述方法包括：提供安全配比为1:0.1~1:10的透明质酸和磷脂；将透明质

酸或碳二亚胺活化的透明质酸以粉末或水溶液的形式与磷脂水分散液充分混合，恒温搅拌得本发明复合物。

8. 权利要求7的方法，其中磷脂水分散液通过制备脂质体的方法制得或通过机械搅拌、漩涡混合、超声破碎中的一种或多种方法将磷脂直接水化而得。

9. 权利要求7的方法，其特征在于制备过程中反应温度为28~45℃，反应时间为2~48 h。

10. 权利要求7的方法，其特征在于透明质酸的溶剂和磷脂的水分散介质为生理盐水或磷酸盐缓冲液。

Fig. 1-A

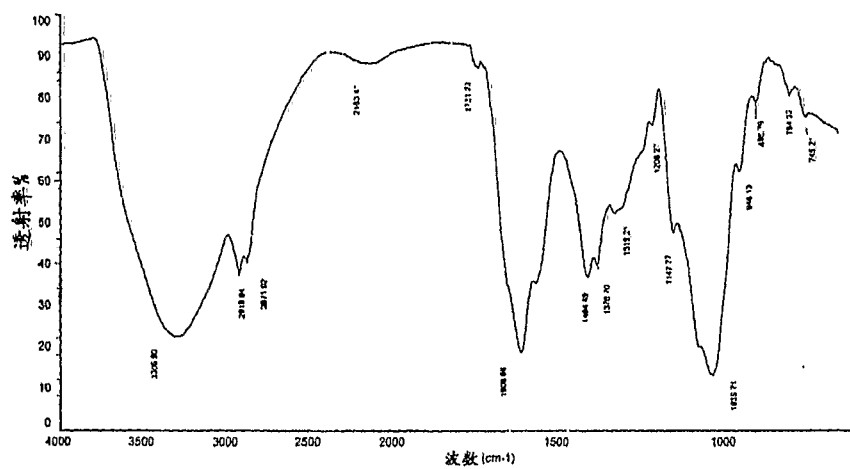


Fig. 1-B

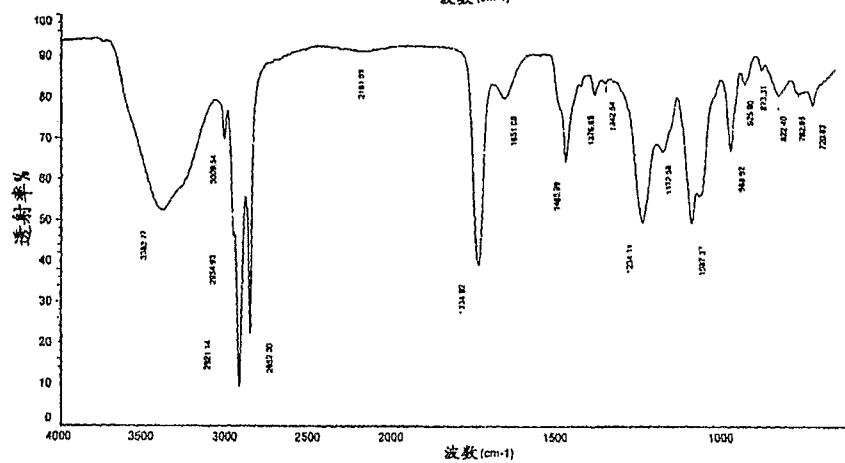
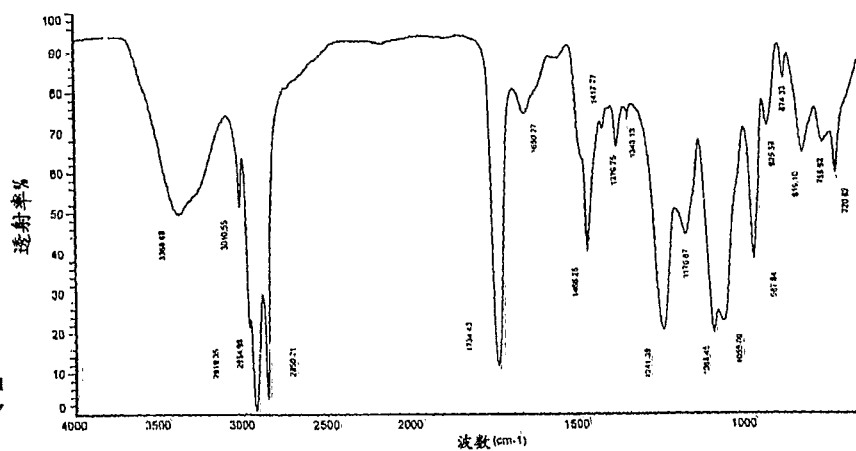


Fig. 1-C



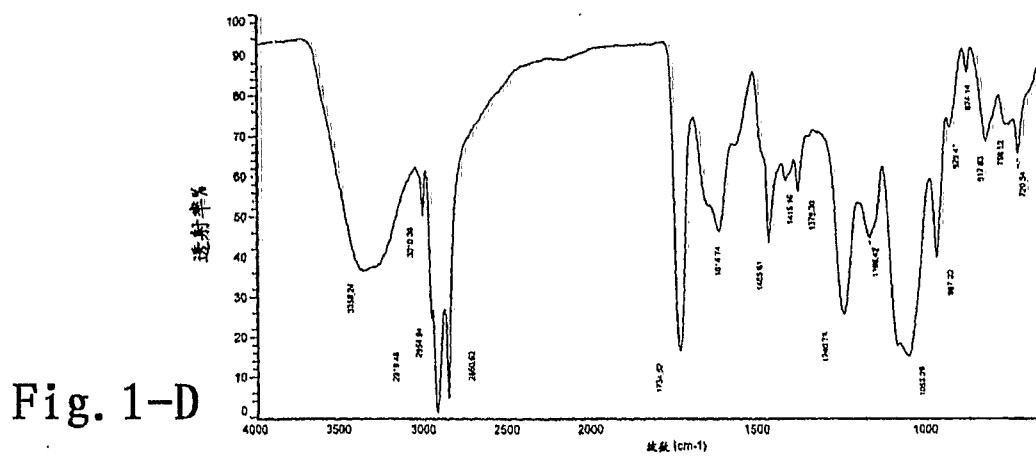


Fig. 1-D

Fig.1 透明质酸、磷脂及其混合物和复合物的红外图谱
 A: 透明质酸; B: 卵磷脂; C: 物理研磨混合物 (透明质酸: 卵磷脂 = 1: 3);
 D: 复合物 1

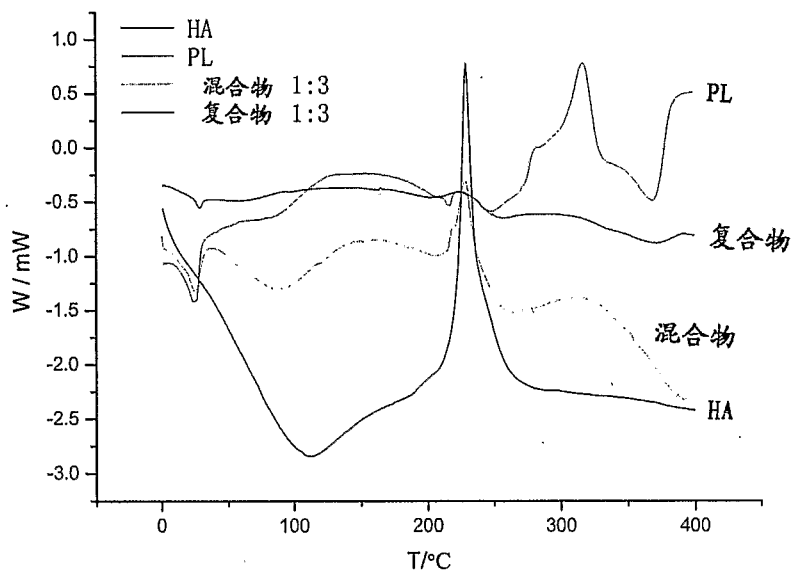


Fig. 2 透明质酸 (HA)、卵磷脂 (PL)、透明质酸与磷脂的混合物和复合物的DSC曲线

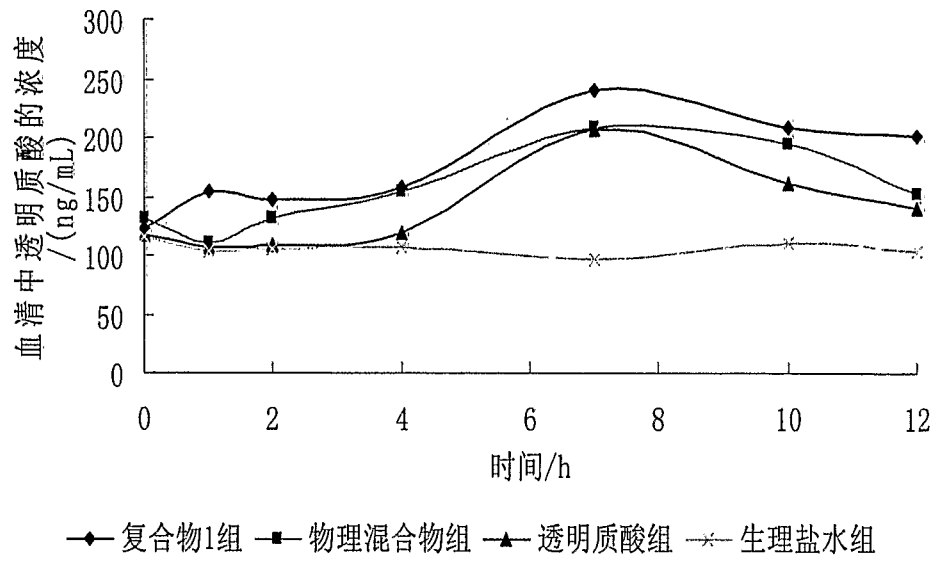


Fig. 3 实验组和对照组的药时曲线

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2006/001652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

IPC(8): A61K 9、A61K 31、A61K 47、A61P 27、A61P 19

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CHINA PATENT DOCUMENTS

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA-ONLINE; CNKI

KW: hyaluronic acid, hyaluronan, +lipid, liposom+, glycosaminoglycan, mucopolysaccharide

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. Struct. Biol., 120(1), 1-10,1997, Pasquali-Ronchetti,et al., " Hyahuronan-phospholipid interactions "	1-10
X	CN1266367A (SUNSTAR INC) , 13.Sept.2000(13.09.2000), SEE claims 1-8.	1-10
X	CN1209068A(HYAL PHARM AUSTRALIA LTD) , 24.Feb.1999(24.02.1999), SEE claims 1-8	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
01.Aug. 2006(01.08.2006)

Date of mailing of the international search report : 2006
14 SEP 2006

Name and mailing address of the ISA/CN
The state Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
86-10-62019451

Authorized officer

ZHANG W

Telephone No. 8610-62085230



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2006/001652

Patent Family Member(s)			
CN1266367A	13.Sept.2000	US6669932 B2	30.Dec.2003
		JP11001423 A	06.Jun.1999
		WO9856338 A1	17.Dec.1998
		EP0992236 A1	12.April 2000
		TW381028 A	01.Feb.2000
		KR2001013593 A	26.Feb.2001
		EP0992236 B1	02.April 2003
		DE69812948E E	08.May.2003
		US2003103916 A1	05.Jun.2003
CN1209068A	24.Feb.1999	NZ320006 A	21.Dec.2001
		WO9715330 A1	01.May.1997
		ZA9608902 A	30.Jul.1997
		AU7266496 A	15.May. 1997
		EP0859636 A1	26.Aug.1998
		AU721060 B	22.Jun.2000
		JP2000507915T	27.Jun.2000
		KR99066967 A	16.Aug.1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/001652

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/127 (2006.01) i

A61P 31/728(2006.01) i

A61K 47/24 (2006.01) i

A61P 27/00 (2006.01) n

A61P 19/00 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2006/001652

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(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)

IPC(8): A61K 9、A61K 31、A61K 47、A61P 27、A61P 19

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

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))

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA-ONLINE; CNKI

KW: hyaluronic acid, Hyaluronan, +lipid, liposom+, glycosaminoglycan, mucopolysaccharide

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	J. Struct. Biol., 120(1), 1-10,1997, Pasquali-Ronchetti 等, "Hyaluronan-phospholipid interactions"	1-10
X	CN1266367A(新时代株式会社), 13.9 月 2000(13.09.2000), 权利要求 1-8	1-10
X	CN1209068A(海鸥制药澳大利亚有限公司), 24.2 月 1999(24.02.1999), 权利要求 1-8	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

“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

01.8 月 2006(01.08.2006)

国际检索报告邮寄日期

14.9月 2006 (14.09.2006)

中华人民共和国国家知识产权局(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

授权官员



电话号码 (86-10) 62085230

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2006/001652

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1266367A	13.9 月 2000	US6669932 B2	30.12 月 2003
		JP11001423 A	06.1 月 1999
		WO9856338 A1	17.12 月 1998
		EP0992236 A1	12.4 月 2000
		TW381028 A	01.2 月 2000
		KR2001013593 A	26.2 月 2001
		EP0992236 B1	02.4 月 2003
		DE69812948E E	08.5 月 2003
		US2003103916 A1	05.6 月 2003
CN1209068A	24.2 月 1999	NZ320006 A	21.12 月 2001
		WO9715330 A1	01.5 月 1997
		ZA9608902 A	30.7 月 1997
		AU7266496 A	15.5 月 1997
		EP0859636 A1	26.8 月 1998
		AU721060 B	22.6 月 2000
		JP2000507915T	27.6 月 2000
		KR99066967 A	16.8 月 1999

主题的分类

A61K 9/127 (2006.01) i
A61P 31/728(2006.01) i
A61K 47/24 (2006.01) i
A61P 27/00 (2006.01) n
A61P 19/00 (2006.01) n

专利合作条约

PCT

国际检索报告

(PCT18 和细则 43 和 44)

申请人或代理人的档案号 IEC060018PCT	关于后续 行 为	见国际检索报告的传送通知书 (PCT/ISA/220 表) 和, 适用时, 见下面第 5 项
国际申请号 PCT/CN2006/001652	国际申请日(日/月/年) 12.7 月 2006(12.07.2006)	(最早的)优先权日(日/月/年) 13.7 月 2005(13.07.2005)
申请人 凌沛学 等		

按照条约 18 由国际检索单位作出的国际检索报告送交申请人。报告副本送交国际局。

本国际检索报告总计 4 页。

☐ 它还附有本报告所引用的各现有技术文件的副本。

1. 报告的基础

a. 关于语言, 进行国际检索基于:

☒ 申请提出时使用的语言。

☐ 该申请的____语言译文, 为了国际检索的目的提供该种语言的译文(细则 12.3(a)和 23.1(b))。

b. ☐ 关于国际申请中所公开的核苷酸和/或氨基酸序列表, 见第 I 栏。

2. ☐ 某些权利要求被认为是不能检索的(见第 II 栏)。

3. ☐ 缺乏发明的单一性(见第 III 栏)。

4. 关于发明名称,

☒ 同意申请人提出的发明名称。

☐ 发明名称由本国际检索单位确定如下:

5. 关于摘要,

☒ 同意申请人提出的摘要。

☐ 根据细则 38.2(b)摘要(抄录在第 IV 栏中)由本国际检索单位制定。自本国际检索报告邮寄日起一个月内, 申请人可以向本单位提出意见。

6. 关于附图,

a. 随摘要一起公布的附图是: _____

☐ 按照申请人建议的。

☐ 因为申请人没有建议一幅图。

☐ 因为该图能更好地表示发明的特征。

b. ☐ 无摘要附图

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2006/001652

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(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)

IPC(8): A61K 9、A61K 31、A61K 47、A61P 27、A61P 19

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

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))

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA-ONLINE; CNKI

KW: hyaluronic acid, Hyaluronan, +lipid, liposom+, glycosaminoglycan, mucopolysaccharide

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	J. Struct. Biol., 120(1), 1-10, 1997, Pasquali-Ronchetti 等, "Hyaluronan-phospholipid interactions"	1-10
X	CN1266367A (新时代株式会社), 13.9 月 2000(13.09.2000), 权利要求 1-8	1-10
X	CN1209068A (海鸥制药澳大利亚有限公司), 24.2 月 1999(24.02.1999), 权利要求 1-8	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

“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

01.8 月 2006(01.08.2006)

国际检索报告邮寄日期

21.12月 2006 (21.12.2006)

中华人民共和国国家知识产权局(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

电话号码 (86-10) 62085236

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2006/001652

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1266367A	13.9 月 2000	US6669932 B2	30.12 月 2003
		JP11001423 A	06.1 月 1999
		WO9856338 A1	17.12 月 1998
		EP0992236 A1	12.4 月 2000
		TW381028 A	01.2 月 2000
		KR2001013593 A	26.2 月 2001
		EP0992236 B1	02.4 月 2003
		DE69812948E E	08.5 月 2003
		US2003103916 A1	05.6 月 2003
CN1209068A	24.2 月 1999	NZ320006 A	21.12 月 2001
		WO9715330 A1	01.5 月 1997
		ZA9608902 A	30.7 月 1997
		AU7266496 A	15.5 月 1997
		EP0859636 A1	26.8 月 1998
		AU721060 B	22.6 月 2000
		JP2000507915T	27.6 月 2000
		KR99066967 A	16.8 月 1999

主题的分类

A61K 9/127 (2006.01) i
A61K 31/728(2006.01) i
A61K 47/24 (2006.01) i
A61P 27/00 (2006.01) n
A61P 19/00 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2006/001652

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(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)

IPC(8): A61K 9、A61K 31、A61K 47、A61P 27、A61P 19

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

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))

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA-ONLINE; CNKI

KW: hyaluronic acid, Hyaluronan, +lipid, liposom+, glycosaminoglycan, mucopolysaccharide

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	J. Struct. Biol., 120(1), 1-10,1997, Pasquali-Ronchetti 等, "Hyaluronan-phospholipid interactions"	1-10
X	CN1266367A(新时代株式会社), 13.9 月 2000(13.09.2000), 权利要求 1-8	1-10
X	CN1209068A(海鸿制药澳大利亚有限公司), 24.2 月 1999(24.02.1999), 权利要求 1-8	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

"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

01.8 月 2006(01.08.2006)

国际检索报告邮寄日期

14.9 月 2006 (14.09.2006)

中华人民共和国国家知识产权局(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



电话号码 (86-10) 62085230

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2006/001652

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1266367A	13.9 月 2000	US6669932 B2	30.12 月 2003
		JP11001423 A	06.1 月 1999
		WO9856338 A1	17.12 月 1998
		EP0992236 A1	12.4 月 2000
		TW381028 A	01.2 月 2000
		KR2001013593 A	26.2 月 2001
		EP0992236 B1	02.4 月 2003
		DE69812948E E	08.5 月 2003
		US2003103916 A1	05.6 月 2003
CN1209068A	24.2 月 1999	NZ320006 A	21.12 月 2001
		WO9715330 A1	01.5 月 1997
		ZA9608902 A	30.7 月 1997
		AU7266496 A	15.5 月 1997
		EP0859636 A1	26.8 月 1998
		AU721060 B	22.6 月 2000
		JP2000507915T	27.6 月 2000
		KR99066967 A	16.8 月 1999

主题的分类

A61K 9/127 (2006.01) i
A61P 31/728(2006.01) i
A61K 47/24 (2006.01) i
A61P 27/00 (2006.01) n
A61P 19/00 (2006.01) n