

(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
2014 年 1 月 9 日 (09.01.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/005402 A1

(51) 国际专利分类号:

A61L 27/46 (2006.01) A61L 27/56 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01) B01J 13/04 (2006.01)
A61L 27/02 (2006.01) C08J 9/26 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01) C08J 3/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/086491

(22) 国际申请日: 2012 年 12 月 13 日 (13.12.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210234174.5 2012 年 7 月 6 日 (06.07.2012) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 华南理工大学
(SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY)
[CN/CN]; 中国广东省广州市天河区五山路 381 号,
Guangdong 510640 (CN)。

(72) 发明人: 及

(71) 申请人 (仅对美国): 王迎军 (WANG, Yingjun)
[CN/CN]; 中国广东省广州市天河区五山路 381 号,
Guangdong 510640 (CN)。程德林 (CHENG, Delin)
[CN/CN]; 中国广东省广州市天河区五山路 381 号,
Guangdong 510640 (CN)。曹晓东 (CAO, Xiaodong)

[CN/CN]; 中国广东省广州市天河区五山路 381 号,
Guangdong 510640 (CN)。

(74) 代理人: 广州市华学知识产权代理有限公司
(GUANGZHOU HUAXUE INTELLECTUAL PROP-
ERTY AGENCY CO., LTD); 中国广东省广州市天河
区五山路 381 号华南理工大学教学二区 8 号物资大
楼首层, Guangdong 510640 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
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, 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, 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,

[见续页]

(54) Title: PLGA/CALCIUM CARBONATE COMPOUND MICROSPHERE WITH POROUS SHELL AND PREPARATION METHOD FOR COMPOUND MICROSPHERE

(54) 发明名称: 一种具有多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球及其制备方法

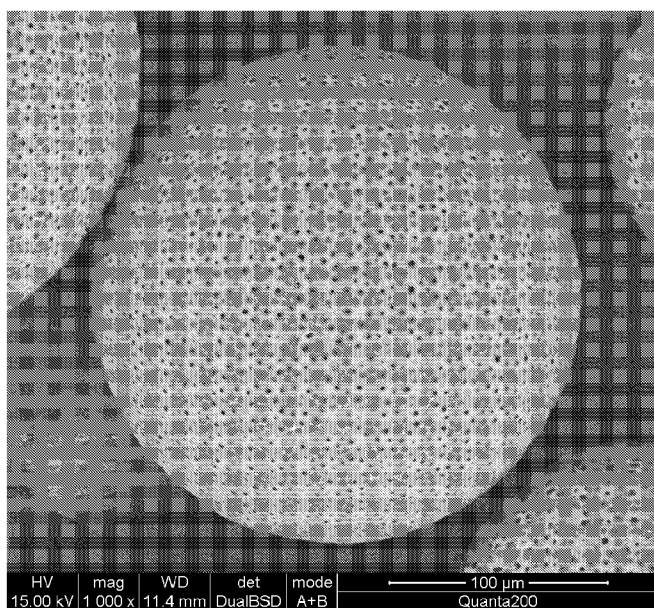


图 1 / FIG.1

(57) Abstract: A PLGA/calcium carbonate compound microsphere with a porous shell and a preparation method for the compound microsphere. The preparation method comprises the following steps of: a, dissolving PLGA in a methylene dichloride organic solvent to obtain a PLGA oil phase; adding calcium carbonate powder to the PLGA oil phase; and stirring and performing ultrasonic treatment to obtain an organic/inorganic uniform mixed liquid; b, dissolving glucolactone in a PVA aqueous solution to obtain an acid PVA aqueous solution; c, dispersing the mixed liquid obtained in the step a into the acid PVA aqueous solution obtained in the step b under a condition of stirring to obtain an oil-in-water single emulsion; d, continuing stirring under a condition of reduced pressure to enable methylene dichloride in an oil phase drop to volatilize to obtain solidified compound microspheres; and e, collecting the microspheres in the step d; washing by using deionized water; and performing freeze drying. According to the method, a pore-forming agent is not introduced, therefore, a porous structure exists on a surface of the prepared compound microsphere, and the compound microsphere is in favor of cell growth.

(57) 摘要:

[见续页]



RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, **本国际公布:**

CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种具有多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球及其制备方法，包括以下步骤：a. 将 PLGA 溶解于二氯甲烷有机溶剂中，得到 PLGA 油相；将碳酸钙粉末添加到 PLGA 油相中，通过搅拌和超声处理后，得到有机/无机的均匀混合液；b. 将葡萄糖酸内酯溶解于 PVA 水溶液中，得到酸性 PVA 水溶液；c. 在搅拌条件下将步骤 a 得到的混合液分散到步骤 b 中的酸性 PVA 水溶液里，得到水包油的单乳液；d. 在减压条件下继续搅拌，使油相液滴中的二氯甲烷挥发，得到固化的复合微球；e. 收集步骤 d 中的微球，用去离子水洗涤，冷冻干燥即可。这种方法不引入成孔剂，制备的复合微球表面存在多孔结构，有利于细胞的生长。

一种具有多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种可降解复合微球的制备方法，具体是具备多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球的制备方法。

背景技术

聚乳酸乙醇酸共聚物（polylactic-glycolic acid, PLGA）是一种得到 FDA 批准的生物材料，具备良好的生物相容性和降解性。PLGA 微球是各种药物和基因的良好载体，能够有效实现药物的缓释。然而 PLGA 本身的降解产物为酸性，有可能使所载的药物失活，在体内还可能引起免疫排斥反应。为了克服这一问题，人们常常在 PLGA 基体中复合 HA、 β -TCP 等磷酸钙类物质。添加磷酸钙类物质不仅能中和 PLGA 的酸性降解产物，还能提高 PLGA 基体的力学性能和骨传导性。然而，磷酸钙类物质往往降解较慢，尤其是 HA，生物降解性不理想。相比之下，碳酸钙的生物降解性很好。而且碳酸钙同样具备良好的生物相容性和骨传导性，能够与新生骨形成较好的结合面。许多研究也已经证明碳酸钙能够有效延缓聚酯类聚合物的降解。Ara M 等（Ara M, Watanabe M, Imai Y. *Biomaterials* 2002; 23: 2479–2483）证明碳酸钙能够有效抑制 PLGA 薄膜的降解；Kasuga T 等（Kasuga T, Maeda H, Kato K, Nogami M, Hata K, Ueda M. *Biomaterials* 2003; 24: 3247–3253）还证明碳酸钙不仅能提高 PLGA 的力学性能，而且能够促进 PLGA 的矿化。然而目前这些关于聚合物/碳酸钙复合物的研究多集中于碳酸钙组分对复合薄膜物化性能的影响，涉及聚合物/碳酸钙复合微球的研究还很少。

目前用于骨修复的支架主要有两种类型：预成型支架和可注射支架。预成型支架力学性能和结构多样性较好，但需要通过手术植入，往往会给病人造成较大的创伤。可注射支架能在尽可能减少创伤的前提下植入体内，而且能够适应形状不规则的缺损部位。聚合物微球具备较好的力学性能、药物缓释性能以及有利于细胞生长的孔隙条件。因此，微球作为一种可注射支架的应用也越来越受到关注。钟延强等（CN200610118183.2）公开了 VEGF 缓释注射微球支

架的制备。Kim TK 等 (Kim TK, Yoon JJ, Lee DS, Park TG. Biomaterials 2006,27: 152–159) 制备了多孔 PLGA 可注射微球。许多研究表明在微球上构建孔结构有利于细胞在微球上的负载和生长, 因此相比于传统实心微球, 多孔微球更适合作为可注射支架。目前在聚酯类微球中构建孔结构往往需要添加其他组分作为成孔剂。高长有等 (CN200410052981.0) 公开了一种制备聚乳酸多孔微球的方法, 通过在有机溶液中添加不良溶剂构建孔结构); Yang Y 等 (Yang Y, Bajaj N, Xu P, Ohn K, Tsifansky MD, Yeo Y. Biomaterials 2009; 30: 1947–1953) 利用双乳液法, 通过在内水相中添加碳酸氢铵制备了多孔 PLGA 微球。通过成孔剂构建孔结构需要彻底去除成孔剂, 否则残留的成孔剂会对微球的实际应用产生不利影响。

发明内容

本发明的目的在于克服现有微球制备存在的不足, 提供一种具有多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球的制备方法。碳酸钙组分具备较好的生物降解性, 而且可以中和 PLGA 的酸性降解产物。同时, 碳酸钙组分可以在复合微球表面构建多孔结构, 无需外加任何成孔剂。

本发明另一目的在于提供上述方法制备的多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球。

本发明的目的通过以下技术方案实现:

一种具有多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球的制备方法, 包括以下步骤:

a、将 PLGA 溶解于二氯甲烷有机溶剂中, 得到 PLGA 油相; 将碳酸钙粉末添加到 PLGA 油相中, 通过搅拌和超声处理后, 得到有机/无机的均匀混合液;

b、将葡萄糖酸内酯溶解于 PVA 水溶液中, 得到酸性 PVA 水溶液;

c、在搅拌条件下将步骤 a 得到的混合液分散到步骤 b 中的酸性 PVA 水溶液里, 得到水包油的单乳液;

d、在减压条件下继续搅拌, 使油相液滴中的二氯甲烷挥发, 得到固化的复合微球;

e、收集步骤 d 中的微球, 用去离子水洗涤, 冷冻干燥即可。

优选地, 步骤 a 中 PLGA 与二氯甲烷的质量体积比为 1/30~1/4 g/ml; 碳酸钙与 PLGA 的质量比为 1/20~1/2。

优选地，步骤 b 的 PVA 水溶液中 PVA 与水的质量体积比为 1/500~1/100 g/ml；葡萄糖酸内酯和 PVA 的质量比为 1/10~1/5。

优选地，所述 PLGA 分子量 $M_w=30\sim 10$ kDa, LA/GA=50/50。

优选地，步骤 d 中减压条件下搅拌的速率为 200~400 rpm，搅拌时间为 12~24 h。

优选地，步骤 e 中冷冻干燥的温度为 -24 °C，时间为 48 小时。

优选地，步骤 a 中搅拌速度 250~400 rpm，搅拌时间为 5~15 min。

优选地，步骤 a 中超声功率 250~350 w，超声时间为 5~15 min。

上述方法制备的具有多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球，以 PLGA 和碳酸钙为主要材料，同时还以碳酸钙为成孔剂，该复合微球内部为实心结构，微球表面具有孔结构，微球直径为 100~500 μm ，孔径为 1~10 μm 。

本发明相对现有技术具备如下优点：

本发明通过在 PLGA 微球中复合一种比磷灰石类物质具有更好生物降解性的碳酸钙来中和 PLGA 的酸性降解产物。同时利用碳酸钙组分在微球表面构建孔结构，无需引入外来的成孔剂，从而改善了微球制备方法，而且彻底避免了成孔剂的残留问题。本法得到的复合微球不仅形貌均一，而且微球表面分布着大量的规则开放小孔，形成一个多孔壳层，从而更有利于细胞在微球上的生长。

附图说明

图 1 是实施例 1 中的微球表面电镜图；

图 2 是实施例 1 中微球的内部截面图；

图 3 是实施例 2 中微球的表面电镜图；

图 4 是实施例 3 中微球的表面电镜图；

图 5 是成骨瘤细胞在纯 PLGA 和本发明实施例 1 复合微球表面的增殖情况对比图。

具体实施方式

实施例 1

称取 1 g PLGA (50/50, $M_w=30$ kDa) 溶解于 20 ml 二氯甲烷中，得到 20 ml PLGA 有机溶液。称取 0.5 g 碳酸钙粉末加入到 PLGA 有机溶液中，在 300 rpm

转速和 300 w 超声功率下搅拌 10 min, 得到 PLGA/碳酸钙的混合液。称取 5 g PVA 加入到 500 ml 去离子水中, 搅拌 15 min, 之后加热到 90 °C 使 PVA 溶解, 冷却后得到 PVA 水溶液。称取 0.5 g 葡萄糖酸内酯溶解于 500 ml PVA 水溶液, 得到酸性 PVA 水溶液。在 350 rpm 搅拌条件下将 PLGA/碳酸钙混合液逐滴加入到酸性 PVA 水溶液中, 得到水包油的单乳液。在通风橱中持续搅拌(350 rpm)该乳液 20 h, 使乳液中的二氯甲烷挥发, 油滴固化成球。收集所得微球, 用去离子水洗涤 3 遍, 在-24 °C 下冷冻干燥 48 小时, 将干燥的微球储存。

实施例 2

称取 2 g PLGA (50/50, Mw=30 kDa) 溶解于 10 ml 二氯甲烷中, 得到 10 ml PLGA 有机溶液。称取 0.2 g 碳酸钙粉末加入到 PLGA 有机溶液中, 在 300 rpm 转速和 300 w 超声功率下搅拌 10 min, 得到 PLGA/碳酸钙的混合液。称取 2 g PVA 加入到 250 ml 去离子水中, 搅拌 15 min, 之后加热到 90 °C 使 PVA 溶解, 冷却后得到 PVA 水溶液。称取 0.3 g 葡萄糖酸内酯溶解于 PVA 水溶液, 得到酸性 PVA 水溶液。在 400 rpm 搅拌条件下将 PLGA/碳酸钙混合液逐滴加入到酸性 PVA 水溶液中, 得到水包油的单乳液。在通风橱中持续搅拌 (400 rpm) 该乳液 20 h, 使乳液中的二氯甲烷挥发, 油滴固化成球。收集所得微球, 用去离子水洗涤 3 遍, 在-24 °C 下冷冻干燥 48 小时, 将干燥的微球储存。

实施例 3

称取 1 g PLGA (50/50, Mw=30 kDa) 溶解于 10 ml 二氯甲烷中, 得到 10 ml PLGA 有机溶液。称取 0.05 g 碳酸钙粉末加入到 PLGA 有机溶液中, 高在 300 rpm 转速和 300 w 超声功率下搅拌 10 min, 得到 PLGA/碳酸钙的混合液。称取 2 g PVA 加入到 250 ml 去离子水中, 搅拌 15 min, 之后加热到 90 °C 使 PVA 溶解, 冷却后得到 PVA 水溶液。称取 0.4 g 葡萄糖酸内酯溶解于 PVA 水溶液, 得到酸性 PVA 水溶液。在 400 rpm 搅拌条件下将 PLGA/碳酸钙混合液逐滴加入到酸性 PVA 水溶液中, 得到水包油的单乳液。在通风橱中持续搅拌(250 rpm)该乳液 20 h, 使乳液中的二氯甲烷挥发, 油滴固化成球。收集所得微球, 用去离子水洗涤 3 遍, 在-24 °C 下冷冻干燥 48 小时, 将干燥的微球储存。

权 利 要 求 书

1、一种具有多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球，其特征在于，该复合微球以 PLGA 和碳酸钙为主要材料，同时还以碳酸钙为成孔剂，该复合微球内部为实心结构，微球表面具有孔结构，微球直径为 100~500 μm ，孔径为 1~10 μm 。

2、一种具有多孔壳层的 PLGA/碳酸钙复合微球的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

a、将 PLGA 溶解于二氯甲烷有机溶剂中，得到 PLGA 油相；将碳酸钙粉末添加到 PLGA 油相中，通过搅拌和超声处理后，得到有机/无机的均匀混合液；

b、将葡萄糖酸内酯溶解于 PVA 水溶液中，得到酸性 PVA 水溶液；

c、在搅拌条件下将步骤 a 得到的混合液分散到步骤 b 中的酸性 PVA 水溶液里，得到水包油的单乳液；

d、在减压条件下继续搅拌，使油相液滴中的二氯甲烷挥发，得到固化的复合微球；

e、收集步骤 d 中的微球，用去离子水洗涤，冷冻干燥即可。

3、根据权利要求 2 所述方法，其特征在于，步骤 a 中 PLGA 与二氯甲烷的质量体积比为 1/30~1/4 g/ml；碳酸钙与 PLGA 的质量比为 1/20~1/2。

4、根据权利要求 2 所述方法，其特征在于，步骤 b 的 PVA 水溶液中 PVA 与水的质量体积比为 1/500~1/100 g/ml；葡萄糖酸内酯和 PVA 的质量比为 1/10~1/5。

5、根据权利要求 2 或 3 或 4 所述方法，其特征在于，所述 PLGA 分子量 $M_w=30\sim 10\text{ kDa}$ ，LA/GA=50/50。

6、根据权利要求 2 或 3 或 4 所述方法，其特征在于，步骤 d 中减压条件下搅拌的速率为 200~400 rpm，搅拌时间为 12~24 h。

7、根据权利要求 2 或 3 或 4 所述方法，其特征在于，步骤 e 中冷冻干燥的温度为 -24 $^{\circ}\text{C}$ ，时间为 48 小时。

8、根据权利要求 2 或 3 或 4 所述方法，其特征在于，步骤 a 中搅拌速度 250 ~400 rpm，搅拌时间为 5~15 min。

9、根据权利要求 2 或 3 或 4 所述方法，其特征在于，步骤 a 中超声功率

250~350 w, 超声时间为 5~15 min。

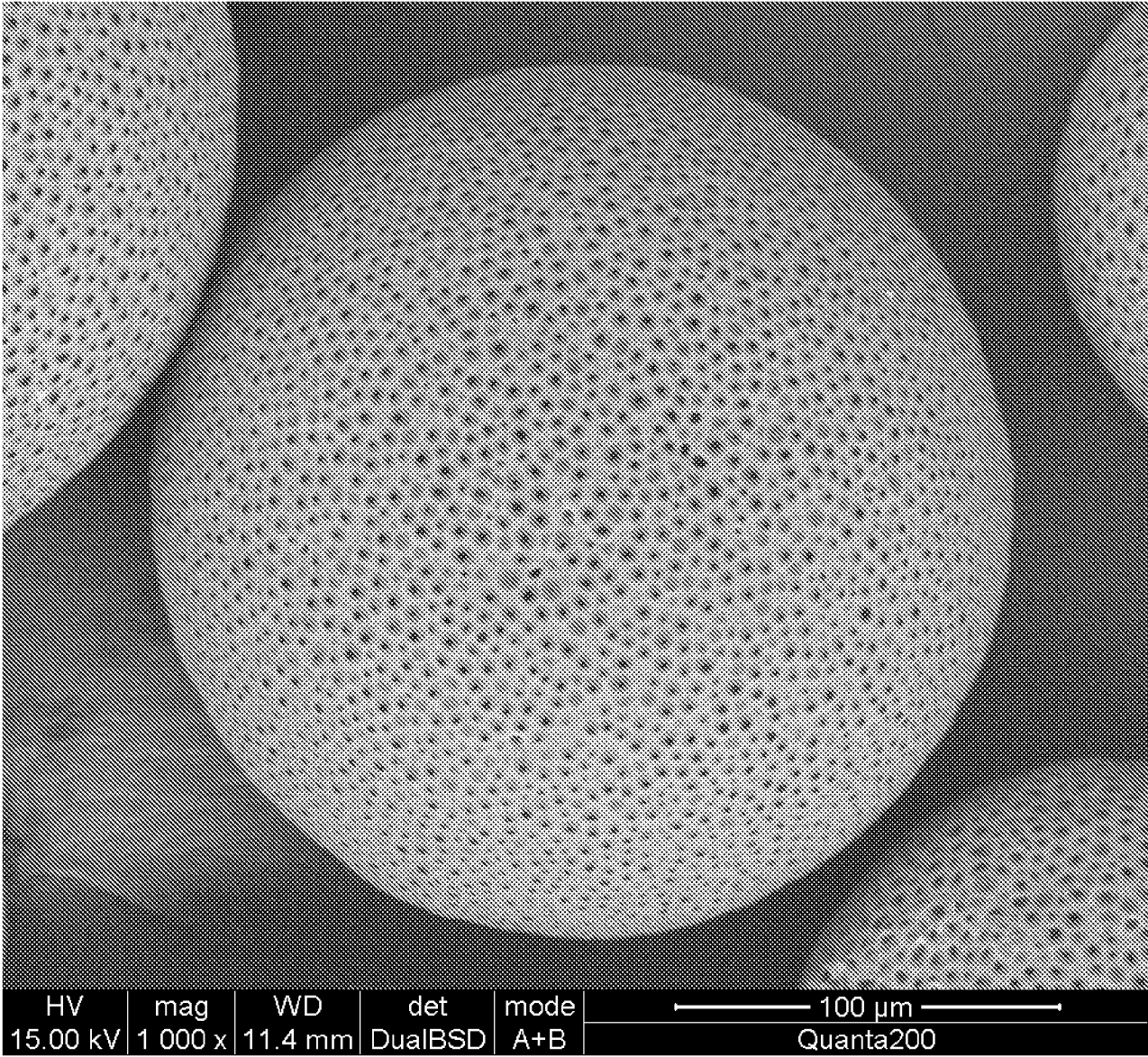


图 1

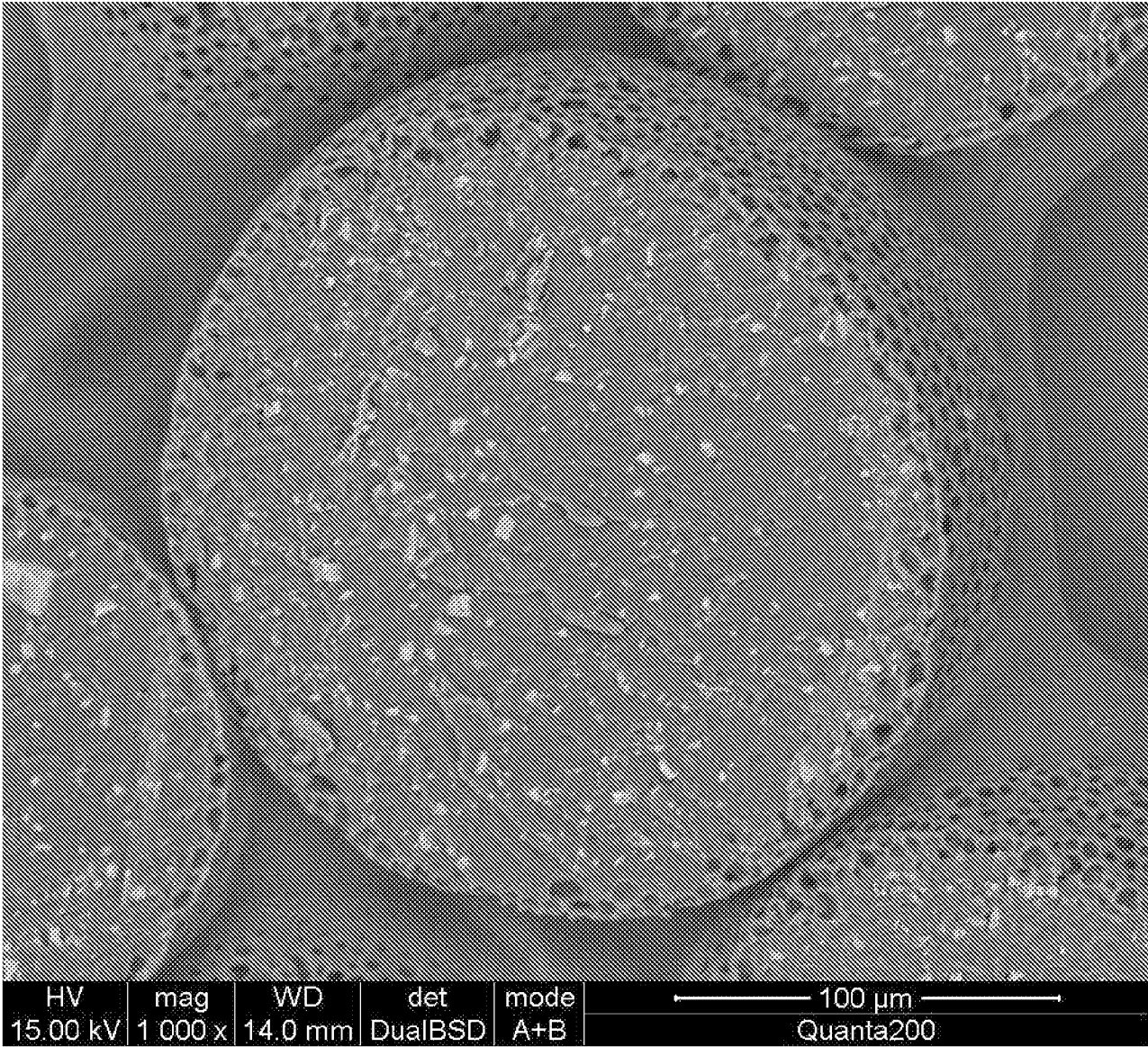


图 2

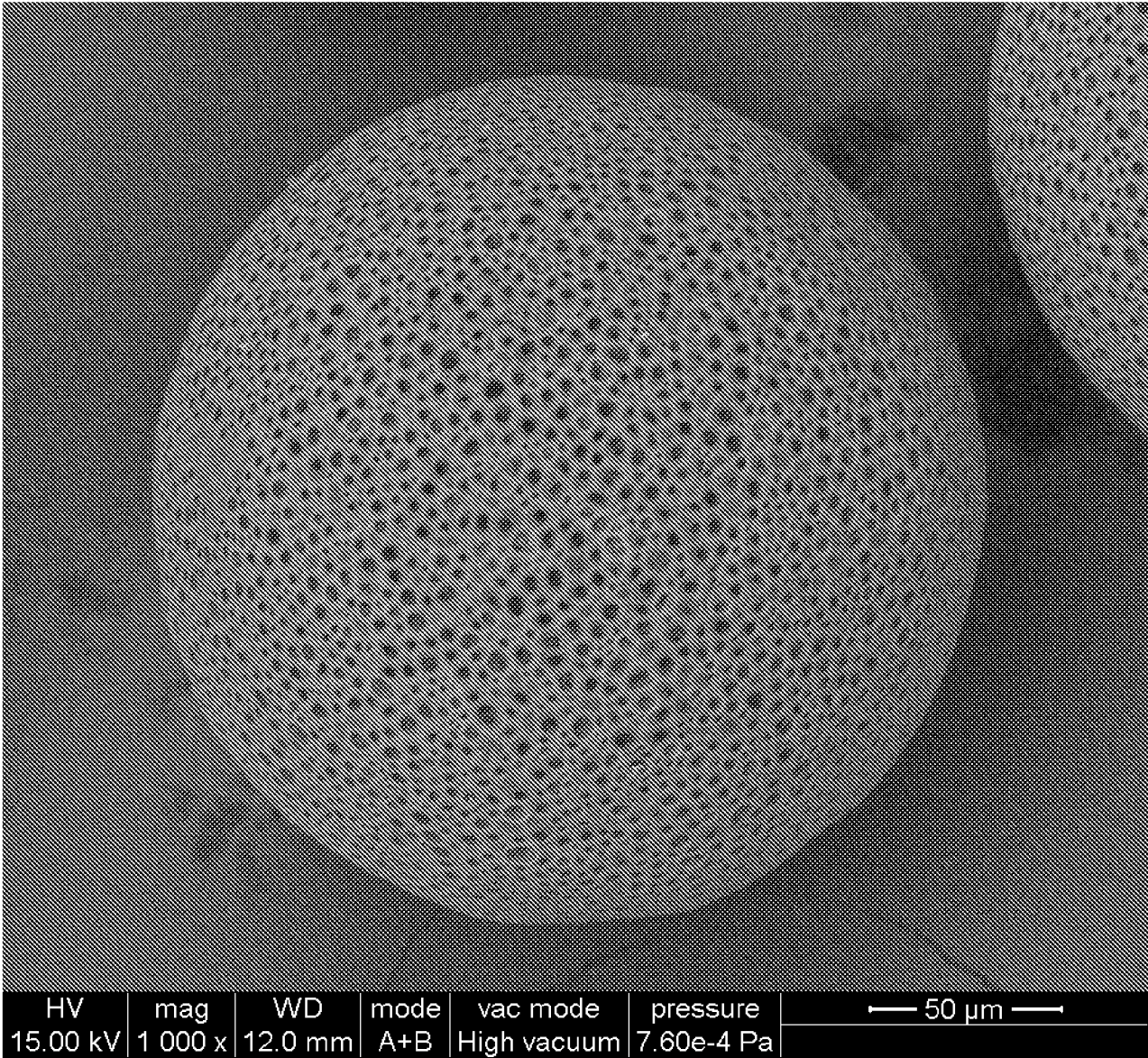


图 3

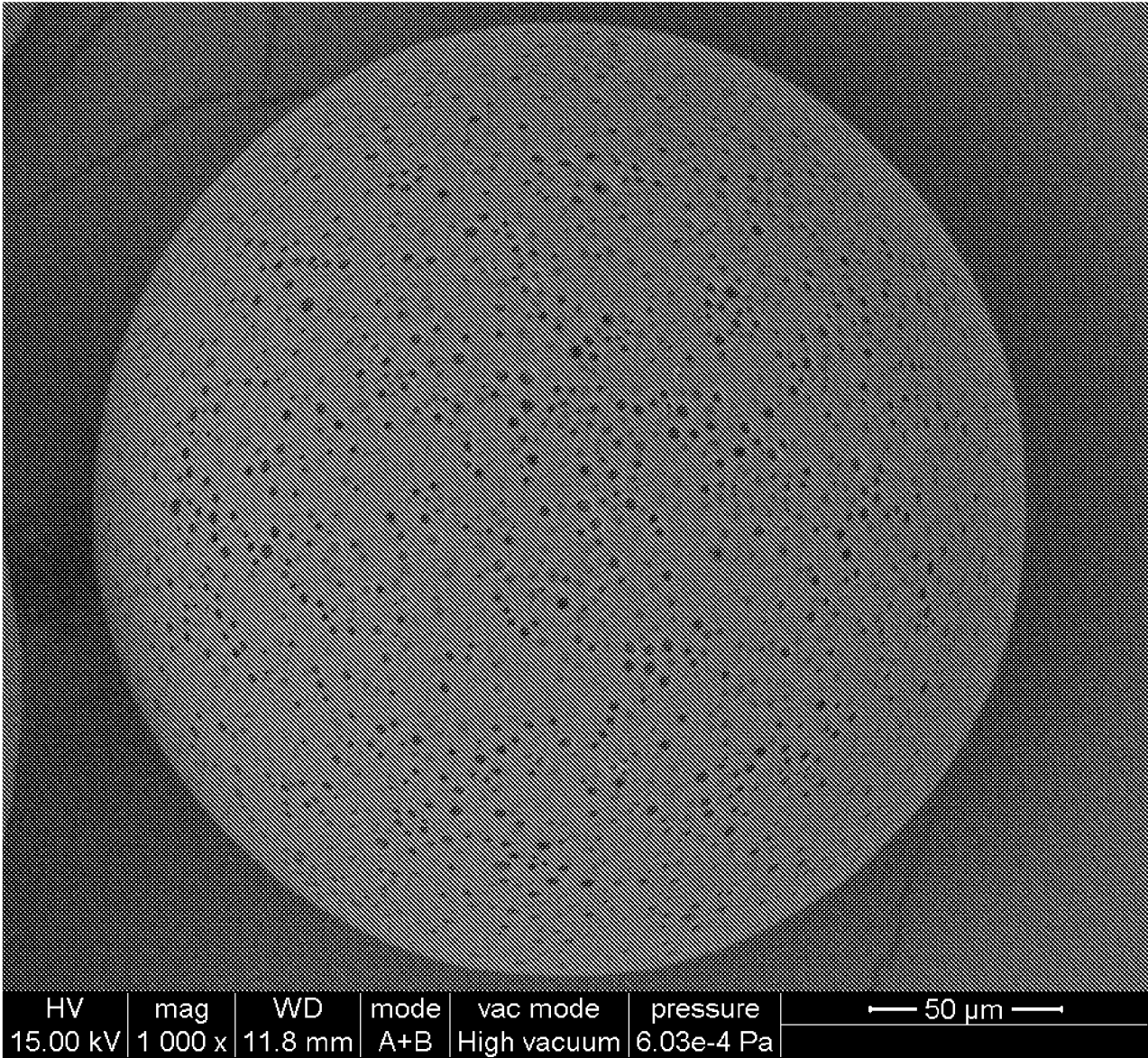


图 4

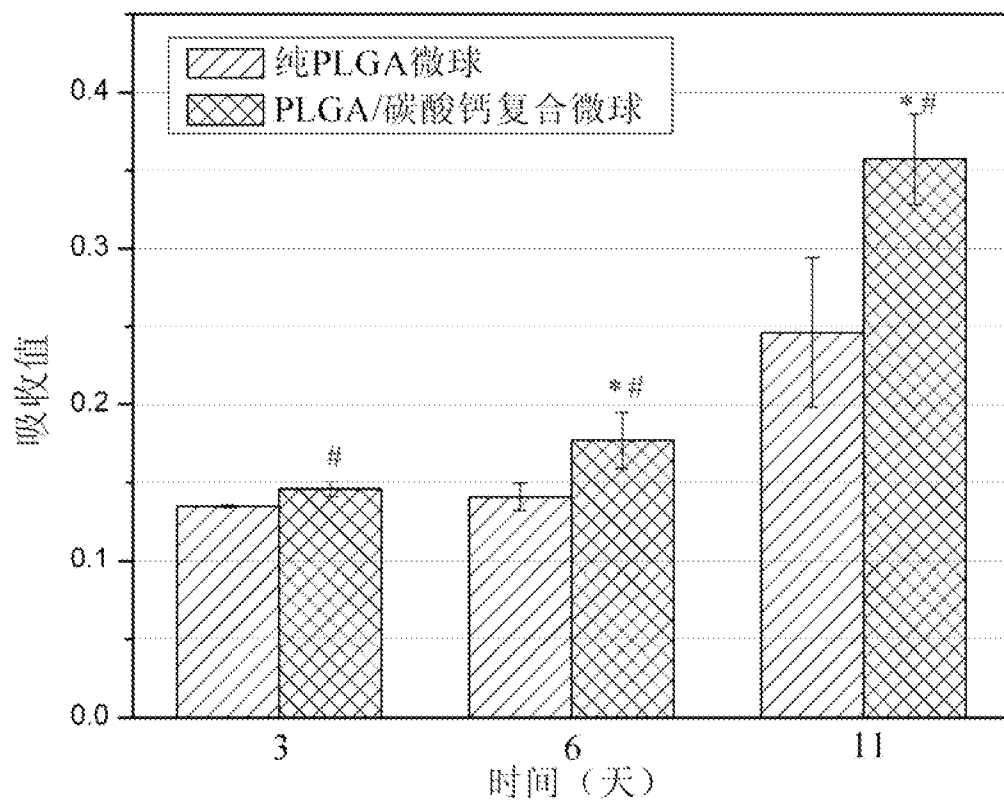


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/086491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the 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: A61L 27; B01J 13; C08J; C08L

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)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC: PLGA, CaCO₃, PVA, poly (lactic-co-glycolic acid), calcium carbonate, microsphere, pore, polyvinyl alcohol

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	CN 102772825 A (UNIV SOUTH CHINA TECHNOLOGY) 14 November 2012 (14.11.2012) claims 1-9	1-9
Y	CN 1985995 A (UNIV SOUTH CHINA TECHNOLOGY) 27 June 2007 (27.06.2007) claims 1-8, description, paragraph [0001], examples 1-3	1-9
Y	Ki woo Chun et al. Biodegradable PLGA Microcarriers for Injectable of Chondrocytes: Effects of Surface Modification on Cell Attachment and Function. Biotechnol. Prog. October 2004 volume 20, pages 1797-1801 the part of material and method, the preparation of material and PLGA microsphere	1-9

☒ 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 23 January 2013 (23.01.2013)	Date of mailing of the international search report 14 March 2013 (14.03.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer ZHAO, Jie Telephone No. (86-10) 62084695

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/086491

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WANG, Tun et al. The Fabrication of Injectable Polylactide Porous Microcarriers for the Culture of the Bone Marrow Stroma Cells, Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, August 2006, volume 2, no.4, pages 189-192 1.1 and 1.2	1-9
A	US 2011/0312885 A1 (UNIV KAOHSIUNG MEDICAL) 22 December 2011 (22.12.2011) the whole document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/086491

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102772825 A	14.11.2012	None	
CN 1985995 A	27.06.2007	CN 100558408 C	11.11.2009
US 2011/0312885 A1	22.12.2011	US 2008220070 A	11.09.2008
		TW 200836770 A	16.09.2008
		TW 1362947 B	01.05.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/086491

Continuation of:

second sheet A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/46 (2006.01) i

A61L 27/18 (2006.01) i

A61L 27/02 (2006.01) i

A61L 27/50 (2006.01) i

A61L 27/56 (2006.01) i

B01J 13/04 (2006.01) i

C08J 9/26 (2006.01) n

C08J 3/12 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2012/086491

A. 主题的分类

见附加页

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)

IPC: A61L 27, B01J 13, C08J, C08L

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)) CNKI,CNPAT,WPI,EPODOC: PLGA, 丙交酯乙交酯共聚物, 聚(乳酸-乙醇酸), 碳酸钙, CaCO₃, 微球, 孔, PVA, 聚乙烯醇, poly(lactic-co-glycolic acid), calcium carbonate, microsphere, pore, polyvinyl alcohol, PVA

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
P, X	CN102772825A (华南理工大学) 14.11 月 2012 (14.11.2012) 权利要求 1-9	1-9
Y	CN1985995A(华南理工大学)27.6 月 2007(27.06.2007) 权利要求 1-8, 说明书第 1 段, 实施例 1-3	1-9
Y	Ki Woo Chun et al. Biodegradable PLGA Microcarriers for Injectable Of Chondrocytes: Effect of Surface Modification on Cell Attachment and Function . Biotechnol. Prog. 10 月 2004, 20 卷, 第 1797-1801 页, 材料和方法部分 材料和 PLGA 微球的制备	1-9
A	王瞰等, 可注射聚丙交酯多孔微载体制备及与骨髓基质干细胞共培养 研究. 组织工程与重建外科杂志.8 月 2006, 第 2 卷, 第 4 期, 189-192 页	1-9

☒ 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
23.1 月 2013(23.01.2013)

国际检索报告邮寄日期
14.3 月 2013 (14.03.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

授权官员

赵洁
电话号码: (86-10) **62084695**

C(续). 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	1.1 和 1.2 US2011/0312885A1(UNIV KAOHSIUNG MEDICAL) 22.12 月 2011 (22.12.2011) 全文	1-9

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/086491

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN102772825A	14.11.2012	无	
CN1985995A	27.06.2007	CN100558408C	11.11.2009
US2011/0312885A1	22.12.2011	US2008220070A	11.09.2008
		TW200836770A	16.09.2008
		TWI362947B	01.05.2012

续：第 2 页 A. 主题的分类：

A61L 27/46 (2006.01) i
A61L 27/18 (2006.01) i
A61L 27/02 (2006.01) i
A61L 27/50 (2006.01) i
A61L 27/56 (2006.01) i
B01J 13/04 (2006.01) i
C08J 9/26 (2006.01) n
C08J 3/12 (2006.01) n