

## (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  
2012 年 9 月 20 日 (20.09.2012)



(10) 国际公布号  
**WO 2012/122807 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
*C08G 63/87* (2006.01) *A61K 47/34* (2006.01)  
*C08G 63/06* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/081723
- (22) 国际申请日: 2011 年 11 月 3 日 (03.11.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201110059090.8 2011 年 3 月 14 日 (14.03.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **南京大学 (NANJING UNIVERSITY)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区汉口路 22 号, Jiangsu 210093 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): **李弘 (LI, Hong)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区汉口路 22 号, Jiangsu 210093 (CN)。 **张全兴 (ZHANG, Quanxing)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区汉口路 22 号, Jiangsu 210093 (CN)。 **江伟 (JIANG, Wei)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区汉口路 22 号, Jiangsu 210093 (CN)。 **黄伟 (HUANG, Wei)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区汉口路 22 号, Jiangsu 210093 (CN)。 **潘丙才 (PAN, Bingcai)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区汉口路 22 号, Jiangsu 210093 (CN)。
- (74) 代理人: **南京苏高专利商标事务所 (普通合伙) (NANJING SUGAO PATENT AND TRADEMARK)**

**FIRM (ORDINARY PARTNERSHIP)**; 中国江苏省南京市白下区中山东路 198 号龙台国际大厦 1912 室, Jiangsu 210005 (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, 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, 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, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

### 根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

### 本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PROCESS FOR SYNTHESIZING MEDICAL BIODEGRADABLE POLYLACTIC ACID BY CREATININE CATALYSED LACTIC ACID CONDENSATION

(54) 发明名称: 肌酐催化乳酸缩聚合成医用生物降解性聚乳酸的工艺方法

(57) Abstract: A process for synthesizing medical biodegradable polylactic acid by creatinine catalysed lactic acid condensation, comprising (A) using 85-90% aqueous lactic acid solution as a monomer, feeding the lactic acid into a reaction kettle, then repeating the operation of evacuation-argon filling three times, heating the reaction kettle to 130-150°C under an argon atmosphere and a normal pressure to perform dehydration for 1-6 hrs, reducing the pressure in the reaction kettle to 100 Torr and continuing the reaction for 1-6 hrs at 130-150°C, then reducing the pressure in the reaction kettle to 30 Torr and continuing the reaction for 1-6 hrs at 130-150°C to synthesize the oligomeric lactic acid, and (B) using the oligomeric lactic acid as the raw material and a commercial creatinine as a catalyst, controlling the molar ratio of creatinine to lactic acid at 1 : 590, feeding the catalyst creatinine into the reaction kettle, then reducing the pressure in the reaction kettle to 10 Torr and increasing the reaction kettle temperature to 150-190°C to perform a reaction for 48-96 hrs.

### (57) 摘要:

一种肌酐催化乳酸缩聚合成医用生物降解性聚乳酸的工艺方法, 包括 (A) 以 85~90% 乳酸水溶液为单体, 将乳酸装入反应釜中, 重复抽真空一充氩气操作三次后, 在氩气氛及常压下加热至 130~150°C, 脱水反应 1~6 小时, 将反应釜减压至 100 Torr 在 130~150°C 继续反应 1~6 小时, 然后将反应釜减压至 30 Torr 在 130~150°C 继续反应 1~6 小时, 合成寡聚乳酸, (B) 以寡聚乳酸为原料, 以商品化肌酐为催化剂, 控制肌酐与乳酸摩尔比为 1:590, 将催化剂肌酐装入反应釜中, 将反应釜减压至 10 Torr, 升温至 150~190°C 反应 48~96 小时。

WO 2012/122807 A1

## 肌酐催化乳酸缩聚合成医用生物降解性聚乳酸的工艺方法

### 技术领域：

本发明属于药用生物降解材料技术领域，涉及用生物质（人体内代谢生成的无毒有机物）肌酐催化剂经缩聚合成高度生物安全性聚乳酸的工艺方法。

### 背景技术：

近年来，随着医药及生物医学科学的迅猛发展，国内外对具有优良生物相容性和生物安全性的医用生物降解材料的需求在急剧增长。生物降解聚乳酸已在药物科学及生物医学工程方面取得许多重要的应用，例如：用作控释和靶向药物的载体、硬组织修复材料、生物组织工程中的生物活性物种支架材料等。利用聚乳酸作为药物的载体具有可大大提高药效、降低给药量及降低药物的毒副作用等优点。当聚乳酸用作药物载体时，通常使用重均分子量 ( $M_w$ ) 为  $1.5 \times 10^4 \sim 3.0 \times 10^4$  的聚合物 (Zhao, Y.; Wang, Z.; Yang, F. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2005, 97, 195-200)，但要求聚合物应不含有任何毒性金属及毒性其他成分。目前商品化聚乳酸的生产主要采用 1.辛酸亚锡催化丙交酯开环聚合法合成；2.氯化亚锡催化乳酸直接缩聚法合成。这两种方法虽然可以合成所需要分子量的聚合物，但聚合反应后所用锡盐催化剂不能彻底从聚合物中去除。国内外众多学者的研究工作已经无疑地证明辛酸亚锡及氯化亚锡具有细胞毒性，因此用辛酸亚锡或氯化亚锡催化合成聚乳酸应用于人类药用载体的安全性问题已引起世界各国科学家的广泛质疑。采用高效、无毒催化剂合成医用聚乳酸已成为当今各国生物医用材料科学家呼吁的急待解决的问题。目前国际上利用无金属催化剂经开环聚合合成生物降解性聚乳酸主要有两种方法：一种方法是美国高分子学者 J.L.Hedrick 等人研发的双组份催化法，其原理是采用一种膦胺类强亲核试剂（如：三苯基磷、4-二甲胺基吡啶等）作为催化剂，利用醇（苄基丁醇、甲醇、苜醇等）作为引发剂经丙交酯开环聚合法制备聚乳酸类生物降解聚合物。另一种采用无毒无金属有机胍催化法受控合成聚乳酸的方法是我国学者李弘（现为南京大学环境学院特聘教授）首创的，其特色是利用无毒、无金属、生物质或仿生型有机胍化合物（肌酐、肌酸、胍基乙酸、六烷基乙酸胍等）为单组分催化剂引发丙交酯活性及受控开环聚合反应合成聚乳酸的方法。利用直接缩聚法合成聚乳酸主要采用日本学者 Y. Kimura 创新的氯化亚锡催化乳酸本体缩合聚合法。直接缩聚法的优点为直接使用乳酸为单体（而开环聚合法则需要由乳酸环化二聚制备的高纯丙交酯为单体），并且不需使用高纯度单体，这就大大降低了聚乳酸的生产成本，有利于工业化实施。

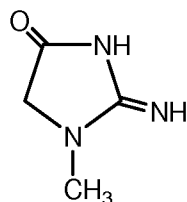
### 发明内容：

本发明的目的是解决现有缩聚法合成聚乳酸使用的氯化亚锡催化剂不能彻底从聚合物中去除，因而聚乳酸应用于人类药用载体可能存在安全隐患的问题，提供一种用无毒、

无金属生物物质有机胍化合物为催化剂经直接缩聚法合成高度生物安全性医用生物降解性聚乳酸的工艺方法。

本发明首次研发出一种利用无毒、无金属生物物质有机胍化合物（人体内精氨酸代谢生成物肌酐）为催化剂，乳酸（85~90%水溶液）为单体经本体缩合聚合法合成高度生物安全性聚乳酸的新工艺。

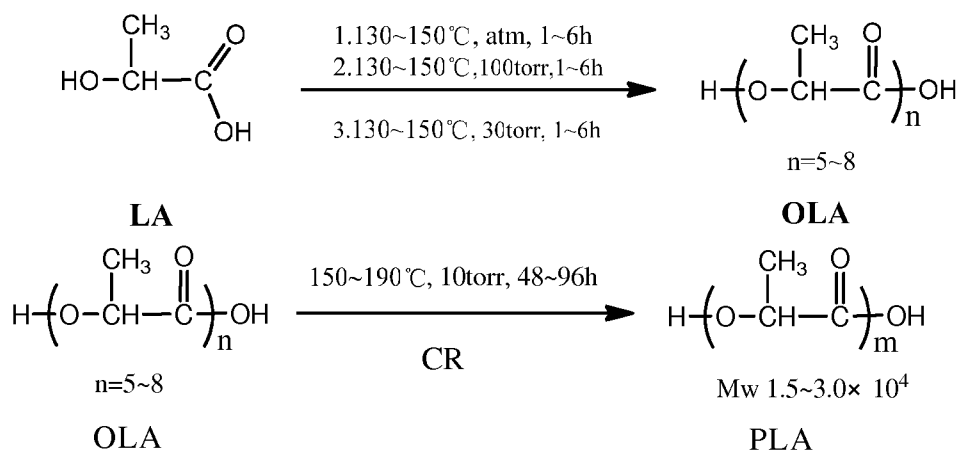
本发明所使用的无毒、无金属仿生型有机胍化合物——肌酐，其化学名称为：2-氨基-1-甲基-2-咪唑啉-4-酮（英文学名为：2-amino-1-methyl-2-imidazolin-4-one，英文俗名为 creatinine，英文缩写为：CR），其分子结构如下：



肌酐（CR）

本发明提供的肌酐催化乳酸直接缩聚合成医用生物降解性聚乳酸的工艺方法是，利用生物物质有机胍化合物——人体内精氨酸代谢生成物肌酐为催化剂，乳酸（85~90%水溶液）为单体，经本体缩合聚合法合成高度生物安全性聚乳酸，具体包括：

合成路线



合成步骤：

#### 第 1、寡聚乳酸 OLA 的合成

以工业级乳酸（LA，质量含量 85~90%，水溶液）为单体，首先合成数均分子量  $M_n$  400~600 的寡聚乳酸 OLA，合成条件：在反应釜中装入乳酸，重复抽真空—充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 130~150℃，脱水反应 1~6 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 130~150℃继续反应 1~6 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 130~150℃继续反应 1~6 小时。

#### 第 2、聚乳酸 PLA 的合成

以第1步合成的寡聚乳酸 OLA 为原料、以商品化肌酐为催化剂、在减压及一定温度下进行本体熔融缩聚，合成得到高度生物安全性药用聚乳酸。合成条件：向反应釜加入催化剂肌酐，控制肌酐与乳酸摩尔比为 1:100~1:1000，将反应釜减压至 10 Torr 升温至 150~190 °C 反应 48~96 小时。

本发明方法所合成的聚乳酸分子量为  $1.5\sim3.0\times10^4$ ，分子量分布指数（PDI）为 1.70~1.90。

本发明方法合成的聚乳酸不含有任何金属及其它有毒成分，可用作靶向及控释药物的载体。

#### 本发明的优点和有益效果：

1. 所用催化剂具有高度生物相容性、生物安全性；
2. 所合成聚乳酸不含有任何金属及其他毒性成分，因此适合用于控释和靶向药物的载体；
3. 采用绿色催化剂和绿色工艺（不使用任何溶剂、无有毒产物生成），合成绿色（高度生物安全性）生物降解性聚乳酸；
4. 聚合反应工艺简便，原料成本低廉，易于工业化实施；
5. 所合成产品分子量分布窄，分子量可实现在  $1.5\sim3.0\times10^4$  范围可控。

#### 具体实施方式：

##### 实施例 1

在反应釜中装入 100g 的 L-乳酸（质量含量 85~90%），重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 130 °C，脱水反应 6 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 130 °C 继续反应 6 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 130 °C 继续反应 6 小时，得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 204mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 165 °C 反应 48 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，然后倒入 0 °C 的乙醇中，减压过滤，固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时，得到白色固体，即高度生物安全性药用聚乳酸，产率 85.0%，聚合物分子量为  $2.0\times10^4$ ，PDI 1.70。

##### 实施例 2

在反应釜中装入 100g 的 D, L-乳酸（质量含量 85~90%），重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 130 °C，脱水反应 6 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 130 °C 继续反应 6 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 130 °C 继续反应 6 小时，得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 204mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 150 °C 反应 96 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，然后倒入 0 °C 的乙醇中，减

压过滤，固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时，得到白色固体，即高度生物安全性药用聚乳酸，产率 85.9%，聚合物分子量为  $1.9 \times 10^4$ ，PDI 1.72。

### 实施例 3

在反应釜中装入 100g 的 L-乳酸（质量含量 85~90%），重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 150 °C，脱水反应 1 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 150 °C 继续反应 1 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 150 °C 继续反应 1 小时，得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 204mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 150 °C 反应 96 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，然后倒入 0 °C 的乙醇中，减压过滤，固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时，得到白色固体，即高度生物安全性药用聚乳酸，产率 87.2%，聚合物分子量为  $3.0 \times 10^4$ ，PDI 1.90。

### 实施例 4

在反应釜中装入 100g 的 D,L-乳酸（质量含量 85~90%），重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 150 °C，脱水反应 1 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 150 °C 继续反应 1 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 150 °C 继续反应 1 小时，得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 204mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 150 °C 反应 96 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，然后倒入 0 °C 的乙醇中，减压过滤，固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时，得到白色固体，即高度生物安全性药用聚乳酸，产率 87.2%，聚合物分子量为  $2.9 \times 10^4$ ，PDI 1.88。

### 实施例 5

在反应釜中装入 100g 的 L-乳酸（质量含量 85~90%），重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 150 °C，脱水反应 1 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 150 °C 继续反应 1 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 150 °C 继续反应 1 小时，得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 204mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 180 °C 反应 48 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，然后倒入 0 °C 的乙醇中，减压过滤，固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时，得到白色固体，即高度生物安全性药用聚乳酸，产率 88.3%，聚合物分子量为  $2.7 \times 10^4$ ，PDI 1.90。

### 实施例 6

在反应釜中装入 100g 的 D,L-乳酸（质量含量 85~90%），重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 150 °C，脱水反应 1 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr

在 150 °C 继续反应 1 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 150 °C 继续反应 1 小时，得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 204mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 180 °C 反应 48 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，然后倒入 0 °C 的乙醇中，减压过滤，固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时，得到白色固体，即高度生物安全性药用聚乳酸，产率 87.8%，聚合物分子量为  $2.9 \times 10^4$ ，PDI 1.89。

#### 实施例 7

在反应釜中装入 100g 的 L-乳酸（质量含量 85~90%），重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 140 °C，脱水反应 3 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 140 °C 继续反应 3 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 140 °C 继续反应 3 小时，得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 204mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 190 °C 反应 60 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，然后倒入 0 °C 的乙醇中，减压过滤，固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时，得到白色固体，即高度生物安全性药用聚乳酸，产率 83.2%，聚合物分子量为  $2.4 \times 10^4$ ，PDI 1.81。

#### 实施例 8

在反应釜中装入 100g 的 L-乳酸（质量含量 85~90%），重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 150 °C，脱水反应 3 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 150 °C 继续反应 3 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 150 °C 继续反应 3 小时，得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 107mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 180 °C 反应 72 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，然后倒入 0 °C 的乙醇中，减压过滤，固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时，得到白色固体，即高度生物安全性药用聚乳酸，产率 88.1%，聚合物分子量为  $2.6 \times 10^4$ ，PDI 1.79。

#### 实施例 9

在反应釜中装入 100g 的 L-乳酸（质量含量 85~90%），重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 150 °C，脱水反应 1 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 150 °C 继续反应 1 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 150 °C 继续反应 1 小时，得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 534mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 150 °C 反应 72 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，然后倒入 0 °C 的乙醇中，减压过滤，固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时，得到白色固体，即高度生物安全性药用聚乳酸，产率 83.2%，聚合物分子量为  $2.2 \times 10^4$ ，PDI 1.87。

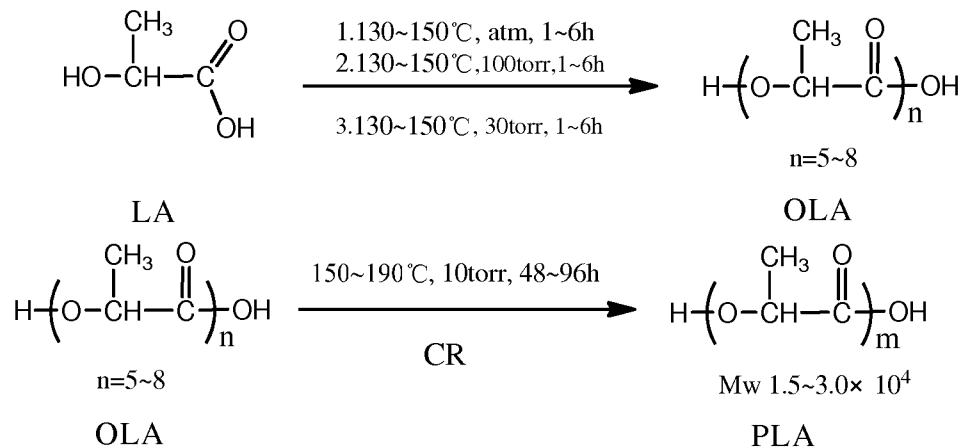
### 实施例 10

在反应釜中装入 100g 的 D, L-乳酸 (质量含量 85~90%), 重复抽真空——充氩气操作三次后。在氩气氛及常压下加热至 130 °C, 脱水反应 3 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 130 °C 继续反应 3 小时。然后反应釜减压至 30 Torr 在 130 °C 继续反应 3 小时, 得到寡聚乳酸 OLA。

向反应釜加入催化剂肌酐 1068mg, 将反应釜减压至 10 Torr, 升温至 160 °C 反应 72 小时。停止反应后, 将反应釜冷至室温, 将聚合物用丙酮溶解, 然后倒入 0 °C 的乙醇中, 减压过滤, 固体在 50 °C 及真空下干燥 36 小时, 得到白色固体, 即高度生物安全性药用聚乳酸, 产率 84.8%, 聚合物分子量为  $1.8 \times 10^4$ , PDI 1.82。

1、一种肌酐催化乳酸直接缩聚合成医用生物降解性聚乳酸的工艺方法，其特征在于该方法利用生物质有机胍化合物——人体内精氨酸代谢生成物肌酐为催化剂，乳酸为单体，经本体缩合聚合法合成高度生物安全性聚乳酸，具体包括：

合成路线



合成步骤：

#### 第 1、寡聚乳酸 OLA 的合成

以工业级质量含量为 85~90% 乳酸水溶液为单体，首先合成数均分子量  $M_n$  400~600 的寡聚乳酸 OLA，合成条件：在反应釜中装入乳酸，重复抽真空—充氩气操作三次后；在氩气氛及常压下加热至 130~150℃，脱水反应 1~6 小时；将反应釜减压至 100 Torr 在 130~150℃ 继续反应 1~6 小时，然后将反应釜减压至 30 Torr 在 130~150℃ 继续反应 1~6 小时；

#### 第 2、聚乳酸 PLA 的合成

以第 1 步合成的寡聚乳酸 OLA 为原料、以商品化肌酐为催化剂，控制肌酐与乳酸摩尔比为 1: 100~1:1000，在减压及一定温度下进行本体熔融缩聚，合成得到高度生物安全性药用聚乳酸，合成条件：向反应釜加入催化剂肌酐，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 150~190℃ 反应 48~96 小时。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所合成的聚乳酸分子量为  $1.5\sim 3.0\times 10^4$ ，分子量分布指数（PDI）为 1.70~1.90。

3、如权利要求 1 所述方法合成的聚乳酸，可用作靶向及控释药物的载体。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2011/081723

## 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: C08G 63/-

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)

WPI, EPODOC, CNKI, CPRS: +lactic, +lactide, creatinine, imidazolin+, carba??midine?, guanidine?, iminourea?

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| PX        | CN102161752A (UNIV NANJING) 24 August 2011 (24.08.2011) The whole document                                                                                  | 1-3                   |
| X         | CN1556128A (UNIV NANKAI) 22 December 2004 (22.12.2004) Example 2                                                                                            | 3                     |
| A         |                                                                                                                                                             | 1-2                   |
| X         | SOFIA MALBERG et al., Bio-Safe Synthesis of Linear and Branched PLLA, Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, 2010, Vol. 48, Pages 1214-1219 | 3                     |
| A         |                                                                                                                                                             | 1-2                   |
| X         | C. WANG et al., Ring opening polymerization of L-lactide initiated by creatinine, Biomaterials, 2004, Vol. 25, Pages 5797-5801                              | 3                     |
| A         |                                                                                                                                                             | 1-2                   |

☐ 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                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "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                                                                     |
| "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) | "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 |
| "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                                                                  | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                              |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>12 January 2012 (12.01.2012)                                                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>02 February 2012 (02.02.2012) |
| Name and mailing address of the ISA<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No. (86-10)62019451 | Authorized officer<br><br>LIANG, Shuang<br><br>Telephone No. (86-10) 62084228       |

International application No.  
PCT/CN2011/081723

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/081723

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G 63/78 (2006.01) i

C08G 63/06 (2006.01) i

A61K 47/34 (2006.01) i

**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: C08G 63/-

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))

WPI, EPODOC, CNKI, CPRS: 乳酸, 丙交酯, 肌酐, 肌酐酐, 胍, +lactic, +lactide, creatinine, imidazolin+, carba??midine?, guanidine?, iminourea?

**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 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| PX   | CN102161752A (南京大学) 24.8 月 2011 (24.08.2011) 全文                                                                                                   | 1-3     |
| X    | CN1556128A (南开大学) 22.12 月 2004 (22.12.2004) 实施例 2                                                                                                 | 3       |
| A    |                                                                                                                                                   | 1-2     |
| X    | SOFIA MALBERG 等, Bio-Safe Synthesis of Linear and Branched PLLA, Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, 2010 年, 48 卷, 1214-1219 页 | 3       |
| A    |                                                                                                                                                   | 1-2     |
| X    | C. WANG 等, Ring opening polymerization of L-lactide initiated by creatinine, Biomaterials, 2004 年, 25 卷, 5797-5801 页                              | 3       |
| A    |                                                                                                                                                   | 1-2     |



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

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

12.1 月 2012 (12.01.2012)

国际检索报告邮寄日期

02.2 月 2012 (02.02.2012)

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

受权官员

梁爽

电话号码: (86-10) 62084228

### 关于同族专利的信息

PCT/CN2011/081723

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2009 年 7 月)

主题的分类

C08G 63/87 (2006.01) i

C08G 63/06 (2006.01) i

A61K 47/34 (2006.01) i