

(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
2013年1月3日 (03.01.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/000227 A1

- (51) 国际专利分类号:
C08G 63/87 (2006.01) A61L 17/00 (2006.01)
C08G 63/06 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/081756
- (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:
201110181169.8 2011年6月30日 (30.06.2011) 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)。 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: SYNTHESIZED POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) FROM BIOMASS CREATININE-CATALYZED COPOLY-CONDENSATION OF LACTIC ACID AND GLYCOLIC ACID

(54) 发明名称: 生物质肌酐催化共缩聚法合成聚乳酸-乙醇酸

(57) Abstract: A method for synthesizing a medical grade biodegradable material, poly(lactic-co-glycolic acid), by biomass creatinine-catalyzed copolycondensation of lactic acid and glycolic acid. The present invention uses an in vivo arginine metabolic product, creatinine, as a catalyst, industrial grade lactic acid (LA, 85% aqueous solution) and glycolic acid (GA, 95%) as copolymerization monomers, and, through a solvent-free second-degree copolycondensation, acquires the high biosafety level, medical grade biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid). The present invention is characterized in that: green technology is used, material costs are inexpensive, operation is simple and convenient, and industrial implementation is easy; the catalyst, creatinine, has high levels of biocompatibility and biosafety, and no cytotoxicity, the poly(lactic-co-glycolic acid) synthesized is without any metal and other toxic residues; the molecular weight of the poly(lactic-co-glycolic acid) synthesized is controlled within a range of between 1.8 and 17.7×10^4 ; and the poly(lactic-co-glycolic acid) synthesized is suitable for use as implantable material for hard tissue repair, surgical sutures, and targeted and controlled-release medicament carrier.

(57) 摘要: 一种生物质肌酐催化乳酸、乙醇酸共缩聚合成医用生物降解材料聚乳酸-乙醇酸的工艺方法。本发明以人体内精氨酸代谢生成物肌酐为催化剂、工业级乳酸(LA, 85%水溶液)和乙醇酸(GA, 95%)为共聚单体、经本体无溶剂二阶共缩聚, 得到高度生物安全性医用降解性聚乳酸-乙醇酸。本发明特点: 采用绿色工艺、原料成本低廉、操作简便、易于工业化实施; 催化剂肌酐具有高度生物相容性、生物安全性并且无细胞毒性, 所合成聚乳酸-乙醇酸不含任何金属及其他有毒残余物; 所合成聚乳酸-乙醇酸分子量可在 $1.8 \sim 17.7 \times 10^4$ 范围调控; 所合成聚乳酸-乙醇酸适合用作植入性硬组织修复材料、手术缝合线、靶向及控释药物载体。

WO 2013/000227 A1

说明书

生物质肌酐催化共缩聚法合成聚乳酸-乙醇酸

技术领域

本发明属于医用生物降解材料技术领域，涉及用生物质肌酐（人体内精氨酸代谢生成物）为催化剂，以乳酸、乙醇酸为原料经共缩聚反应合成高度生物安全性医用生物降解性聚乳酸-乙醇酸（乳酸-乙醇酸共聚物）的工艺方法。

背景技术

聚乳酸-乙醇酸 PLGA 是一种重要的医用生物降解材料，具有良好的生物相容性、生物可吸收性及生物降解性。由于聚乳酸-乙醇酸是由乳酸和乙醇酸共聚制成，因此兼有两种均聚物聚酯材料（聚乳酸 PLA，聚乙醇酸 PGA）的优点。聚乳酸-乙醇酸不仅具有良好的生物相容性，并且其材料强度、降解速率、机械性能等可以通过改变共聚物的组成和分子量来调控，因此是一种有广泛实用价值的医用生物降解材料。聚乳酸-乙醇酸已被广泛应用于生物医学领域的诸多方面：如植入性硬组织修复材料、手术缝合线、靶向及控释药物载体。应用于生物医学领域的降解材料要求具有高度生物安全性，并不含有任何毒性金属及其他毒性成分。目前商品化的聚乳酸-乙醇酸的生产采用辛酸亚锡催化开环聚合法或氯化亚锡催化缩聚法制备。国内外近期的研究已无疑的证明，二价锡盐（辛酸亚锡、氯化亚锡）具有细胞毒性，由于所用锡盐催化剂在聚合反应后不能彻底从所合成聚合物中去除，因此采用二价锡类为催化剂合成的聚乳酸-乙醇酸用作人类医用材料的安全性问题已引起国内外科学家的普遍质疑。因此，探求高效、无毒、无金属的绿色催化剂用于聚乳酸-乙醇酸的合成已成为生物医用降解材料领域挑战性课题。

发明内容

本发明的目的是解决现有缩聚法合成聚乳酸-乙醇酸使用氯化亚锡为催化剂造成所合成聚乳酸-乙醇酸材料用于人类医用药用领域存在安全性隐患的问题，提供一种生物质肌酐催化直接共缩聚法合成聚乳酸-乙醇酸的工艺方法。

本发明首次研发出一种利用无毒、无金属生物质肌酐（人体内精氨酸代谢生成物）为催化剂，乳酸（LA，85%水溶液）和乙醇酸（GA，95%）为共聚单体经本体共缩聚法合成高度生物安全性生物医用降解材料聚乳酸-乙醇酸的新工艺方法。

本发明所使用的无毒、无金属生物质有机胍化合物——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：

说 明 书



肌酐 (CR)

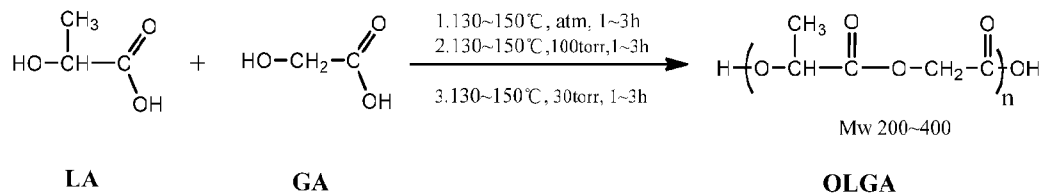
本发明提供的以肌酐为催化剂进行乳酸、乙醇酸直接共缩聚合成生物医用降解材料聚乳酸-乙醇酸的工艺方法的步骤如下：

第 1、寡聚乳酸-乙醇酸 OLGA 的合成

以摩尔比为 9:1~1:9 的质量含量为 85% 的工业级乳酸水溶液 LA 和质量含量为 95% 的乙醇酸 GA 为共聚单体，首先合成重均分子量 $M_w = 200\sim 400$ 的寡聚乳酸-乙醇酸（乳酸乙醇酸的低聚物）；

工艺条件：在反应釜中装入乳酸和乙醇酸，重复抽真空—充氩气操作三次后，在氩气氛及常压下加热至 $130\sim 150^\circ\text{C}$ ，脱水反应 1~3 小时；然后将反应釜减压至 100 Torr 在 $130\sim 150^\circ\text{C}$ 下反应 1~3 小时；最后将反应釜减压至 30 Torr 在 $130\sim 150^\circ\text{C}$ 下反应 1~3 小时；

合成反应式：

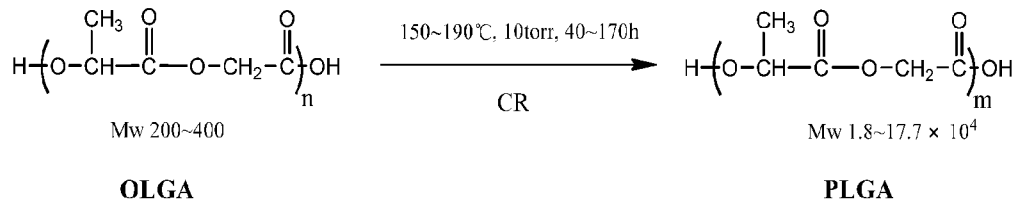


第 2、聚乳酸-乙醇酸 PLGA 的合成

以第 1 步合成的寡聚乳酸-乙醇酸 LGA 为原料、以肌酐为催化剂、在减压下进行本体熔融缩聚，合成得到高度生物安全性的生物医用降解性聚乳酸-乙醇酸；

合成反应工艺条件及操作方法是：向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸、催化剂肌酐，控制寡聚乳酸-乙醇酸与肌酐的质量比为 100:1~1000:1，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 $150\sim 190^\circ\text{C}$ 反应 40~170 小时，得到聚乳酸-乙醇酸；

合成反应式：



本发明方法所合成的聚乳酸-乙醇酸重均分子量为 $1.8\sim 17.7 \times 10^4$ 。并且聚合物可按实际要求的分子量在上述分子量范围内通过控制聚合反应时间进行合成。

本发明方法合成的聚乳酸-乙醇酸不含有任何金属及其它有毒成分，可用作植入性硬组织修复材料、手术缝合线、靶向及控释药物载体。

说明书

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. 合成产物聚乳酸-乙醇酸具有优良的生物相容性和生物降解性，不含有任何金属及其他毒性成分。
3. 合成产物聚乳酸-乙醇酸重均分子量可在 $1.8\sim 17.7\times 10^4$ 范围内调控；
4. 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）生物医用降解材料聚乳酸-乙醇酸；
5. 原料成本低廉、工艺操作简便，易于工业化实施。

具体实施方式：

实施例 1——寡聚乳酸-乙醇酸的合成

在反应釜中装入 45g 质量含量为 85% 的工业级乳酸水溶液 LA、38g 质量含量为 95% 的乙醇酸 GA，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 下反应 3 小时。最后将反应釜减压至 30 Torr 在 130 °C 下反应 3 小时，得到寡聚乳酸-乙醇酸 OLGA，产率 98.0%，重均分子量为 220。

实施例 2——寡聚乳酸-乙醇酸的合成

在反应釜中装入 45g 质量含量为 85% 的工业级乳酸水溶液 LA、38g 质量含量为 95% 的乙醇酸 GA 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 下反应 1 小时。最后将反应釜减压至 30 Torr 在 150 °C 下反应 1 小时，得到寡聚乳酸-乙醇酸 OLGA，产率 98.2%，重均分子量为 280。

实施例 3——寡聚乳酸-乙醇酸的合成

在反应釜中装入 45g 质量含量为 85% 的工业级乳酸水溶液 LA、38g 质量含量为 95% 的乙醇酸 GA 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 2 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 140 °C 下反应 2 小时。最后将反应釜减压至 30 Torr 在 140 °C 下反应 2 小时，得到寡聚乳酸-乙醇酸 OLGA，产率 98.6%，重均分子量为 400。

实施例 4——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 265mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 190 °C 反应 40 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，倒入 0 °C 的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50 °C 下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 85.9%，聚合物重均分子量为 1.83×10^4 。

实施例 5——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 265mg，将反应釜减压至 10 Torr，

说明书

升温至 170℃ 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，倒入 0℃ 的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃ 下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 85.0%，聚合物重均分子量为 1.86×10^4 。

实施例 6——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 265mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 150℃ 反应 54 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，倒入 0℃ 的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃ 下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 87.4%，聚合物重均分子量为 1.80×10^4 。

实施例 7——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 265mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 190℃ 反应 124 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，倒入 0℃ 的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃ 下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 85.1%，聚合物重均分子量为 7.12×10^4 。

实施例 8——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸、70g、催化剂肌酐 265mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 170℃ 反应 132 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，倒入 0℃ 的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃ 下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 85.6%，聚合物重均分子量为 7.08×10^4 。

实施例 9——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 265mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 150℃ 反应 150 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，倒入 0℃ 的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃ 下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 86.2%，聚合物重均分子量为 7.07×10^4 。

实施例 10——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 265mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 190℃ 反应 154 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，倒入 0℃ 的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃ 下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 84.7%，聚合物重均分子量为 17.7×10^4 。

实施例 11——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 265mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 170℃ 反应 160 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，倒入 0℃ 的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃ 下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 84.5%，聚合物重均分子量为 17.3×10^4 。

实施例 12——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 265mg，将反应釜减压至 10 Torr，

说明书

升温至 150℃反应 169 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，倒入 0℃的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 84.9%，聚合物重均分子量为 17.0×10^4 。

实施例 13——寡聚乳酸-乙醇酸的合成

在反应釜中装入 90g 质量含量为 85%的工业级乳酸水溶液 LA、7.6g 质量含量为 95%的乙醇酸 GA，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℃，脱水反应 3 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 130℃下反应 3 小时。最后将反应釜减压至 30 Torr 在 130℃下反应 3 小时，得到寡聚乳酸-乙醇酸 OLGA，产率 98.1%，重均分子量为 310。

实施例 14——寡聚乳酸-乙醇酸的合成

在反应釜中装入 15g 质量含量为 85%的工业级乳酸水溶液 LA、102g 质量含量为 95%的乙醇酸 GA，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℃，脱水反应 3 小时。然后将反应釜减压至 100 Torr 在 130℃下反应 3 小时。最后将反应釜减压至 30 Torr 在 130℃下反应 3 小时，得到寡聚乳酸-乙醇酸 OLGA，产率 98.0%，重均分子量为 220。

实施例 15——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 700mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 160℃反应 170 小时。停止反应后，将反应釜冷至室温，将聚合物用丙酮溶解，倒入 0℃的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 84.7%，聚合物重均分子量为 17.1×10^4 。

实施例 16——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 140mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 170℃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，倒入 0℃的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 84.6%，聚合物重均分子量为 1.88×10^4 。

实施例 17——聚乳酸-乙醇酸的合成

向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸 70g、催化剂肌酐 70mg，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 180℃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，倒入 0℃的乙醇中，减压过滤。所得产品在 50℃下真空干燥 36 小时，得到白色固体，即得聚乳酸-乙醇酸，产率 85.1%，聚合物重均分子量为 1.98×10^4 。

权利要求书

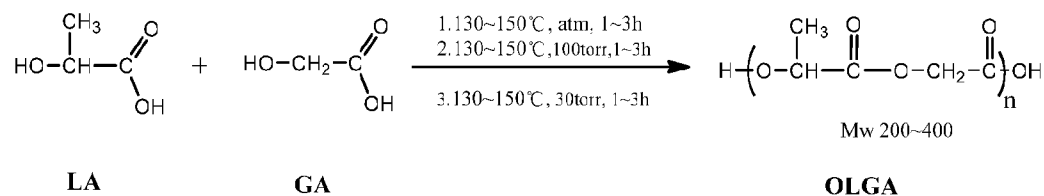
1、一种肌酐催化乳酸、乙醇酸共缩聚成医用生物降解材料聚乳酸-乙醇酸的工艺方法，其特征在于该方法以人体内精氨酸代谢生成物肌酐 CR 为催化剂、工业级乳酸和乙醇酸为共聚单体、经本体无溶剂二阶共缩聚，得到高度生物安全性医用降解性聚乳酸-乙醇酸，具体合成步骤包括：

第 1、寡聚乳酸-乙醇酸 OLGA 的合成

以摩尔比为 9:1~1:9 的工业级质量含量为 85% 的乳酸水溶液 LA 和质量含量为 95% 的乙醇酸 GA 为共聚单体，首先合成重均分子量 $M_w = 200 \sim 400$ 的寡聚乳酸-乙醇酸；

工艺条件：在反应釜中装入乳酸和乙醇酸，重复抽真空—充氩气操作三次后，在氩气氛及常压下加热至 $130 \sim 150^\circ\text{C}$ ，脱水反应 1~3 小时；然后将反应釜减压至 100 Torr 在 $130 \sim 150^\circ\text{C}$ 下反应 1~3 小时；最后将反应釜减压至 30 Torr 在 $130 \sim 150^\circ\text{C}$ 下反应 1~3 小时；

合成反应式：

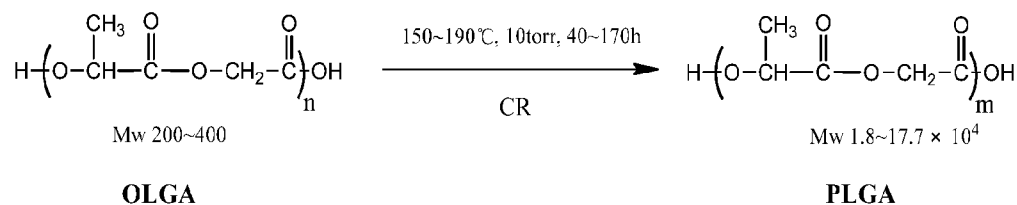


第 2、聚乳酸-乙醇酸 PLGA 的合成

以第 1 步合成的寡聚乳酸-乙醇酸 OLGA 为原料、以肌酐为催化剂、在减压下进行本体熔融缩聚，合成得到高度生物安全性的生物医用降解性聚乳酸-乙醇酸；

合成反应工艺条件及操作方法是：向反应釜加入寡聚乳酸-乙醇酸、催化剂肌酐，控制寡聚乳酸-乙醇酸与肌酐的质量比为 100:1~1000:1，将反应釜减压至 10 Torr，升温至 $150 \sim 190^\circ\text{C}$ 反应 40~170 小时，得到聚乳酸-乙醇酸；

合成反应式：



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-乙醇酸重均分子量为 $1.8 \sim 17.7 \times 10^4$ ，并且聚合物可按实际要求的分子量在上述分子量范围内通过控制聚合反应时间进行合成。

3、权利要求 1 所述方法合成的聚乳酸-乙醇酸的应用：植入性硬组织修复材料、手术缝合线、靶向及控释药物载体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2011/081756

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: CREATININE, GUANIDINE, GLYCOLIC ACID, HYDROXYACETIC ACID, HYDROXY ACETIC, LACTIC ACID

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN102295765A (UNIV NANJING) 28 Dec. 2011 (28.12.2011), claims	1-3
X	CN1556128A (UNIV NANJING) 22 December 2004 (22.12.2004), claims	3
A		1-2
X	US4677191A (TAKEDA CHEM IND LTD) 30 June 1987 (30.06.1987), claims	3
A		1-2
X	CN1624019A (ZHONGREN SCI & TECHNOLOGY CO LTD ANHU) 08 June 2005 (08.06.2005), claims	3
A		1-2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
05 March 2012 (05.03.2012)

Date of mailing of the international search report
15 March 2012 (15.03.2012)

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
LIANG, Shuang
Telephone No. (86-10) 62084228

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2011/081756

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN102295765A	28.12.2011	None	
CN1556128A	22.12.2004	CN1234750C	04.01.2006
US4677191A	30.06.1987	EP0171907A	19.02.1986
		JP61028521A	08.02.1986
		JP61111326A	29.05.1986
		US4683288A	28.07.1987
		CA1236641A	10.05.1988
		EP0171907B	11.01.1989
		DE3567470G	16.02.1989
		DE3567471G	16.02.1989
		CA1256638A	27.06.1989
		JP6010252B	09.02.1994
		JP6049185A	22.02.1994
		EP0171907B2	10.08.1994
		JP6078425B	05.10.1994
		JP7033433B	12.04.1995
		JP11001443A	06.01.1999
		JP3168263B2	21.05.2001
CN1624019A	08.06.2005	CN1255450C	10.05.2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/081756

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G 63/87 (2006.01) i

C08G 63/06 (2006.01) i

A61L 27/18 (2006.01) i

A61L 17/00 (2006.01) i

A61K 47/34 (2006.01) i

A. 主题的分类 <p style="text-align: center;">见附加页</p> 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) <p style="margin-left: 20px;">IPC: C08G 63/-</p> 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)) <p style="margin-left: 20px;">WPI, EPODOC, CNKI, CPRS: CREATININE, GUANIDINE, GLYCOLIC ACID, HYDROXYACETIC ACID, HYDROXY ACETIC, LACTIC ACID, 肌酐, 肌酸酐, 肌氨酸酐, 肌酸内酰胺, 乳酸, 丙交酯, 乙醇酸, 乙交酯</p>																										
C. 相关文件																										
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">类 型*</th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">PX</td> <td style="padding: 5px;">CN102295765A (南京大学) 28.12 月 2011 (28.12.2011) 权利要求</td> <td style="padding: 5px;">1-3</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">CN1556128A (南京大学) 22.12 月 2004 (22.12.2004) 权利要求</td> <td style="padding: 5px;">3</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">US4677191A (TAKEDA CHEM IND LTD) 30.6 月 1987 (30.06.1987) 权利要求</td> <td style="padding: 5px;">3</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">CN1624019A (安徽中人科技有限责任公司) 08.6 月 2005 (08.06.2005) 权利要求</td> <td style="padding: 5px;">3</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">1-2</td> </tr> </tbody> </table>	类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN102295765A (南京大学) 28.12 月 2011 (28.12.2011) 权利要求	1-3	X	CN1556128A (南京大学) 22.12 月 2004 (22.12.2004) 权利要求	3	A		1-2	X	US4677191A (TAKEDA CHEM IND LTD) 30.6 月 1987 (30.06.1987) 权利要求	3	A		1-2	X	CN1624019A (安徽中人科技有限责任公司) 08.6 月 2005 (08.06.2005) 权利要求	3	A		1-2	<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。	
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	CN102295765A (南京大学) 28.12 月 2011 (28.12.2011) 权利要求	1-3																								
X	CN1556128A (南京大学) 22.12 月 2004 (22.12.2004) 权利要求	3																								
A		1-2																								
X	US4677191A (TAKEDA CHEM IND LTD) 30.6 月 1987 (30.06.1987) 权利要求	3																								
A		1-2																								
X	CN1624019A (安徽中人科技有限责任公司) 08.6 月 2005 (08.06.2005) 权利要求	3																								
A		1-2																								
<table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> * 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 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> “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 </td> </tr> </table>			* 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																						
* 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 <p style="text-align: center;">05.3 月 2012 (05.03.2012)</p>	国际检索报告邮寄日期 <p style="text-align: center;">15.3 月 2012 (15.03.2012)</p>																									
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 <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">梁爽</p> 电话号码: (86-10) 62084228																									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/081756

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN102295765A	28.12.2011	无	
CN1556128A	22.12.2004	CN1234750C	04.01.2006
US4677191A	30.06.1987	EP0171907A	19.02.1986
		JP61028521A	08.02.1986
		JP61111326A	29.05.1986
		US4683288A	28.07.1987
		CA1236641A	10.05.1988
		EP0171907B	11.01.1989
		DE3567470G	16.02.1989
		DE3567471G	16.02.1989
		CA1256638A	27.06.1989
		JP6010252B	09.02.1994
		JP6049185A	22.02.1994
		EP0171907B2	10.08.1994
		JP6078425B	05.10.1994
		JP7033433B	12.04.1995
		JP11001443A	06.01.1999
		JP3168263B2	21.05.2001
CN1624019A	08.06.2005	CN1255450C	10.05.2006

主题的分类

C08G 63/87 (2006.01) i

C08G 63/06 (2006.01) i

A61L 27/18 (2006.01) i

A61L 17/00 (2006.01) i

A61K 47/34 (2006.01) i