(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2 月1 日 (01.02.2007)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2007/012281 A1

(51) 国际专利分类号:
A61F 2/08 (2006.01) A61L 27/38 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2006/001879

(22) 国际申请日: 2006 年7 月27 日 (27.07.2006)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200510036174.4
2005 年7 月29 日 (29.07.2005) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 广东冠昊生物科技有限公司(SUMMIT (GD) BIOTECH CO., LTD) [CN/CN]; 中国广东省广州市科学城国际企业孵化器二期D区408室, Guangdong 510663 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 徐国风(XU, Guofeng) [CN/CN]; 中国广东省广州市石牌暨南大学羊城苑31栋501房, Guangdong 510630 (GU)。

(74) 代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司 (ADCANCE CHINA I.P. LAW OFFICE); 中国广东省广州市东山区先烈中路69号东山广场918－920室曾旻辉, Guangdong 510095 (CN)。

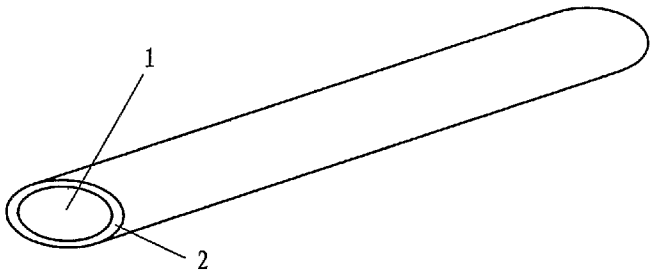
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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。

(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,

[见续页]

(54) Title: BIOLOGICAL ARTIFICIAL LIGAMENT AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 生物型人工韧带及其制备方法



(57) Abstract: A biological artificial ligament for reconstructing ligaments of patients with broken ligaments is composed of a substrate (1) made of animal ligaments or tendons, and an active coating (2) coupling on the surface of the substrate (1). The animal ligaments or tendons are immobilized by crosslinking through an immobilizing agent and processed to remove antigens. The active coating (2) contains active components, such as polypeptide or osamine polysaccharid. The preparation method of the biological artificial ligament comprises steps of collecting fresh tendons or ligaments from animals to use as the substrate (1), performing preprocessing, fat and antigens removing, and immobilizing to the substrate (1).

(57) 摘要:

一种用于为韧带断裂患者重建韧带的生物型人工韧带由经固定剂交联固定和去抗原处理过的动物韧带或肌腱所形成的基材（1），以及偶合在基材（1）表面上的含有多肽或糖胺聚糖类活性组分的活性表面层（2）组成。该人工韧带的制备方法包括以下步骤：收集新鲜动物的肌腱或韧带为基材（1），对基材（1）进行预处理、脱脂、去除抗原和固定。

WO 2007/012281 A1

SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, 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)。

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”。

生物型人工韧带及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种人工韧带及其制备方法，它是一种用于为韧带断裂患者重建韧带的装置，属植入人体的医疗器械。

背景技术

韧带断裂是常见的运动损伤之一，尤其位于膝关节的前交叉韧带，在运动中发生断裂的发生率很高，后果也较严重，如果不及时治疗或治疗不当，会进一步引起关节内软骨磨损等结构性损伤，关节功能变坏，甚至残废。早期，外科大夫试图用缝接的方法治疗，但由于韧带的接合愈合能力较差，所有的尝试几乎都失败，已被放弃。于是，学者们把希望寄托在用替代移植体来重建韧带的方法上。被研究过的替代移植体有三类：一是取自体功能不太重要的肌腱或韧带植入。此方法的最大缺点是增加自身创伤，常留有后遗症，有时甚至得不偿失。如取髌腱（通常是把连接的骨一起取出，即骨一髌腱一骨形式）作替代植入时易发生膝前疼痛、髌腱痉挛、髌腱炎等后遗症，而且处理不好时还不一定百分百成活；二是用同种异体（即新鲜尸体）的肌腱或韧带作替代植入体，此方法存在两大缺点：(1)是来源困难，愿意捐出遗体的人甚少，(2)是配套处理技术落后，取得样品后只是简单的置于低温冰箱保存及浸入一般消毒液中简单消毒处理，便用于移植，很难有效去除抗原和

杀灭可能存在于供体中的病菌和病毒，无法避免植入后的排斥反应及可能传染疾病的危险；三是用人工韧带作替代植入体，通常使用合成高聚物，如聚酯、聚四氟乙烯、尼龙等制成的长条状或编织带，这类替代体植入后的短期效果都不错，但这类高聚物无论组成和结构都与人体不同，始终存在因慢性排异反应而引起无菌炎症的危险，更重要的是高聚物固有的蠕变性，使它在起韧带作用一定时间后被不可逆拉长，而失去韧带的牵引功能。近年来有用牛肌腱制造人工肌腱和韧带的尝试，但只是简单的低温（-80℃）冷冻、脱脂及戊二醛固定处理后便使用。由于戊二醛是靠形成缩醛来交联固定蛋白质的，缩醛的稳定性不高，一方面固定产物的耐降解性欠佳，易因降解而失去应有的力学强度，另一方面在降解时会缓慢释放出戊二醛而有醛类的残留毒性，再加上不作专门的除抗原处理，未能有效的去除其抗原性，植入人体后会因慢性排异反应而失败，致使这些研究至今未能获得实质性的突破。

发明内容

本发明的目的是提供一种使用安全可靠、具有较高的生物相容性、稳定性及耐降解性好的可加速机体进行再生性修复的生物型人工韧带及其制备方法。

本发明的技术解决方案是：生物型人工韧带，由经固定剂交联固定和去抗原处理过的动物韧带或肌腱所形成的基材。

作为一种优化方案，在基材表面上设有活性表面层，该活性表面层内含

有可粘附生长因子的特定多肽或糖胺聚糖类活性组分。

动物韧带或肌腱组织易被微生物降解或分解，需用固定剂使之交联固定，传统上使用戊二醛作固定剂，有残留毒性，我们选用非醛类固定剂，如环氧化物、二酰二胺、二异氰酸酯或碳化二亚胺，就没有这一缺点，以环氧化物为例，当应用环氧化物来代替醛类作固定试剂时，由于环氧化物是靠开环反应来交联蛋白质分子的，开环后不能再轻易形成环氧化物，其降解产物是可被机体代谢的二元醇或多元醇，无醛类的残留毒性，处理后的动物韧带的稳定性也比原有用醛类固定的高；根据现代免疫学理论，动物组织的抗原性主要是由蛋白质中某些特殊位置的活性基团及特异构象引起的，这些活性基团主要有-OH，$-NH_2$，-SH 等，而特异构象则主要是由于蛋白质分子螺旋链的某些特殊氢键引起，在处理动物韧带时，用一种或多种易与这些基团起反应的小分子活泼试剂（如酸酐、酰氯、酰胺、环氧化物等）与这些基团结合，将其封闭起来，从而有效的去除其抗原，同时，还应用强氢键试剂（如胍类化合物），置换引起特异构象的氢键，改变其构象，从而有效的消除其抗原性。动物韧带经环氧化物等非醛类固定剂交联固定后，其组织不易降解或分解，只有在新生组织分泌纤溶酶、激肽释放酶协同作用下，才被胶原酶蚕蚀降解，保证新生韧带组织有足够时间生长及形成，且无残留毒性，再通过封闭蛋白质中的活性基团和改变其构象，有效的去除其免疫抗原性，所形成的基材不存在慢性免疫排异反应，生物相容性好。再通过表面修饰在其表面引

入特定多肽或其他糖胺聚糖等活性组分，提高其组织相容性。这类特定多肽或糖胺聚糖对生长因子有广谱粘附和富集作用或激发未分化细胞定向分化，从而促进机体韧带的再生和修复。

本发明的生物型人工韧带的制备方法包括以下步骤：

(1)、选料：收集新鲜动物的肌腱或韧带；

(2)、预处理：使用广谱高效低毒灭菌剂进行初步灭菌后，修剪去除多余杂质及不规整部分；

(3)、脱脂：使用有机溶剂抽提基材中的脂肪；

(4)、去除抗原：使用活泼试剂封闭基材蛋白质中的特异活性基团-OH或-NH_2或-SH，并用强氢键试剂置换基材蛋白质分子螺旋链中的特殊氢键，改变特异构象；

(5)、固定：使用固定剂交联固定基材中的蛋白质分子。

作为一种优化方案，在基材的表面上通过偶联剂偶联可粘附生长因子的特定多肽或糖胺聚糖活性组分形成活性表面层。

生物型人工韧带的制备方法中所述的广谱灭菌剂可选用新洁尔灭、叠氮钠、洗必泰等。

生物型人工韧带的制备方法中所述的有机溶剂可选用氯仿、乙酸乙酯、无水酒精或它们的共混物。

生物型人工韧带的制备方法中所述的活泼试剂可以是小分子有机酸酐、

酰氯、酰按、单环氧化物等，强氢键试剂为胍类化合物。

生物型人工韧带的制备方法中所述的固定剂为易于蛋白质分子发生交联的非醛类试剂如环氧化物、二酰二胺、二异氰酸酯或碳化二亚胺试剂中的一种或两种，这里的环氧化物可以是单环氧化物 $R-CH(O)CH_2$，也可以是双环氧化物 $CH_2(O)CH-(CH_2)_n-CH(O)CH_2$，这里 $R=C_nH_{2n+1}$—，n=0-10，还可以是低聚环氧化物如聚环氧丙烷。

生物型人工韧带的制备方法中所述的特定多肽之一是由 16 个赖氨酸（K16）、甘氨酸（G）、精氨酸（R）、天冬氨酸（D）、丝氨酸（S）、脯氨酸（P）及半胱氨酸（C）缩聚而成的多肽，所述的糖胺聚糖是透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素或硫酸角质素。

生物型人工韧带的制备方法中偶联特定多肽或糖胺聚糖活性组分所用的偶联剂有二酰二胺、二酸酐、双环氧化物或其它能与$-NH_2$，-OH，-COOH 等起缩合反应的双官能团试剂。

本发明的优点是：1、生物相容性好，无免疫排异反应，其组成与人体韧带相近，其降解产物可被新生韧带组织吸收利用；2、稳定性高，一般条件下不轻易降解，只有在新生组织分泌激肽释放酶协同纤溶酶的作用下，才被动降解，使降解与新组织生长近似同步；3、力学强度高，力学强度可完全满足韧带的力学要求；4、经表面活性修饰后，偶联有特定多肽或糖胺聚糖等活性组分，具有富集生长因子、激发未分化细胞定向分化，促进韧带再

生的能力，是韧带修复的良好支架和载体，其性能显著优于合成材料的人工韧带。

附图说明

附图 1 为本发明实施例结构式意图；

附图 2 为本发明实施例垂直剖视图；

1、 基材，2、活性表面层。

具体实施方式

实施例：如附图 1 和 2 所示，生物型人工韧带，由经环氧化物交联固定和去抗原处理过的动物韧带或肌腱所形成的基材 1，以及基材 1 表面上偶联有可粘附生长因子的特定多肽或糖胺聚糖类活性组分所形成的活性表面层 2 组成，这里的特定多肽之一是由 16 个赖氨酸（K16）、甘氨酸（G）、精氨酸（R）、天冬氨酸（D）、丝氨酸（S）、脯氨酸（P）及半胱氨酸（C）缩聚而成的，所述的糖胺聚糖是透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素或硫酸角质素。

生物型人工韧带的制备方法，是以天然的动物韧带或肌腱为基材，包括以下步骤：

(1)、选料：由专人从规范化管理的屠宰场中收集新鲜动物的肌腱或韧带，尽量避免接触污染物；

(2)、预处理：使用如新洁尔灭、叠氮钠、洗必泰等广谱高效消毒剂进

行初步灭菌及修剪去除多余杂质及不规整部分；

(3)、脱脂：使用有机溶剂如氯仿、丙酮、乙酸乙酯、乙醚、无水酒精或它们的共混物抽提基材 1 中的脂肪；

(4)、去除抗原：使用活泼试剂如小分子有机酸酐、酰氯、酰按、单环氧化物等封闭基材蛋白质中的特异活性基团-OH，$-NH_2$，-SH 等，并用强氢键试剂如胍类化合物置换基材蛋白质分子螺旋链中的特殊氢键；

(5)、固定：使用双环氧化物$\underset{\diagdown O \diagup}{CH_2-CH}-(CH_2)_n-\underset{\diagdown O \diagup}{CH-CH_2}$作固定剂，交联固定基材 1 中的蛋白质分子，这里的 n=0-10。

(6)、表面修饰：在基材 1 的表面通过偶联剂二酰二胺或二酸酐或双环氧化物或其它能与$-NH_2$，-OH，-COOH 等引起缩合反应的双官能团试剂将特定多肽或糖胺聚糖类活性组分偶联到基材 1 的表面，形成活性表面层 2。

权利要求

1、 一种生物型人工韧带的制备方法，它包括以下步骤：

①、选料：收集新鲜动物的肌腱或韧带为基材（1）；

②、预处理：使用广谱高效低毒灭菌剂对基材（1）进行初步灭菌后修剪去除多余杂质及不规整部分；

③、脱脂：使用有机溶剂抽提基材（1）中的脂肪；

④、去除抗原：使用活泼试剂封闭基材（1）蛋白质中的-OH 或-NH_2或-SH 活性基团，并用强氢键试剂置换基材（1）蛋白质分子螺旋链中的特殊氢键；

⑤、固定：使用固定剂交联固定基材（1）中的蛋白质分子。

2、 根据权利要求 1 所述的生物型人工韧带的制备方法，其特征在于：在所述基材（1）的表面上通过偶联剂偶联可粘附生长因子的特定多肽或糖胺聚糖类活性组分形成活性表面层（2）。

3、 根据权利要求 2 所述的生物型人工韧带的制备方法，其特征在于：所述的特定多肽之一是由 16 个赖氨酸（K16）、甘氨酸（G）、精氨酸（R）、天冬氨酸（D）、丝氨酸（S）、脯氨酸（P）及半胱氨酸（C）缩聚而成的，所述的糖胺聚糖是透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素或硫酸角质素。

4、 根据权利要求 1 所述的生物型人工韧带的制备方法，其特征在于：所述

的活泼试剂可以是小分子有机酸酐、酰氯、酰胺、单环氧化物等，强氢键试剂为胍类化合物。

5、 根据权利要求 1 所述的生物型人工韧带的制备方法，其特征在于：所述的固定剂为易与蛋白质分子发生交联反应的环氧化物、二酰二胺、二异氰酸酯或碳化二亚胺试剂。

6、 根据权利要求 2 所述的生物型人工韧带的制备方法，其特征在于：所用的偶联剂可用二酰二胺或二酸酐或双环氧化物或其它能与$-NH_2$、-OH 或-COOH 起缩合反应的双官能团试剂。

7、 根据权利要求 5 所述的生物型人工韧带的制备方法，其特征在于：用作固定剂的环氧化物可以是单环氧化物 $R-\underset{\diagdown O \diagup}{CH}-CH_2$，也可以是双环氧化物 $\underset{\diagdown O \diagup}{CH_2}-CH-(CH_2)_n-\underset{\diagdown O \diagup}{CH}-CH_2$，这里 $R=C_nH_{2n+1}$—，n=0-10，还可以是低聚环氧化物如聚环氧丙烷。

8、 根据权利要求 1 所述的生物型人工韧带的制备方法，其特征在于：所使用的广谱灭菌剂可选用新洁尔灭、叠氮钠或洗必泰等。

9、 根据权利要求 1 所述的生物型人工韧带的制备方法，其特征在于：所述的有机溶剂可选用氯仿、丙酮、乙酸乙酯、乙醚、无水酒精或它们的共混物。

10、 一种使用权利要求 1 所述制备方法得到的生物型人工韧带，其特征在于：它由经固定剂交联固定和去抗原处理过的动物韧带或肌腱所形成的

基材（1）。

11、根据权利要求 10 所述的生物型人工韧带，其特征在于：在所述基材（1）表面上设有活性表面层（2），该活性表面层（2）内含有可粘附生长因子的特定多肽或糖胺聚糖类活性组分。

12、根据权利要求 11 所述的生物型人工韧带，其特征在于：所述的特定多肽之一是由 16 个赖氨酸（K16）、甘氨酸（G）、精氨酸（R）、天冬氨酸（D）、丝氨酸（S）、脯氨酸（P）及半胱氨酸（C）缩聚而成的，所述的糖胺聚糖是透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素或硫酸角质素。

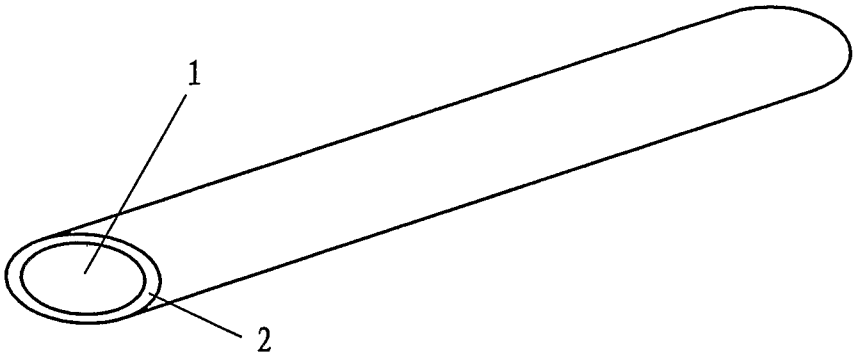


图1

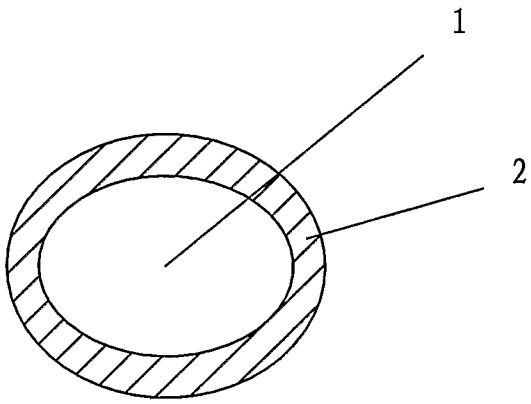


图2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2006/001879

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] A61F2 A61L27

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

Chinese Documents (1985~)

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

CNPAT, WPI, EPODOC, PAJ, ligament, tendon

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US5902338A (CrossCart, Inc.), 11.May.1999 (11.05.1999), column 2, line 49 to column 4, line 58 in the specification.	1-12
Y	CN1445003A (HUAXI HOSPITAL SICHUAN UNIV), 01.Oct.2003 (01.10.2003), page 2, line 12 to page 7, line 9 in the specification.	1-12
A	US5984858A (Crosscart, Inc.), 16.Nov.1999 (16.11.1999), the whole document.	1-12
A	US5078744A (Bio-Products, Inc.), 07.Jan.1992 (07.01.1992), the whole document.	1-12
A	US4597766A (American Hospital Supply Corporation), 01.Jul.1986 (01.07.1986), the whole document.	1-12
A	US5067962A (Baxter International Inc.), 26.Nov.1991 (26.11.1991), the whole document.	1-12

☐ 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	Date of mailing of the international search report
12.Sep. 2006 (12.09.2006)	02 NOV 2006 (02.11.2006)
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 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer ZHOU, Dongli Telephone No. 86-10-62085817

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2006/001879

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61F2/08 (2006.01) i
A61L27/38 (2006.01) i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2006/001879

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US5902338A	11.05.1999	US6063120 A	16.05.2000
		US6110206 A	29.08.2000
		US6210440 B	03.04.2001
		US2001051828 A	13.12.2001
		US6402783 B	11.06.2002
		US2002087211 A	04.07.2002
		US2004081954 A	29.04.2004
CN1445003A	01.10.2003	None	
US5984858A	16.11.1999	US2004243250 A	02.12.2004
		WO9944533 A	10.09.1999
		AU7600498 A	20.09.1999
		US6046379 A	04.04.2000
		US6049025 A	11.04.2000
		US6110206 A	29.08.2000
		EP1059891 A	20.12.2000
		US6210440 B	03.04.2001
		JP2002505144T	19.02.2002
		US6402783 B	11.06.2002
		US2002087211 A	04.07.2002
		AU759086 B	03.04.2003
		US2004081954 A	29.04.2004
		US6758865 B	06.07.2004
US5078744A	07.01.1992	EP0306018 A	08.03.1989
US4597766A	01.07.1986	WO8602542 A	09.05.1986
		AU5017685 A	15.05.1986
		EP0198884 A	29.10.1986
		NO8602564 A	29.09.1986
		JP62500568T	12.03.1987
US5067962A	26.11.1991	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2006/001879

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]　　A61F2　　A61L27

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（1985—）

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）)

EPODOC,WPI,PAJ,CNPAT

韧带，腱, ligament, tendon

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	US5902338A (CrossCart, Inc.)，11.5 月 1999 (11.05.1999)，说明书第 2 栏第 49 行至第 4 栏第 58 行。	1-12
Y	CN1445003A（四川大学华西医院），01.10 月 2003（01.10.2003），说明书第 2 页第 12 行至第 7 页第 9 行。	1-12
A	US5984858A (Crosscart, Inc.)，16.11 月 1999 (16.11.1999)，全文。	1-12
A	US5078744A (Bio-Products, Inc.)，07.1 月 1992（07.01.1992），全文。	1-12
A	US4597766A (American Hospital Supply Corporation), 01.7 月 1986(01.07.1986), 全文。	1-12
A	US5067962A (Baxter International Inc.), 26.11 月 1991 (26.11.1991), 全文。	1-12

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
12.9 月 2006 (12.09.2006)	
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 11 月 2006 (02.11.2006) 周东莉 电话号码：(86-10) 62085817

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2006/001879

主题的分类

A61F2/08 (2006.01) i
A61L27/38 (2006.01) i

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2006/001879

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US5902338A	11.05.1999	US6063120 A	16.05.2000
		US6110206 A	29.08.2000
		US6210440 B	03.04.2001
		US2001051828 A	13.12.2001
		US6402783 B	11.06.2002
		US2002087211 A	04.07.2002
		US2004081954 A	29.04.2004
CN1445003A	01.10.2003	无	
US5984858A	16.11.1999	US2004243250 A	02.12.2004
		WO9944533 A	10.09.1999
		AU7600498 A	20.09.1999
		US6046379 A	04.04.2000
		US6049025 A	11.04.2000
		US6110206 A	29.08.2000
		EP1059891 A	20.12.2000
		US6210440 B	03.04.2001
		JP2002505144T	19.02.2002
		US6402783 B	11.06.2002
		US2002087211 A	04.07.2002
		AU759086 B	03.04.2003
		US2004081954 A	29.04.2004
		US6758865 B	06.07.2004
US5078744A	07.01.1992	EP0306018 A	08.03.1989
US4597766A	01.07.1986	WO8602542 A	09.05.1986
		AU5017685 A	15.05.1986
		EP0198884 A	29.10.1986
		NO8602564 A	29.09.1986
		JP62500568T	12.03.1987
US5067962A	26.11.1991	无	