

(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 12 月 22 日 (22.12.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/262012 A1

(51) 国际专利分类号:
C08J 3/24 (2006.01) *A61L 27/20* (2006.01)
C08J 3/075 (2006.01) *A61L 27/52* (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/103513

(22) 国际申请日: 2021 年 6 月 30 日 (30.06.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110662302.5 2021年6月15日 (15.06.2021) CN

(71) 申请人: 一种化学交联透明质酸水凝胶及其制备方法与应用 (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: 郑兆柱 (ZHENG, Zhaozhu); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000

(CN)。汪涛 (WANG, Tao); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。王
晓沁 (WANG, Xiaoqin); 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,

(54) Title: CHEMICALLY CROSS-LINKED HYALURONIC ACID HYDROGEL, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种化学交联透明质酸水凝胶及其制备方法与应用

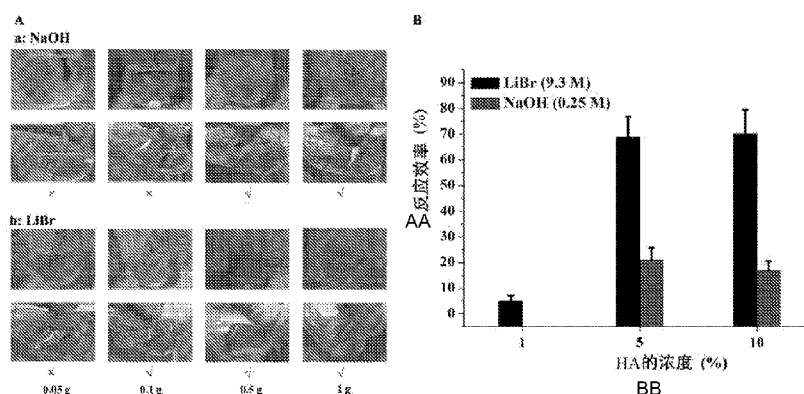


图 1

AA Reaction efficiency
BB HA concentration

(57) Abstract: A chemically cross-linked hyaluronic acid hydrogel, a preparation method therefor, and an application thereof. The hyaluronic acid hydrogel is obtained by cross-linking hyaluronic acid or a salt thereof in a lithium bromide solution by using a chemical cross-linking agent. Using lithium bromide cross-linking instead of a traditional alkaline reaction condition can reduce the amount of a cross-linking agent, speed up a cross-linking reaction, improve cross-linking efficiency, and improve gel conversion efficiency. Compared with traditional preparation methods, the prepared cross-linked hyaluronic acid gel product for injection has higher cross-linking efficiency and gel conversion efficiency, and the time for which the gel remains in the body is significantly prolonged.



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, 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: 一种化学交联透明质酸水凝胶及其制备方法与应用, 所述透明质酸水凝胶是由透明质酸或其盐在溴化锂溶液中, 通过化学交联剂交联得到。采用溴化锂交联替代传统碱性反应条件, 可以降低交联剂用量, 加快交联反应速度, 提高交联效率, 提高凝胶转换效率, 与传统制备方法相比, 所制备的注射用交联透明质酸凝胶产品具有更高的交联效率及凝胶转换效率, 明显延长凝胶体内的维持时间。

一种化学交联透明质酸水凝胶及其制备方法与应用

技术领域

本发明涉及一种化学交联透明质酸水凝胶及其制备方法与应用，属于材料技术领域。

背景技术

由于先天或后天的原因造成人体组织和器官的缺损、畸形等一系列问题，再加上医美行业的需求，研究者和医疗器械企业一直在探索一种安全、方便且可靠的填充物，用以整形和促进组织修复，在 20 世纪 40 年代起，由于材料科学的进一步发展，许多植入材料被用作组织填充剂应用于人体组织填充，在过去的三十年中，通过组织填充的手段治疗患者的方式使用频率越来越高，美国涉及软组织填充的手术数量从 2011 年 160 万例增加到 2015 年的 240 万例。组织填充是通过扩充体积来实现组织填充，近几十年来，多种高粘度液体或聚合物颗粒悬浮液组成的真皮填充剂被应用于皱纹和痤疮疤痕下填充。目前已上市组织填充剂主要以胶原和透明质酸为主。

透明质酸是一种高分子长链黏多糖，广泛分布于人体各部位，具有良好的亲水性、黏弹性、润滑性和生物相容性，并且已经在医学领域得到广泛的应用。天然透明质酸存在稳定性差、对透明质酸酶及自由基敏感、体内保留时间短，常用的方法是使用交联剂（二乙烯基砜（DVS）或者丁二醇二缩水甘油醚（BDDE））将其交联，通过交联度来调控其体内保留时间。

目前，已经报道的文献中，交联过程均是在碱性环境下，优选 pH 11-13。此方法交联效率低，反应回收率低（凝胶转化率），必然使得产品的注射频次增加、产品价格昂贵。因此，寻找一种高效交联水凝胶及其制备方法是解决目前组织填充剂领域材料需求和成本降低的关键。

为了解决上述问题，本发明提供了一种高效交联透明质酸、制备方法及其应用。基本构思是透明质酸是长链多糖在溴化锂溶液中具有更高的自由度，暴露更多的反应基团。化学交联反应在溴化锂溶液中反应可以明显提高反应均匀性、交联效率和产品回收率。

发明内容

为解决上述问题，本发明提供了一种化学交联透明质酸水凝胶及其制备方法。利用透明

质酸是长链多糖在溴化锂溶液中具有更高的自由度，暴露更多的反应基团，提高反应交联效率和产品回收率。

本发明的第一个目的是提供一种化学交联透明质酸水凝胶，所述的透明质酸水凝胶是由透明质酸或其盐在溴化锂溶液中，通过化学交联剂交联得到。

进一步地，所述的化学交联剂为二缩水甘油醚、二乙烯基砷、1,2,7,8-二环氧辛烷、1,3-二环氧丁烷和三偏磷酸钠中的一种或两种以上。

进一步地，所述的透明质酸的分子量为 400 k-3000 kDa。

进一步地，所述的透明质酸的分子量优选为 500 k-2500 kDa，进一步优选为 1000 k-2200 kDa。

本发明的第二个目的是提供所述的化学交联透明质酸水凝胶的制备方法，包括如下步骤：

S1、将透明质酸或其盐溶于溴化锂溶液，得到透明质酸溴化锂溶液，并将化学交联剂加入到透明质酸溴化锂溶液中，或预先加入到溴化锂溶液中；

S2、进行交联反应，得到所述的化学交联透明质酸水凝胶。

进一步地，在 S2 步骤中，还包括反应后去除溴化锂、未反应的化学交联剂和未反应的透明质酸的步骤。

进一步地，所述的透明质酸或其盐的质量分数为 1 mg/mL~300 mg/mL。

进一步地，所述的透明质酸或其盐的质量分数优选为 10 mg/mL~250 mg/mL，进一步优选为 20 mg/mL~200 mg/mL。

进一步地，所述的透明质酸或其盐与所述的化学交联剂的质量体积比为 1g: 0.2-1000 μ L。

进一步地，所述的透明质酸或其盐与所述的化学交联剂的质量体积比优选为 1g: 2-800 μ L，进一步优选为 1g: 5-500 μ L。

进一步地，所述的溴化锂浓度为 0.1-10 M。

进一步地，所述的溴化锂浓度优选为 1-10 M，进一步优选 2-9.8 M。

进一步地，所述的交联反应是在反应温度-80~80℃条件下反应 3 分钟~72 小时。

本发明的第三个目的是提供所述的化学交联透明质酸水凝胶的应用，所述的应用包括在作为软组织、硬组织或者腔体的填充或修复材料中的应用。

本发明的第四个目的是提供一种水凝胶组合物，包括由所述的化学交联透明质酸水凝胶。

进一步地，所述的化学交联透明质酸水凝胶中还包含保湿剂、生物活性剂、美容活性剂、

细胞附着剂、细胞、细胞外基质、药物中的一种或多种组合。

其中保湿剂包括：甘油、聚谷氨酸等。

其中生物活性剂包括：细胞生长因子、肽、拟肽、抗体、核酸和多糖等。

其中细胞包括：干细胞、成体细胞、成骨细胞、成软骨细胞、成脂肪细胞等。

其中美容活性剂包括：抗衰老剂、抗自由基剂、抗氧化剂、水合剂、美白剂、着色剂、防晒剂、肌肉松弛剂等。

本发明的有益效果是：

本发明采用溴化锂交联替代传统碱性反应条件，可以降低交联剂用量，加快交联反应速度，提高产品回收率（凝胶转化率），与传统制备方法相比，所制备的注射用交联透明质酸凝胶产品具有更高的交联效率及产品回收率（凝胶转化率），明显延长凝胶体内的维持时间。

附图说明：

图 1 为透明质酸在碱性体系中(0.25 M 氢氧化钠)和溴化锂体系中反应情况及反应效率。
A：透明质酸在氢氧化钠和溴化锂体系中反应情况；B：透明质酸在氢氧化钠和溴化锂体系中的反应效率。

图 2 为不同反应体系制备化学交联透明质酸修饰度。

图 3 为不同反应体系制备化学交联透明质酸体外降解情况。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步说明，以使本领域的技术人员可以更好地理解本发明并能予以实施，但所举实施例不作为对本发明的限定。

实施例 1：不通过反应体系制备交联透明质酸

为了验证本发明适用的范围及其反应条件，发明人对透明质酸或其盐分子量、反应质量分数、交联剂种类、交联剂添加量，反应温度和反应时间进行了测试。

透明质酸或其盐分子量：400kDa、500kDa、700kDa、900kDa、1000kDa、1300kDa、1400kDa、1500kDa、1600kDa、1800kDa、2000kDa、2100kDa、2200kDa、2400kDa、2500kDa、2700kDa、2800kDa、3000kDa。

反应质量分数：1 mg/mL、2 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、30 mg/mL、50 mg/mL、75 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、160 mg/mL、180 mg/mL、200 mg/mL、210 mg/mL、230 mg/mL、250 mg/mL、290 mg/mL、300 mg/mL

交联剂种类：二缩水甘油醚、二乙烯基砜、1,2,7,8-二环氧辛烷、1,3-二环

氧丁烷、三偏磷酸钠。

交联剂添加量： 1g: 0.2 μ L、1g: 0.40 μ L、1g: 0.7 μ L、1g: 1 μ L、1g: 4 μ L、1g: 7 μ L、1g: 8 μ L、1g: 10 μ L、1g: 30 μ L、1g: 60 μ L、1g: 80 μ L、1g: 100 μ L、1g: 300 μ L、1g: 600 μ L、1g: 900 μ L、1g: 1000 μ L

反应温度：-80、-20、4、25、37、45、60、80

反应时间：3 分钟、5 分钟、10 分钟、30 分钟、45 分钟、60 分钟、1 小时、3 小时、5 小时、8 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时。

对照组仅有反应体系为 0.25 M 氢氧化钠溶液。

实验发现本发明样品组在修饰度测试中均优于对照组。说明本发明采用溴化锂反应体系使交联效率得到显著的提高。

发明人列举了将 0.05 g、0.1 g、0.5 g 和 1 g 透明质酸（分子量 1400 KDa）分别溶于 10 mL 0.25 M NaOH 或者 9.3 M 溴化锂中，迅速向反应体系中加入 500 μ L 1,4-丁二醇二缩水甘油醚（BDDE），并搅拌均匀，置于 60℃烘箱反应 3 小时，观察反应体系中是否有块状凝胶形成，收集块状凝胶，水洗、冻干称重，计算交联效率。

$$\text{交联效率} = W_2/W_1 * 100\%$$

其中， W_2 为交联透明质酸， W_1 为交联前加入到反应体系中的透明质酸。从图一中可以看出透明质酸反应浓度为 0.5 mg/mL 时，两反应体系均没有成凝胶；反应浓度为 1 mg/mL 时，溴化锂体系成凝胶，回收率约 5%，而氢氧化钠体系没有成凝胶；反应浓度为 5 mg/mL 和 10 mg/mL 时两体系均成凝胶，但氢氧化钠体系回收率低于 20%，而溴化锂体系超过 60%。可见，在溴化锂体系中 BDDE 和透明质酸的反应效率远高于氢氧化钠体系。

研究发现：使用二缩水甘油醚、二乙烯基砜、1,2,7,8-二环氧辛烷、1,3-二环氧丁烷和三偏磷酸钠作为交联剂均能得到较为理想的玻尿酸水凝胶。

在透明质酸的分子量为 400 k-3000 kDa 范围内，均能得到较为理想的玻尿酸水凝胶。在 500 k-2500 kDa 范围内，玻尿酸水凝胶性能更加优异。在 1000 k-2200 kDa 范围内，玻尿酸水凝胶性能进一步优秀。

在透明质酸或其盐的质量分数为 1 mg/mL~300 mg/mL 范围内，均能得到较为理想的玻尿酸水凝胶。在 10 mg/mL~250 mg/mL 范围内，玻尿酸水凝胶性能更加优异。在 20 mg/mL~200 mg/mL 范围内，玻尿酸水凝胶性能进一步优秀。

在透明质酸或其盐与所述的化学交联剂的质量体积比为 1g: 0.2-1000 μ L 范围内，均能得到较为理想的玻尿酸水凝胶。在 1g: 2-800 μ L 范围内，玻尿酸水凝胶性能更加优异。在 1g: 5-500 μ L 范围内，玻尿酸水凝胶性能进一步优秀。

在溴化锂浓度为 0.1-10 M 范围内，均能得到较为理想的玻尿酸水凝胶。在 1-10 M 范围内，玻尿酸水凝胶性能更加优异。在 2-9.8 M 范围内，玻尿酸水凝胶性能进一步优秀。

在反应温度-80~80℃范围内，均能得到较为理想的玻尿酸水凝胶。

在反应时间 3 分钟~72 小时范围内，均能得到较为理想的玻尿酸水凝胶。

实施例 2：透明质酸修饰度测试

实施例 1 中 0.5 g 和 1 g 组，所得到的交联透明质酸凝胶上的 9 处位置的样品，每个样品 1 g 左右，测定 9 个样品修饰度，并计算 RSD 值。修饰度测试条件：称取 0.25g 纯化后的实施例一的样品于 5 mL 容量瓶中，用酶解液定容至 5 mL，42℃ 静置 2 h，灭活后静置备用。使用高效液相色谱测其修饰度，色谱柱：Superdex™ 75，进样量：20 μL，流速：0.5 mL/min，柱温：35℃，流动相：20 mmol/L，波长：232 nm。在其他实验条件均一致的情况下，修饰度越高，说明交联效率越高。9 个取样点的修饰度越接近，说明交联均匀性越高。通过图二结果可以看出，使用本发明方法所得到的交联透明质酸凝胶上的 9 个取样的修饰度几乎完全一致，而对比例中修饰度差异则比较大，说明该本发明方法使得交联均匀性得到有效保证。对比碱性条件下反应所得样品可以得出，本发明所得样品的修饰度远远高于对比组，说明本发明采用微波反应方法使交联效率得到显著的提高。

实施例 3：体外降解测试

取适量实施例一中 0.5 g 和 1 g 组，化学交联透明质酸凝胶（约含 HA 8 mg），置于西林瓶中，加入自制透明质酸凝胶酶（酶活 60 U/mL）4 mL，涡旋混匀。42℃ 水浴振摇，每 10 min 取样 50 μL 并适当稀释，在 232 nm 下测吸光度，直至吸光度不再变化，认为降解完全，记录完全降解所用时间。测试结果见图三。实施例制备得到的注射用交联透明质酸凝胶在体外降解的时间相对较长，而对比例所制备得到的注射用交联透明质酸凝胶在体外降解的时间相对较短，说明采用本发明所述的方法制备得到的注射用交联透明质酸凝胶具有优异的抗酶解性能，从而说明了所得到的注射用交联透明质酸凝胶交联效率高。

实施例 4：可注射凝胶组合物制备、生物安全性评价及动物皮下填充实验

将 10 g 大分子量透明质酸（分子量 1400 KDa）溶于 100 mL 9.3 M 溴化锂中，迅速向反应体系中加入 5 mL 1,4-丁二醇二缩水甘油醚（BDDE），并搅拌均匀，置于 60℃ 烘箱反应 3 小时，将凝胶切成约 1 cm³ 颗粒，加磷酸盐缓冲液使凝胶块溶胀、透析、除去未反应的交联剂和溴化锂，控制透明质酸浓度为 1.5%，凝胶 pH 值为 6.0-8.0，过 120 目不锈钢筛网，得到

交联透明质酸钠凝胶。以 0.25 M 氢氧化钠反应体系做对照。

取小分子量透明质酸（分子量 80 KDa）1.0g，加入到 100 mL 0.5% 的甘油水（也可选用 0.9% 生理盐水、磷酸盐、氨基酸等等渗体系）溶液中，搅拌至溶解，经 5 μm 滤芯过滤，得到 pH 为 6.0-8.0 的非交联透明质酸钠凝胶。将透明质酸钠凝胶和非交联透明质酸钠凝胶以质量比为 1:10 混合，混合均匀后，在 100°C 下进行热处理 60 分钟，得到可注射透明质酸盐凝胶体系。并进行如下测试：

1、推挤力，按照 YY/T 0962-2014 整形手术用交联透明质酸钠凝胶中附录 B 测试方法进行检测。得本发明所制备的透明质酸组合物推挤力为 5-30 N。

2、渗透压，按照《中华人民共和国药典》（2015 版）第四部 0632 渗透压摩尔浓度测定法中的冰点下降法进行测试。所述可注射凝胶体系的粒径为 250-350 mOsmol。

3、粒径，按照《中华人民共和国药典》（2015 版）第四部 0982 粒度和粒度分布测定法中光色散射法中的显色法测定。所述可注射凝胶体系的粒径为 10-300 μm 。

4、旋转粘度，按照《中华人民共和国药典》（2015 版）第四部 0633 粘度测定法第三法旋转粘度计测定法测定。所述可注射凝胶体系的运动粘度为 10-80 mm^2/s 。

5、pH 值，按照《中华人民共和国药典》（2015 版）第四部 0631 pH 值测定法进行测试。所述可注射凝胶体系的 pH 值为 6.0-8.0。

6、重金属，按照《中华人民共和国药典》（2015 版）第四部 0821 金属检测法中第二法进行试压。所述可注射凝胶体系的重金属残留 $\leq 10 \mu\text{g/g}$ 。

7、溶血实验，按照 GB/T16886.4-2003 规定的方法进行试验。所述可注射凝胶体系的 $\leq 5\%$ 。

8、细胞毒性实验，按照 GB/T16886.5-2008 规定的方法进行试验。所述可注射凝胶体系的 $\leq \text{I}$ 级。

9、皮肤致敏实验，按照 GB/T16886.10-2005 规定的方法进行试验。所述可注射凝胶体系的 $\leq \text{I}$ 级。

10、亚慢性毒性实验，按照 GB/T16886.11-2011 规定的方法进行试验。所述可注射凝胶体系无亚慢性毒性。

11、皮下植入实验。选 250 g 左右健康大鼠 30 只，背部左侧注射本发明样品组，右侧注射对照组，注射量 1 mL。跟踪观察受试打住一周、两周、一个月、三个月、六个月效果。实验结果发现三个月有效数量样品组 30 只、对照组 28 只；六个月有效数量样品组 28 只、对照组 15 只。说明本发明方法制备的注射用交联透明质酸凝胶的安全性与传统交联方法均能满足注射美容填充手术的需求，而长期有效性结果显示，本发明方法制备的注射用交联透

明质酸凝胶在体内的维持时间远远高于传统交联方式制备的产品，是一种非常理想的组织填充剂。

以上所述实施例仅是为充分说明本发明而所举的较佳的实施例，本发明的保护范围不限于此。本技术领域的技术人员在本发明基础上所作的等同替代或变换，均在本发明的保护范围之内。本发明的保护范围以权利要求书为准。

权 利 要 求 书

1、一种化学交联透明质酸水凝胶，其特征在于，所述的透明质酸水凝胶是由透明质酸或其盐在溴化锂溶液中，通过化学交联剂交联得到。

2、根据权利要求 1 所述的化学交联透明质酸水凝胶，其特征在于，所述的化学交联剂为二缩水甘油醚、二乙烯基砒、1,2,7,8-二环氧辛烷、1,3-二环氧丁烷和三偏磷酸钠中的一种或两种以上。

3、根据权利要求 1 所述的化学交联透明质酸水凝胶，其特征在于，所述的透明质酸的分子量为 400 k-3000 kDa。

4、一种化学交联透明质酸水凝胶的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

10 S1、将透明质酸或其盐溶于溴化锂溶液，得到透明质酸溴化锂溶液，并将化学交联剂加入到透明质酸溴化锂溶液中，或预先加入到溴化锂溶液中；

S2、进行交联反应，得到所述的化学交联透明质酸水凝胶。

5、根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述的透明质酸或其盐的质量分数为 1 mg/mL~300 mg/mL。

15 6、根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述的透明质酸或其盐与所述的化学交联剂的质量体积比为 1g: 0.2-1000 μ L。

7、根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述的溴化锂浓度为 0.1-10 M。

8、根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述的交联反应是在反应温度-80~80℃条件下反应 3 分钟~72 小时。

20 9、权利要求 1~3 任一项所述的化学交联透明质酸水凝胶的应用，其特征在于，所述的应用包括在作为软组织、硬组织或者腔体的填充或修复材料中的应用。

10、一种水凝胶组合物，其特征在于，包括由权利要求 1~3 任一项所述的化学交联透明质酸水凝胶。

25 11、根据权利要求 10 所述的水凝胶组合物，其特征在于，所述的化学交联透明质酸水凝胶中还包含保湿剂、生物活性剂、美容活性剂、细胞附着剂、细胞、细胞外基质、药物中的一种或多种组合。

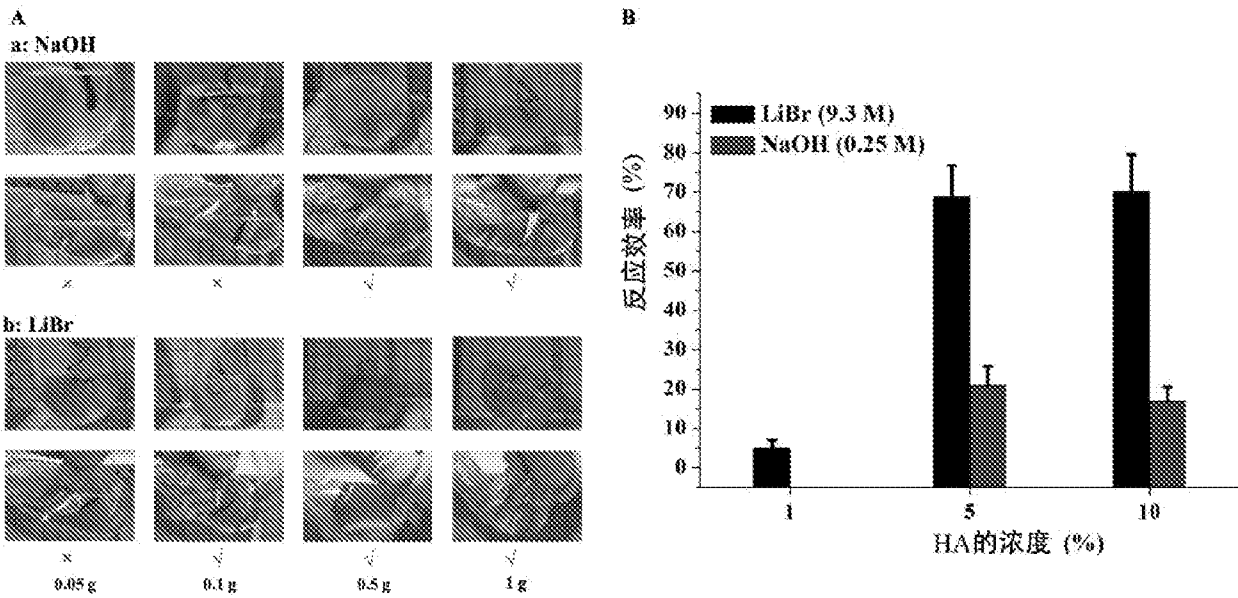


图 1

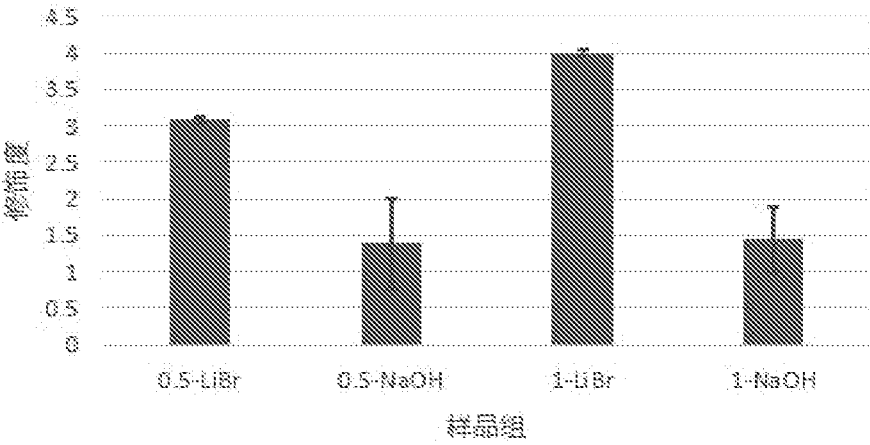


图 2

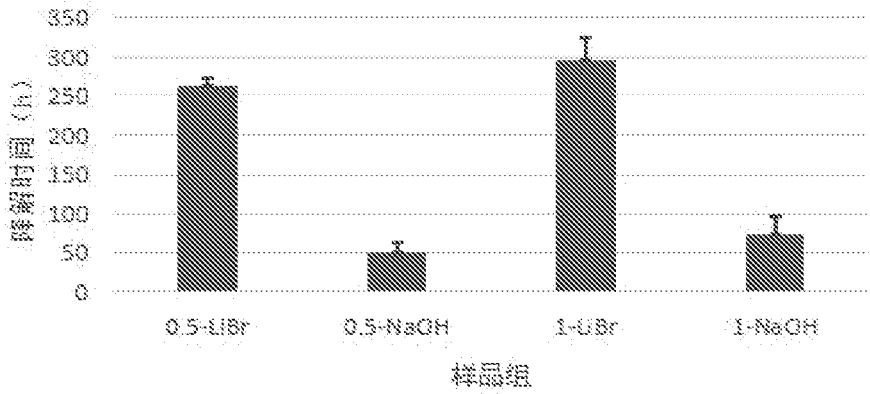


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/103513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08J 3/24(2006.01)i; C08J 3/075(2006.01)i; C08L 5/08(2006.01)i; A61L 27/20(2006.01)i; A61L 27/52(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)

C08J3/-,C08J3/-,C08L5/-,A61L27/-,A61L27/-

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)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge: 透明质酸, 溴化锂, 氯化钠, 氯化钾, 氯化锂, 溴化钾, 溴化钠, Hyaluronic acid, lithium bromide, LiBr, NaBr, NaCl, KCl, LiCl, KBr

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 105473623 A (GALDERMA S.A.) 06 April 2016 (2016-04-06) description, paragraphs 21-29, 35, 41-46, 119, 130, and 157, and embodiment 1	1-11
Y	WO 2014039607 A1 (ALLERGAN, INC.) 13 March 2014 (2014-03-13) description, paragraphs 10 and 56	1-11
Y	CN 1590444 A (WANG JIE et al.) 09 March 2005 (2005-03-09) claims 1-8	1-11
A	CN 102836465 A (ZHEJIANG XINGYUE BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 26 December 2012 (2012-12-26) entire document	1-11
A	CN 106397795 A (SHAANXI BIO REGENERATION MEDICINE CO., LTD.) 15 February 2017 (2017-02-15) entire document	1-11



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

04 March 2022

Date of mailing of the international search report

15 March 2022

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/103513

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105473623	A	06 April 2016	CA	2916330	A1	31 December 2014
				RU	2016101736	A	02 August 2017
				RU	2016101736	A3	20 March 2018
				RU	2689559	C2	28 May 2019
				MX	2015017525	A	30 June 2016
				MX	368941	B	22 October 2019
				AU	2014301493	A1	11 February 2016
				AU	2014301493	B2	29 November 2018
				JP	2016523303	A	08 August 2016
				JP	6479783	B2	06 March 2019
				US	2019062461	A1	28 February 2019
				HK	1224315	A1	18 August 2017
				CN	110003360	A	12 July 2019
				BR	112015031457	A2	25 July 2017
				KR	20160025026	A	07 March 2016
				WO	2014206701	A1	31 December 2014
				US	2016376382	A1	29 December 2016
				US	10077320	B2	18 September 2018
WO	2014039607	A1	13 March 2014	JP	2015529268	A	05 October 2015
				JP	6389820	B2	12 September 2018
				EP	2892575	A1	15 July 2015
				EP	2892575	B1	08 July 2020
				HK	1212262	A1	10 June 2016
				EP	3750568	A1	16 December 2020
				CA	2884003	A1	13 March 2014
CN	1590444	A	09 March 2005	CN	1259363	C	14 June 2006
CN	102836465	A	26 December 2012	CN	102836465	B	04 June 2014
CN	106397795	A	15 February 2017	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/103513

A. 主题的分类

C08J 3/24(2006.01)i; C08J 3/075(2006.01)i; C08L 5/08(2006.01)i; A61L 27/20(2006.01)i; A61L 27/52(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)

C08J3/-, C08J3/-, C08L5/-, A61L27/-, A61L27/-

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))

CNPAT, CNKI, WPI, EPDOC, ISI Web of Knowledge: 透明质酸, 溴化锂, 氯化钠, 氯化钾, 氯化锂, 溴化钾, 溴化钠, Hyaluronic acid, lithium bromide, LiBr, NaBr, NaCl, KCl, LiCl, KBr

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
Y	CN 105473623 A (盖尔德玛公司) 2016年4月6日 (2016 - 04 - 06) 说明书第21-29, 35, 41-46, 119, 130, 157段, 实施例1	1-11
Y	WO 2014039607 A1 (ALLERGAN INC) 2014年3月13日 (2014 - 03 - 13) 说明书第10, 56段	1-11
Y	CN 1590444 A (王捷等) 2005年3月9日 (2005 - 03 - 09) 权利要求1-8	1-11
A	CN 102836465 A (浙江星月生物科技股份有限公司) 2012年12月26日 (2012 - 12 - 26) 全文	1-11
A	CN 106397795 A (陕西佰傲再生医学有限公司) 2017年2月15日 (2017 - 02 - 15) 全文	1-11

☐ 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

2022年3月4日

国际检索报告邮寄日期

2022年3月15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

授权官员

李蔚慰

电话号码 86-(10)-53962291

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/103513

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	105473623	A	2016年4月6日	CA	2916330	A1	2014年12月31日
				RU	2016101736	A	2017年8月2日
				RU	2016101736	A3	2018年3月20日
				RU	2689559	C2	2019年5月28日
				MX	2015017525	A	2016年6月30日
				MX	368941	B	2019年10月22日
				AU	2014301493	A1	2016年2月11日
				AU	2014301493	B2	2018年11月29日
				JP	2016523303	A	2016年8月8日
				JP	6479783	B2	2019年3月6日
				US	2019062461	A1	2019年2月28日
				HK	1224315	A1	2017年8月18日
				CN	110003360	A	2019年7月12日
				BR	112015031457	A2	2017年7月25日
				KR	20160025026	A	2016年3月7日
				WO	2014206701	A1	2014年12月31日
				US	2016376382	A1	2016年12月29日
				US	10077320	B2	2018年9月18日
WO	2014039607	A1	2014年3月13日	JP	2015529268	A	2015年10月5日
				JP	6389820	B2	2018年9月12日
				EP	2892575	A1	2015年7月15日
				EP	2892575	B1	2020年7月8日
				HK	1212262	A1	2016年6月10日
				EP	3750568	A1	2020年12月16日
				CA	2884003	A1	2014年3月13日
CN	1590444	A	2005年3月9日	CN	1259363	C	2006年6月14日
CN	102836465	A	2012年12月26日	CN	102836465	B	2014年6月4日
CN	106397795	A	2017年2月15日	无			