

(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 8 月 9 日 (09.08.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/103802 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 38/12 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/070786
- (22) 国际申请日: 2012 年 1 月 31 日 (31.01.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201110034062.0 2011 年 1 月 31 日 (31.01.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海天伟生物制药有限公司 (SHANGHAI TECHWELL BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 洪云海 (HONG, Yunhai) [CN/CN]; 中国上海市金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 薛颖 (XUE, Ying) [CN/CN]; 中国上海市金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 季晓铭 (JI, Xiaoming) [CN/CN]; 中国上海市金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。
- (74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司 (SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE,

LLC); 中国上海市桂平路 435 号, Shanghai 200233 (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)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: LIQUID MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING ECHINOCANDIN ANTIFUNGAL AGENT MICA FUNGIN

(54) 发明名称: 一种含有棘白菌素类抗真菌剂米卡芬净的液体药用组合物

(57) Abstract: The present invention provides a liquid medicinal composition containing micafungin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a stabilizing agent.

(57) 摘要:

本发明提供了一种含有米卡芬净或其药学上可接受的盐和稳定剂的液体药用组合物。



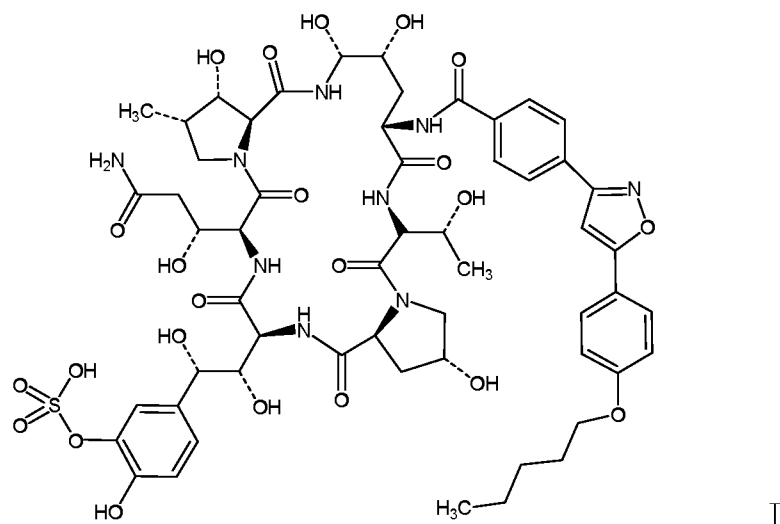
WO 2012/103802 A1

一种含有棘白菌素类抗真菌剂米卡芬净的液体药用组合物

技术领域

本发明涉及治疗和/或预防真菌感染的液体药用组合物。更具体地说，

5 本发明涉及式 (I) 表示的化合物：



或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受量的稳定剂，如单糖，二糖或多糖，或其组合物，优选乳糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖或其组合物。其为液体组合物。

10

背景技术

由式 (I) 表示的化合物为环状多肽化合物，即米卡芬净。米卡芬净钠 (Micafungin Sodium, 又称 FK463, 商品名: Mycamine, 日本藤泽公司) 是继卡泊芬净之后 FDA 批准的第二种棘白菌素类抗真菌药物，其结构如式 III，

15 由鞘茎点霉 *Coleophoma empedrit* 发酵产物经化学修饰衍生而得。其于 2002 年首次在日本上市，并于 2005 年 5 月通过 FDA 批准在美国上市。其临床试验表明，米卡芬净对于治疗念珠菌属及曲霉菌属很有效，并将作为治疗由念珠菌感染引起的一线药物。

20 由于米卡芬净及其盐一般对光、热、湿度、酸等不稳定，因此需要开发稳定该化合物及其盐的药用组合物。专利 CN1179748C 披露了米卡芬净的冻干形式的稳定的药用组合物，其含有乳糖作为稳定剂。专利 CN100352495C 披露了米卡芬净的冻干形式的稳定的药用组合物，其含有麦芽糖作为稳定剂。

然而上述组合物并不是最理想，其都为冻干制品，其制作过程较为复杂，冻干过程能耗较高，生产周期长，冻干机有限的冻干面积等因素都直接影响了生产效率，增加了生产成本。且在用药过程中，需要复溶，不但操作不方便，而且增加了用药的风险。因此，非常有必要开发出一种制作过程简单，

5 能耗低且稳定的药用组合物。

本发明提供的组合物提供了一种安全，稳定，可复制的液体制剂，可直接用于治疗/预防真菌感染。

发明内容

10 本发明人令人意外的发现包含药学上可接受的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受量的稳定剂，如单糖、二糖或多糖，或其组合物的液体药用组合物令人意外的稳定，其稳定性甚至优于冻干制剂。

本发明提供了药物组合物，其包含：

- 15 a) 式 I 所示棘白菌素类抗真菌化合物或其药学上可接受的盐，和
b) 药学上可接受量的稳定剂。

本发明所述组合物为液体制剂。

本发明所述组合物中包含的稳定剂是单糖、二糖或多糖，或其组合物，优选为乳糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖或其组合物。其浓度为 10-500mg/ml，

20 优选 20-400mg/ml。

本发明所述组合物中式 I 化合物或其药学上可接受的盐的浓度为 1-150mg/ml，优选 5-100mg/ml。

本发明的组合物优选包含稳定剂与式 I 化合物或其药学上可接受的盐的重量比为 100:1-1:20，优选 20:1-1:5。

25 本发明提供的药物组合物还可以含有额外的 pH 调节剂，如磷酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂等药学上可接受的 pH 调节剂。缓冲剂的 pH 范围优选 4-7，更优选 4.5-6.5。

在一个实施方案中，本发明的药物组合物包含作为药物活性组分的式 I 化合物的药学上可接受的盐、合适的药学上可接受量的稳定剂乳糖。

30 在另一个实施方案中，本发明的药物组合物包含作为药物活性组分的式 I 化合物的药学上可接受的盐、合适的药学上可接受量的稳定剂蔗糖。

在另一个实施方案中，本发明的药物组合物包含作为药物活性组分的式 I 化合物的药学上可接受的盐、合适的药学上可接受量的稳定剂麦芽糖。

在另一个实施方案中，本发明的药物组合物包含作为药物活性组分的式 I 化合物的药学上可接受的盐、合适的药学上可接受量的稳定剂海藻糖。

5 本发明的组合物还可以进一步包含另一种，例如一种或多种药学上可接受的稳定剂，包括本领域中公知的稀释剂或载体，它们适合于预期用于肠胃外施用的组合物，诸如用于肌内、皮下、静脉内、腹膜内或肌内施用的可注射制剂。这类稳定剂可以包括，例如抗氧化剂、张皮剂、防腐剂、碳水化合物、蜡、水溶性和/或可溶胀聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶
10 剂、水等。

本发明进一步提供了本发明组合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物，优选人因假丝酵母属物种和/或曲霉属物种和/或杰氏肺囊虫导致的真菌感染或病症的药物、优选静脉内药物中的用途。

15 本文所用的术语“米卡芬净”和其药学上可接受的盐描述在 US6774104B1 中。米卡芬净药学上可接受的盐优选为米卡芬净钠盐。

附图说明

图 1 是实施例中配方 1 在 70℃ 下 0 天的 HPLC 图谱。

图 2 是实施例中配方 1 在 70℃ 下 4 周的 HPLC 图谱。

20 图 3 是实施例中配方 6 在 70℃ 下 0 天的 HPLC 图谱。

图 4 是实施例中配方 6 在 70℃ 下 4 周的 HPLC 图谱。

具体实施方式

米卡芬净 HPLC 分析方法：

25 所用分析柱为 YMC-Pack ODS-A 柱，规格：250×4.6mm，S-5um，1.2nm，柱温：35℃，210nm 检测。

流动相：己腈-磷酸盐缓冲液（pH3.0）[取磷酸二氢钠 16.56g 和高氯酸钠 7.73g，加水溶解并稀释到 1000ml，用稀磷酸（1→10）调 pH3.0]（45:70）。

按外标法计算米卡芬净的含量。

30

实施例所用的原料均产自于上海天伟生物制药有限公司。

对比例 1**米卡芬净冻干制剂制备**

按照专利 CN100352495C 的实施例 1 进行组合物的制备。配方 1 如下：

5 米卡芬净钠 2.5g

乳糖 20g

无水柠檬酸适量

氢氧化钠适量

将乳糖在低于 50℃ 加热下溶于纯水 (200ml)。冷却至 20℃ 以下后，向
10 乳糖溶液中加入米卡芬净钠，在温和搅拌下避免产生气泡。在加入 2% 柠檬酸
水溶液 (0.95ml) 后，向溶液中加入 0.4% 氢氧化钠水溶液 (约 2.4 ml)，以调
节 pH5.5，然后用纯水稀释，产生给定的体积 (250ml)。将所得的溶液分装到
100 个 10 ml 体积的管形瓶中，每个管形瓶 2.5ml。用常规方法，用冻干机
(Virtis Genesis 25ES) 将各个管形瓶中的溶液冻干，以获得各含 25mg 米卡
15 芬净钠的冻干组合物。

所得的冻干制品保存在 70℃ 下，4 周后进行米卡芬净残留量分析。

对比例 2**米卡芬净冻干制剂制备**

20 按照对比例 1 制备各含 25mg 的米卡芬净钠的冻干组合物 (配方 2)，只
是用 15g 麦芽糖代替乳糖。

所得的冻干制品与对比例 1 进行相同的稳定性考察。

实施例 3**米卡芬净液体制剂制备**

25 取 30ml 水，加入 75 μ l 的冰醋酸，用 1M 的氢氧化钠调至 pH5.5。取海
藻糖 12.0g 溶于该缓冲溶液中，再加入米卡芬净钠 1.25g，轻轻搅拌溶解，
加水定容到 50mL，0.22 μ m 膜过滤，组合物 (配方 3) 的组成如下表：

米卡芬净钠	25mg/ml
30 海藻糖	240mg/ml
冰醋酸	1.5mg/ml

氢氧化钠

调至 pH5.5

配制好的溶液按 2.5mL/瓶分装至 10mL 的管形瓶中，全加塞，轧盖。所得的液体制品与对比例 1 进行相同的稳定性考察。

5

实施例 4

米卡芬净液体制剂制备

配制过程与实施例 3 相似，所不同的是在配制过程中，稳定剂在海藻糖、蔗糖、乳糖或麦芽糖之间选择，所用 pH 调节剂在醋酸盐、磷酸盐或柠檬酸盐之间选择，甚至是不加任何额外的 pH 调节剂，由此得到不同的配方，各组合物配方的组成如下表：

配方编号	米卡芬净钠, mg/ml	稳定剂, mg/ml	pH 调节剂, pH
4	50	蔗糖, 200	25mM 磷酸盐, 5.5
5	100	海藻糖, 200	10mM 柠檬酸盐, 5.5
6	30	麦芽糖, 400	0.4mM 柠檬酸盐, 5.5
7	5	海藻糖, 150	10mM 乙酸盐, 5.5
8	1	乳糖, 20	不添加
9	150	海藻糖, 30	不添加
10	10	乳糖, 80	0.4mM 柠檬酸盐, 5.5
11	10	乳糖, 10	0.4mM 柠檬酸盐, 5.5

各个配方的组合物，同样进行对比例 1 中所述的稳定性考察。

15

实施例 5

米卡芬净液体制剂制备

对比例 1、对比例 2、实施例 3 和实施例 4 的样品分别进行稳定性考察后，用 HPLC 对活性物质进行分析。

20

70℃稳定性考察 4 周的结果如下表所示：

配方编号	0 天			70℃，4 周	
	外观	水分，%	残留量，%	外观	残留量，%
1	白色块状	1.01	100	白色块状	86.1
2	白色块状	0.97	100	白色块状	85.7
3	——	——	100	——	94.1
4	——	——	100	——	93.7
5	——	——	100	——	94.0
6	——	——	100	——	94.3
7	——	——	100	——	94.4
8	——	——	100	——	93.8
9	——	——	100	——	93.1
10	——	——	100	——	87.1
11	——	——	100	——	85.9

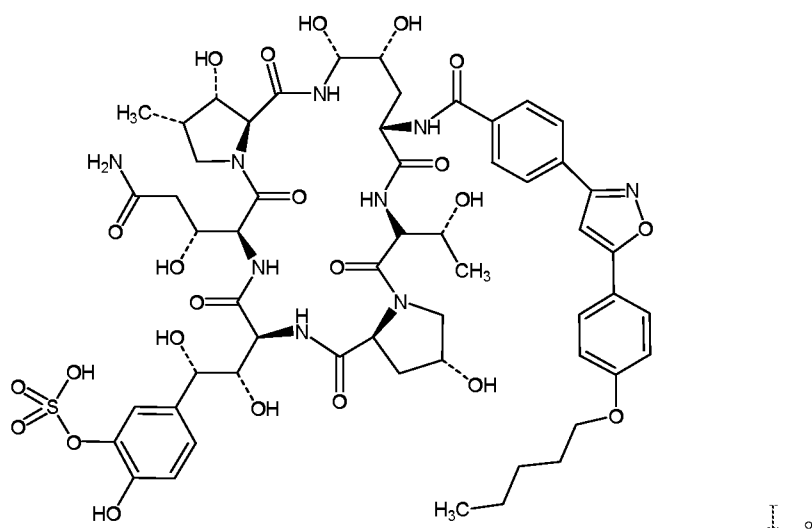
从上表可以看出，以海藻糖、蔗糖、乳糖或麦芽糖或其组合物为稳定剂
 5 的液体配方，且稳定剂与米卡芬净钠重量比为 100:1-1:20，优选 20:1-1:5 的情况下，其具有良好的稳定性。配方 1 和 6 的 HPLC 分析图谱见附图 1-4。

权 利 要 求

1. 用于抗真菌的药用组合物，其特征在于，所述的组合物包含：

a) 药用有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐；和

5 b) 药学上可接受量的稳定剂；



2. 如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，其中所述的式 I 化合物药学上可接受的盐优选为钠盐。

10

3. 如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，其中所述的稳定剂选自：单糖、二糖或多糖，或其组合物；优选自：乳糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、或其组合。

15

4. 如权利要求 1-3 任一所述的药用组合物，其特征在于，所述的组合物为液体制剂。

5. 如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，组合物中含有 1-150mg/ml 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

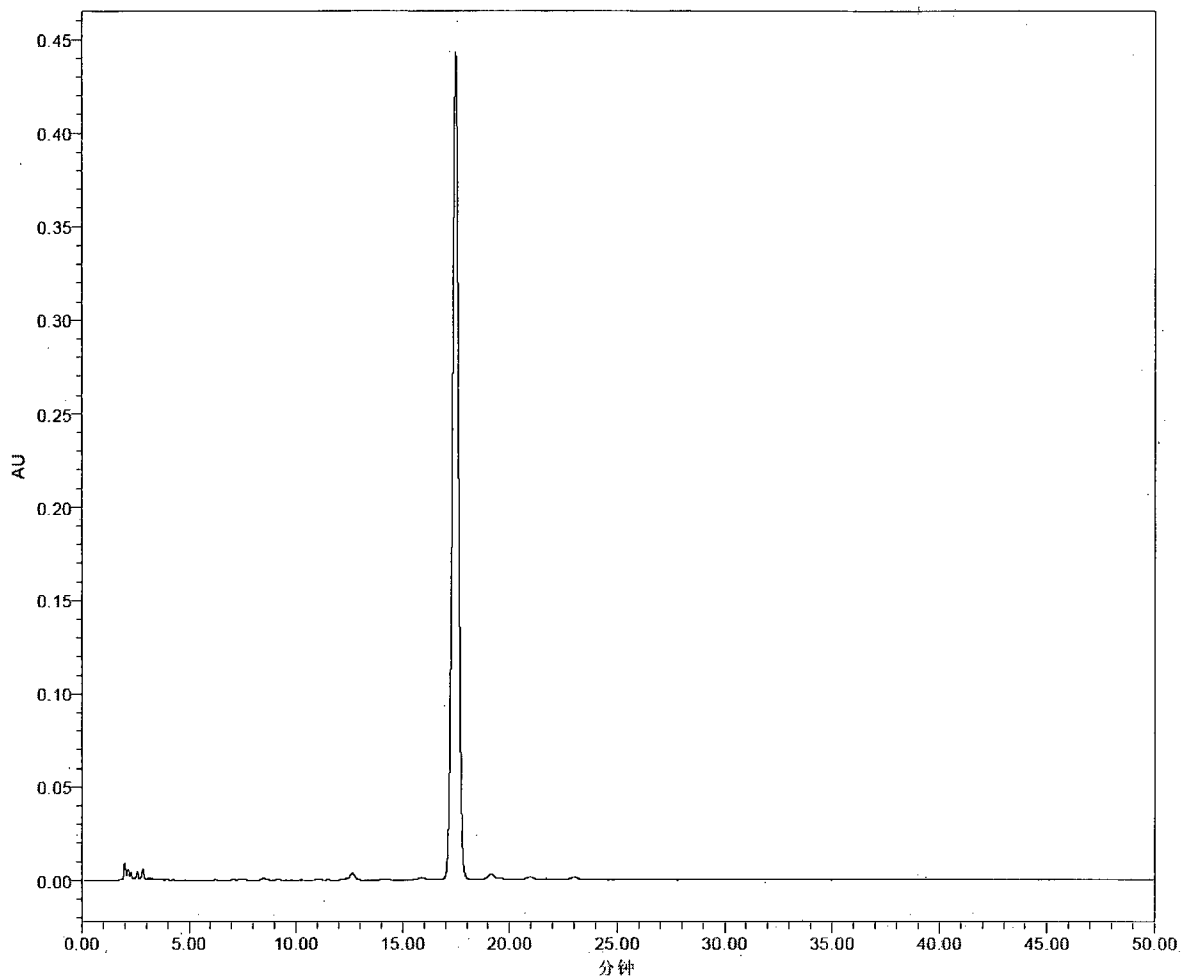
20

6. 如权利要求 5 所述的药用组合物，其特征在于，组合物中含有 5-100mg/ml 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，组合物中含有 10-500mg/ml 的稳定剂。

5 8. 如权利要求 7 所述的药用组合物，其特征在于，组合物中含有 20-400mg/ml 的稳定剂。

9. 如权利要求 1-8 任一所述的药用组合物的用途，其特征在于，用于制备预防和/或治疗哺乳动物真菌感染药物。

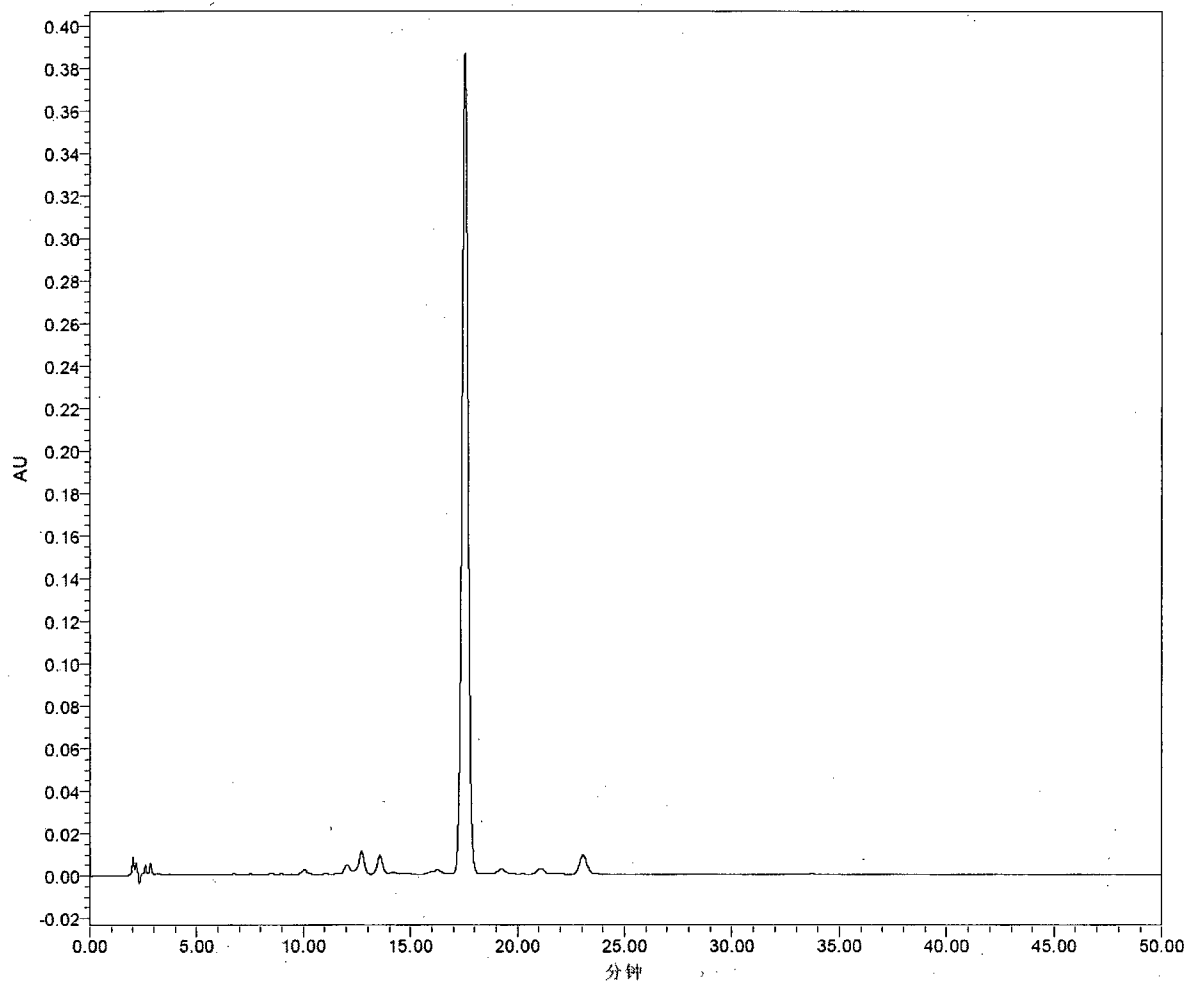


峰结果

	名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)
1		7.531	5746	329
2		8.469	12398	1068
3		8.694	1082	155
4		9.162	3095	211
5		11.045	5557	372
6		11.496	1523	114
7		12.650	69443	3613
8		15.883	22953	1093
9		16.562	4875	309
10		17.467	8845091	442627
11		18.398	1094	88

	名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)
12		19.143	75632	2864
13		20.955	35794	1425
14		21.721	16600	494
15		23.000	36389	1342
16		33.570	8540	171

图 1

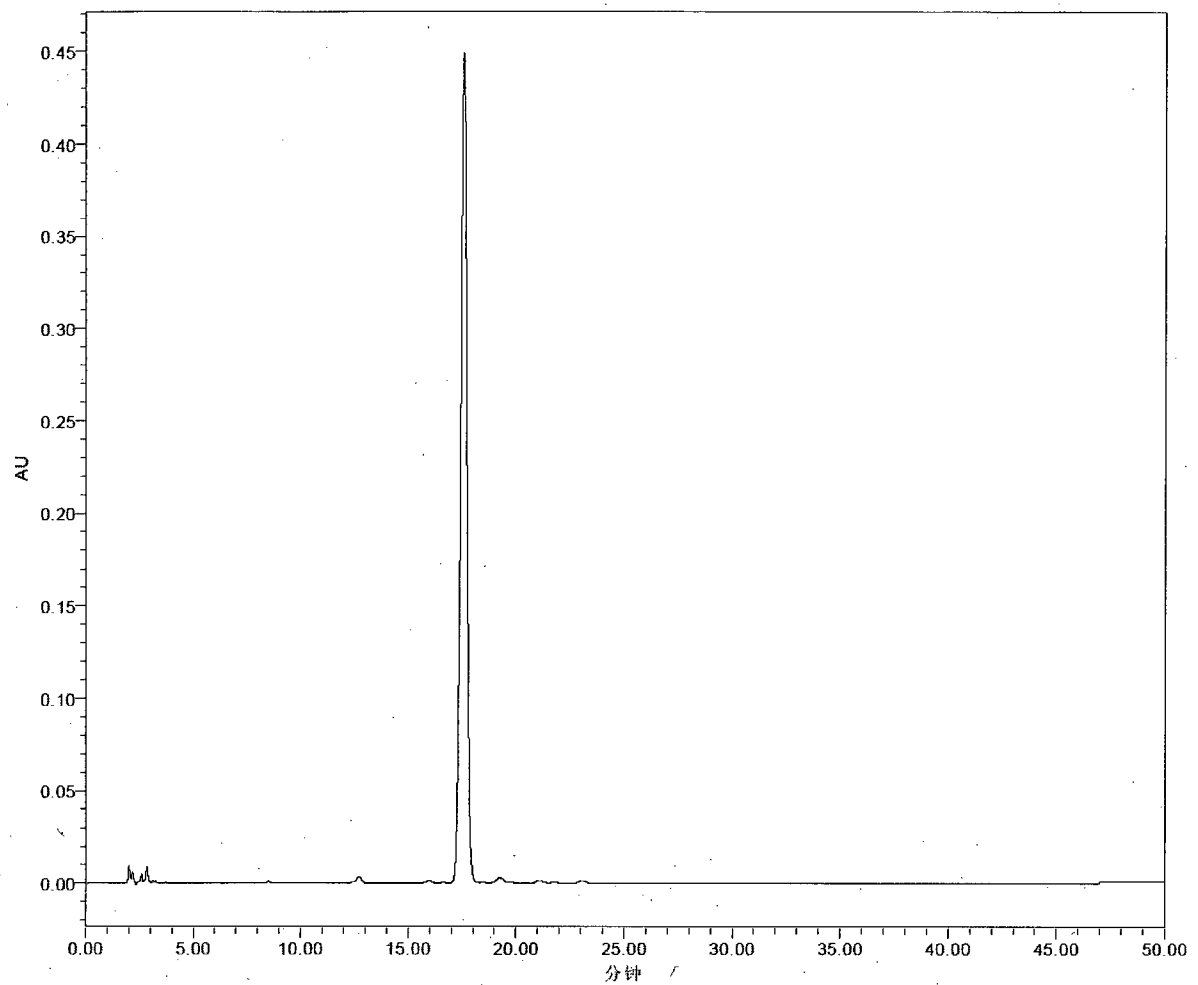


峰结果

	名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)
1		6.745	3911	451
2		7.514	3237	263
3		7.860	2023	163
4		8.498	8063	661
5		8.976	3211	200
6		10.044	41760	2351
7		11.005	4711	259
8		11.568	3961	309
9		12.034	95167	4775
10		12.718	211321	11032
11		13.563	161365	8936

	名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)
12		14.184	24435	948
13		14.801	8255	484
14		16.274	65800	2062
15		17.554	7755630	386472
16		18.518	5253	338
17		19.248	62829	2623
18		21.075	73266	2928
19		21.893	20808	673
20		23.059	234415	9298
21		24.343	2723	129
22		33.735	8949	176

图 2

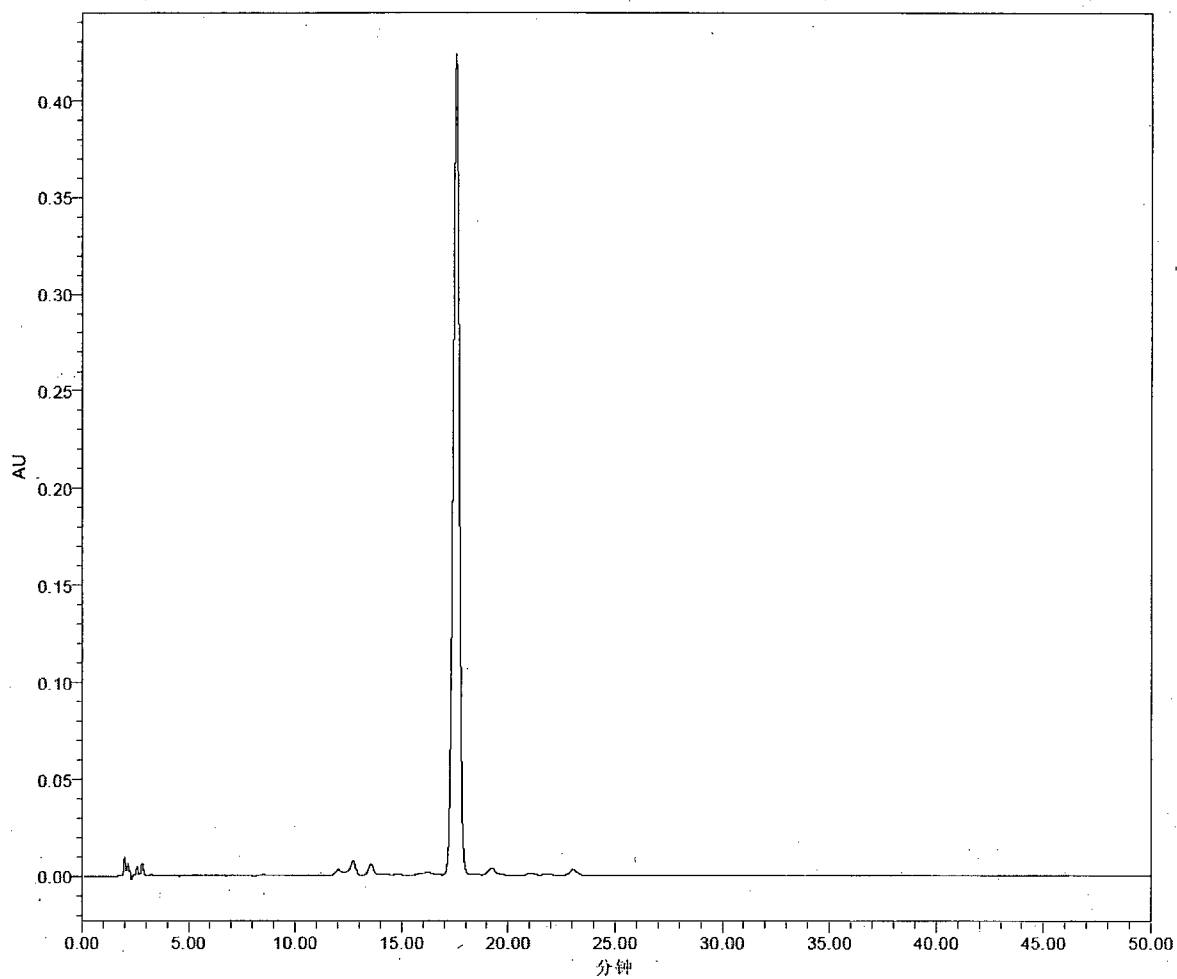


峰结果

	名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	%面积
1		7.560	5285	340	0.06
2		8.511	12196	984	0.13
3		9.203	3041	218	0.03
4		11.083	4326	294	0.05
5		11.570	1539	109	0.02
6		12.723	66192	3450	0.72
7		15.962	23186	1089	0.25
8		16.658	5416	334	0.06
9		17.566	8988538	448413	97.24
10		18.551	1207	93	0.01
11		19.255	72984	2694	0.79

	名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	%面积
12		21.085	23720	1044	0.26
13		23.067	28201	1214	0.31
14		33.813	7570	172	0.08

图 3



峰结果

	名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1		7.498	1318	116	0.01
2		8.501	9976	795	0.11
3		9.011	3762	209	0.04
4		9.914	1629	152	0.02
5		11.547	4444	275	0.05
6		12.033	60427	3001	0.66
7		12.710	157161	7654	1.72
8		13.556	99708	5590	1.09
9		14.159	13793	624	0.15
10		14.815	10091	467	0.11
11		16.022	19523	1073	0.21

	名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
12		16.239	34283	1303	0.38
13		17.549	8474435	422813	92.95
14		18.501	5033	336	0.06
15		19.238	88245	3604	0.97
16		21.069	30493	1208	0.33
17		21.832	17841	532	0.20
18		23.045	71898	2947	0.79
19		24.274	6240	251	0.07
20		33.774	6723	170	0.07

图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/070786

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: A61K, A61P

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)

CNTXT, USTXT, WOTXT, EPTXT, CNKI, ISI web of Knowledge, EMBASE: Micafungin, Mycamine, Fungusrd, Fungard, FK463, pneumocandin, echinocandin, stabiliz+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1315865 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 03 October 2001 (03.10.2001) see claims 1-15, pages 6-9 in description, embodiments 1-6	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 19 March 2012(19.03.2012)	Date of mailing of the international search report 05 April 2012(05.04.2012)
--	---

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

XING, Ying

Telephone No. (86-10)62411044

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/070786

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1315865 A	03.10.2001	WO 0102002 A1	11.01.2001
		AU 5572200 A	22.01.2001
		NO 20010893 A	24.04.2001
		EP 1107777 A1	20.06.2001
		BR 0006823 A	05.06.2001
		CZ 20011186 A3	12.09.2001
		KR 20010072903 A	31.07.2001
		HU 0103740 A2	28.02.2002
		AU 752265 B	12.09.2002
		ZA 200101589 A	27.11.2002
		JP 2003503462 A	28.01.2003
		JP 2002363097 A	18.12.2002
		JP 3381722 B2	04.03.2003
		NZ 510290 A	25.07.2003
		MX PA01000601 A	01.05.2002
		US 6774104 B1	10.08.2004
		US 2004157769 A1	12.08.2004
		EP 1107777 B1	27.10.2004
		DE 60015279 E	02.12.2004
		KR 100454784 B	05.11.2004
		ES 2225161 T3	16.03.2005
		RU 2251411 C2	10.05.2005
		DE 60015279 T2	25.05.2005
		IN KOLNP200100351 E	11.03.2005
		CZ 295720 B6	12.10.2005
		CN 1636591 A	13.07.2005
		MX 229863 B	10.08.2005
		CN 1179748 C	15.12.2004
		TW 233805 B1	11.06.2005
		US 7112565 B2	26.09.2006
		PH 1200001635 B1	23.09.2005
		IL 141455 A	31.12.2006
		CN 100352495 C	05.12.2007
		IN 215552 B	29.02.2008
		NO 330353 B1	04.04.2011

International application No.
PCT/CN2012/070786

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		JP 4691866 B2	01.06.2011
		CA 2341568 C	25.10.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/070786

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/12 (2006.01) i

A61K 9/08 (2006.01) i

A61K 47/26 (2006.01) i

A61P 31/10 (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: A61K, A61P

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))

CNTXT, USTXT, WOTXT, EPTXT, CNKI, ISI web of Knowledge, EMBASE: 米卡芬净, 咪克芬净, 米开民, 棘白菌素, 棘球白素, 稳定剂, Micafungin, Mycamine, Fungusrd, Fungard, FK463, pneumocandin, echinocandin, stabiliz+

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
X	CN 1315865 A (藤泽药品工业株式会社) 03.10 月 2001 (03.10.2001) 参见权利要求 1-15, 说明书第 6-9 页, 实施例 1-6	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

19.3 月 2012(19.03.2012)

国际检索报告邮寄日期

05.4 月 2012 (05.04.2012)

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

幸颖

电话号码: (86-10) 62411044

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2012/070786

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1315865 A	03.10.2001	WO 0102002 A1	11.01.2001
		AU 5572200 A	22.01.2001
		NO 20010893 A	24.04.2001
		EP 1107777 A1	20.06.2001
		BR 0006823 A	05.06.2001
		CZ 20011186 A3	12.09.2001
		KR 20010072903 A	31.07.2001
		HU 0103740 A2	28.02.2002
		AU 752265 B	12.09.2002
		ZA 200101589 A	27.11.2002
		JP 2003503462 A	28.01.2003
		JP 2002363097 A	18.12.2002
		JP 3381722 B2	04.03.2003
		NZ 510290 A	25.07.2003
		MX PA01000601 A	01.05.2002
		US 6774104 B1	10.08.2004
		US 2004157769 A1	12.08.2004
		EP 1107777 B1	27.10.2004
		DE 60015279 E	02.12.2004
		KR 100454784 B	05.11.2004
		ES 2225161 T3	16.03.2005
		RU 2251411 C2	10.05.2005
		DE 60015279 T2	25.05.2005
		IN KOLNP200100351 E	11.03.2005
		CZ 295720 B6	12.10.2005
		CN 1636591 A	13.07.2005
		MX 229863 B	10.08.2005
		CN 1179748 C	15.12.2004
		TW 233805 B1	11.06.2005
		US 7112565 B2	26.09.2006
		PH 1200001635 B1	23.09.2005
		IL 141455 A	31.12.2006
		CN 100352495 C	05.12.2007
		IN 215552 B	29.02.2008
		NO 330353 B1	04.04.2011
		JP 4691866 B2	01.06.2011
		CA 2341568 C	25.10.2011

主题的分类

A61K 38/12 (2006.01) i

A61K 9/08 (2006.01) i

A61K 47/26 (2006.01) i

A61P 31/10 (2006.01) i