(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
2011 年 1 月 27 日 (27.01.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/009382 A1

(51) 国际专利分类号:
*A61K 38/08* (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2010/075181

(22) 国际申请日: 2010 年 7 月 15 日 (15.07.2010)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200910055203.X 2009 年 7 月 23 日 (23.07.2009) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **中国人民解放军第二军医大学 (THE SECOND MILITARY MEDICAL UNIVERSITY,PLA)** [CN/CN]; 中国上海市杨浦区翔殷路 800 号, Shanghai 200433 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **芮耀诚 (RUI, Yaocheng)** [CN/CN]; 中国上海市国和路 111 弄 1 号 1201 室, Shanghai 200433 (CN)。 **李铁军 (LI, Tiejun)** [CN/CN]; 中国上海市翔殷路 905 号 1301 室, Shanghai 200433 (CN)。 **杨鹏远 (YANG, Pengyuan)** [CN/CN]; 中国上海市三门路 485 弄 11 号 302 室, Shanghai 200439 (CN)。 **章越凡 (ZHANG, Yuefan)** [CN/CN]; 中国上海市淞肇路 333 弄 17 号 1402 室, Shanghai 200441 (CN)。

(74) 代理人: **上海德昭知识产权代理有限公司 (SHANGHAI DANROSE RAYMOND INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD)**; 中国上海市杨浦区国定路 335 号 2 号楼 1409 室缪利明, Shanghai 200433 (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, RO, RS, RU, 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, 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, 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:

— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))

— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))

— 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: USE OF POLYPEPTIDE MICROMOLECULE MLIF IN PREPARING MEDICINE FOR PREVENTING AND TREATING MYOCARDIAL ISCHEMIA

(54) 发明名称 : 多肽小分子 MLIF 在制备防治心肌缺血药物中的应用

(57) Abstract: Use of polypeptide micromolecule MLIF in preparing medicine for preventing and treating myocardial ischemia, where amino acid sequence of the polypeptide micromolecule MLIF is Met-Gln-Cys-Asn-Ser.

(57) 摘要:

多肽小分子 MLIF 用于制备防治心肌缺血药物的用途。多肽小分子 MLIF 的氨基酸序列为 Met-Gln-Cys-Asn-Ser。

WO 2011/009382 A1

# 多肽小分子 MLIF 在制备防治心肌缺血药物中的应用

## 技术领域

本发明涉及生物医药技术领域，是一种多肽小分子 MLIF 用于制备防治心肌缺血药物的新用途。

## 背景技术

心肌缺血，是指心脏的血液灌注减少，导致心脏的供氧减少，心肌能量代谢不正常，不能支持心脏正常工作的一种病理状态。临床显示：引起心肌缺血最主要、最常见的病因，是冠状动脉狭窄。而冠状动脉狭窄的主要原因是动脉粥样硬化。因冠状动脉粥样硬化引起的心脏病就是大家常说的冠心病。心肌缺血是冠心病的一种，目前有多种治疗方案如放置支架、球囊扩张术，但药物治疗仍为主要的方法。可选择硝酸酯类药物（如单硝酸异山梨酯或其缓释剂型），β-受体阻断剂如普萘洛尔和钙通道阻滞药如硝苯地平；主要是扩张冠状动脉，增加心肌的供氧；减少外周阻力、心脏做功，降低心肌耗氧。还应该服用他汀类药物（如阿伐他汀、辛伐他汀）一方面降低血浆中的胆固醇，一方面稳定动脉斑块，防止斑块脱落形成血栓，造成中风等。

炎症反应在心肌缺血损伤中起重要作用，主要过程包括中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞等炎症细胞的趋化、浸润以及炎症因子的合成和分泌。但目前临床尚无主要从抗炎机制保护心肌缺血的药物。单核细胞移动抑制因子（MLIF），是一种抗炎性反应的多肽，是从无菌

培养的溶组织内阿米巴中发现的五肽，其氨基酸序列为：Met-Gln-Cys-Asn-Ser。体外培养和体内实验证明该肽能抑制人单核细胞、多形核白细胞的移动。溶组织内阿米巴通过产生该抗炎症多肽，影响细胞因子分泌，限制炎症的产生，逃避宿主免疫。文献报道，这种五肽分子不仅可以直接作用于炎症细胞，也可以通过干扰炎症细胞因子的分泌影响炎症反应的过程，对MIP-1α、MIP-1β等炎症趋化因子有显著的抑制作用，同时还可以抑制1L-1β、TNF-α等炎症细胞因子分泌以及相应受体的表达。本发明人在研究中发现，MLIF具有防治缺血性脑血管病的功能，并已申请专利（申请号：200810200610.0），但迄今为止，尚未见该多肽具有防治心肌缺血功能的报道。

## 发明内容

本发明对多肽小分子 MLIF 提供一种用于制备防治心肌缺血药物的新用途。

经大鼠冠状动脉结扎造成心肌缺血模型的药理实验，多肽小分子 MLIF 能显著降低心肌缺血所致大鼠心肌损伤和心肌梗塞区范围，表明其具有防治心肌缺血功能，因此可用于制备防治心肌缺血药物。

## 具体实施方式

现对本发明作详细描述。

### 一. 多肽小分子 MLIF：

氨基酸序列为 Met-Gln-Cys-Asn-Ser

由上海生工生物科技公司合成，纯度在 95%以上。

**二. 动物实验：**

（一）对大鼠急性心肌缺血损伤心肌梗死体积的保护作用

**1. 实验动物**

SD大鼠，雄性，清洁级，体重：200-220克，由中国人民解放军第二军医大学实验动物中心提供（许可证号：SCXK（沪）-2007-0003）。

**2、实验分组**

将实验大鼠随机分成 4 组：假手术组 8 只，模型组 9 只，**MLIF** 低剂量组 11 只，**MLIF** 高剂量组 12 只，给药剂量按体重计，**MLIF** 低剂量组给予 0.15mg/kg，**MLIF** 高剂量组给予 0.5mg/kg，以生理盐水为溶剂配成注射液，尾静脉注射给药。

**3、大鼠冠状动脉结扎及心肌梗塞面积的测量**

将雄性 SD 大鼠分别用 25%乌拉坦（0.4ml/100g）腹腔麻醉，仰卧位固定，在胸左侧第五肋间处切开胸壁并沿胸骨左缘 2 mm 处切断第四和第五肋骨，剪开心包膜，暴露心脏，于左冠状动脉前降支下穿 1 根 0/3 号缝合线，从股静脉缓慢注射给药 10 min 后立刻结扎左心冠状动脉前降支，将心脏放回胸腔，用手尽量排出胸内残留气体，迅速关闭胸腔并拉紧荷包抽口，整个开胸到闭胸操作过程在 30 S 内完成，大鼠冠脉结扎后造成心肌缺血，假手术组大鼠冠脉不结扎。冠脉结扎后 15min 各大鼠尾静脉注射给药，**MLIF** 低剂量组给予 0.15mg/kg，**MLIF** 高剂量组给予 0.5mg/kg，假手术组和模型组注射等体积生理盐

水。各组动物都在冠脉结扎后 5h 处死大鼠。取出心脏，在冠脉结扎线下，平行于冠状沟，将心室肌平均横切成 5 片，将 5 片心肌置于硝基四氮唑蓝（N-BT）染液中，振摇染色 15min 后取出，正常心肌染为暗蓝色，梗塞区心肌则不着色，通常呈浅黄色。在解剖镜下分离梗塞区，分别称全心重、左心重、梗死重，以梗塞区心肌重量占心肌重量的百分比（%）来作为衡量梗塞范围的测量指标。

**4 、数据及统计学处理**

实验数据以$\bar{x}\pm SD$表示，用 SPSS 10.0 进行方差分析，做差异的显著性检验。结果见表 1。

表 1 药物对冠脉结扎大鼠心肌缺血损伤的影响（$\bar{x}\pm SD$）

| 组　别 | 假手术组 | 模型组 | 药物低剂量组 | 药物高剂量组 |
|---|---|---|---|---|
| 动物数 | 8 | 9 | 11 | 12 |
| 全心重（mg） | 728±58 | 763±45 | 832±63.5 | 779±51.2 |
| 左心室重（mg） | 497±36 | 532±33.1 | 566±48.1 | 526±31.5 |
| 梗塞区重量（mg） | 0±0 | $201\pm37.4^{\Delta\Delta}$ | $187\pm22.8^{\Delta\Delta}$ | $158\pm22.4^{\Delta\Delta}$ |
| 梗塞区/全心（%） | 0±0 | $26\pm4.1^{\Delta\Delta}$ | $22\pm1.9^{\Delta\Delta,*}$ | $20\pm2.7^{\Delta\Delta,**}$ |
| 梗塞区/左心室（%） | 0±0 | $38\pm6^{\Delta\Delta}$ | $33\pm3.2^{\Delta\Delta,*}$ | $30\pm3.7^{\Delta\Delta,**}$ |

与假手术比较，$^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$；与模型组比较，*P<0.05, **P<0.01。

由表 1 可见，大鼠冠脉结扎后缺血 5h，模型组梗塞区/全心和梗塞区/左心室的百分比分别为 26±4.1%，38±6%，与假手术比较差异非常显著（P<0.01）。**MLIF** 高剂量组（0.5mg/kg）梗塞区/全心和梗塞区/左心室的百分比为 20±2.7%，30±3.7%，与模型组比较，差异非常显著（P<0.01）；低剂量组（0.15 mg/kg）梗塞区/全心和梗塞区/左心室的百分比为 22±1.9，33±3.2%,与模型组比较，差异显著（P<0.05）。说明 **MLIF** 可减小缺血所致大鼠心肌损伤心肌梗塞区范

围，对心肌缺血损伤有保护作用。

**（二）对急性心肌缺血大鼠血清肌酸激酶（CK）和乳酸脱氢酶（LDH）的影响：**

**1. 实验动物**

SD大鼠，雄性，清洁级，体重：200-220克，由中国人民解放军第二军医大学实验动物中心提供（许可证号：SCXK（沪）-2007-0003）。

**2、实验分组**

将实验大鼠随机分成 4 组：假手术组 7 只，模型组 8 只，**MLIF** 低剂量组 8 只，**MLIF** 高剂量组 9 只，给药剂量按体重计，**MLIF** 低剂量组给予 0.15mg/kg，**MLIF** 高剂量组给予 0.5mg/kg，以生理盐水为溶剂配成注射液，尾静脉注射给药。

**3、大鼠冠状动脉结扎及血清CK及LDH的测定：**

大鼠冠状动脉结扎如前。各组动物在冠脉结扎后5h股动脉取血3ml，按常规离心取血清，半自动生化仪测定其血清乳酸脱氢酶（LDH）、肌酸激酶（CK）活性。

**4、数据及统计学处理**

实验数据以 $\bar{x} \pm SD$ 表示，用 SPSS 10.0 进行方差分析，做显著性检验。结果见表 2。

由表 2 可见，大鼠冠脉结扎后造成心肌缺血，心肌细胞损伤，细胞内 LDH、CK 释放入血，模型组大鼠血清 LDH 和 CK 增加，分别为 4736±755.7 IU/L 和 7680±2380IU/L,与假手术比差异非常显著

（P<0.01）。高剂量组（0.5mg/kg）大鼠血清 LDH 和 CK 分别为 3642±817 IU/L（P<0.01）和 5244±1787.8 IU/L（P<0.05）； 低剂量组（0.15mg/kg)大鼠血清 LDH 和 CK 分别为 3156±864.1 IU/L(P<0.01）和 5258±2114.3 IU/L（P<0.05)。说明药物可降低心肌缺血大鼠血清 LDH 和 CK 含量,对心肌缺血损伤有保护作用。

表 2 药物对冠脉结扎大鼠的肌酸激酶（CK）和乳酸脱氢酶(LDH)的影响（$\bar{x}$±SD）

| 组 别 | 动物数 | CK (IU/L) | LDH (IU/L) |
|---|---|---|---|
| 假手术组 | 7 | 2633±344.9 | 1226±421.3 |
| 模型组 | 8 | $7680\pm2380^{\Delta\Delta}$ | $4736\pm755.7^{\Delta\Delta}$ |
| 药物低剂量组 | 8 | $5258\pm2114.3^{\Delta\Delta,*}$ | $3156\pm864.1^{\Delta\Delta,**}$ |
| 药物高剂量组 | 9 | $5244\pm1787.8^{\Delta\Delta,*}$ | $3642\pm817^{\Delta\Delta,**}$ |

与假手术比较，$^{\Delta}$P<0.05, $^{\Delta\Delta}$P<0.01；与模型组比较，*P<0.05, **P<0.01。

上述实验结果表明，MLIF 0.15mg/kg 和 0.5mg/kg 能降低冠脉结扎大鼠心肌梗塞面积，降低血清 CK 及 LDH，表明对心肌缺血损伤具有保护作用。因此，MLIF 可用于制备防治心肌缺血药物。

# 权利要求书

1、多肽小分子 MLIF 在制备防治心肌缺血药物中的应用，所述多肽小分子 MLIF 的氨基酸序列为 Met-Gln-Cys-Asn-Ser。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/075181

**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: 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)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, ISI Web of Knowledge, NCBI:
monocyte locomotion inhibitory factor, MLIF, anti-inflammatory pentapeptide, myocardial ischemia, myocardial injury, myocardial infarction, sequence search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| PX | CN101612384A (UYPL-N), 30 Dec. 2009 (30.12.2009), see claim 1. | 1 |
| A | CN101361961A (UYPL-N), 11 Feb. 2009 (11.02.2009), see whole document. | 1 |
| A | LIU, Mingshun et al: "CLINICAL STUDY ON TREATMENT AND PREVENT OF CARDIOMUSCULAR ISCHEMIA RESULTING FROM CEREBRAL ISCHEMIA AND ECG", JOURNAL OF MODERN ELECTROPHYSIOLOGY, 1996, Vol. 3, No. 4, pages 193-197. | 1 |
| A | WO0000511A1 (CBRC-N), 06 Jan. 2000 (06.01.2000), see whole document. | 1 |

☒ 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 |
|---|---|
| 14 Oct. 2010 (14.10.2010) | **28 Oct. 2010 (28.10.2010)** |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br>The State Intellectual Property Office, the P.R.China<br>6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088<br>Facsimile No. 86-10-62019451 | Authorized officer<br>LU,Chun<br>Telephone No. (86-10)62411048 |

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/075181

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item item1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of:

   a. a sequence listing filed or furnished

      ☒ on paper

      ☐ in electronic form

   b. time of filing or furnishing

      ☒ contained in the applicant as filed

      ☐ filed together with the application in electronic form

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/075181

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | LI, Bo: "Inflammation Influence and Antinflammation Therapeutic Effect of Sodium Diclofenac on Experimental Acute Myocardial Ischemia of Rabbits", Chinese Master's Theses Full-text Database Medicine and Health Sciences, 2004, Vol. 3. | 1 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/075181

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|---|---|---|
| CN101612384A | 30.12.2009 | NONE | |
| CN101361961A | 11.02.2009 | NONE | |
| WO0000511A1 | 06.01.2000 | AU4729199A | 17.01.2000 |
| | | MX9805265A1 | 01.08.2000 |
| | | US6524591B1 | 25.02.2003 |
| | | US2004001855A1 | 01.01.2004 |
| | | US2004259807A1 | 23.12.2004 |
| | | US7078044B2 | 18.07.2006 |
| | | US2008167253A1 | 10.07.2008 |
| | | US7514090B2 | 07.04.2009 |
| | | US7569229B2 | 04.08.2009 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/075181

**CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 38/08 (2006.01) i
A61P 9/10 (2006.01) i

# 国际检索报告

国际申请号
**PCT/CN2010/075181**

**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）)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, ISI Web of Knowledge, NCBI:

单核细胞移动抑制因子，心肌缺血，心肌损伤，心肌梗塞，monocyte locomotion inhibitory factor, MLIF, anti-inflammatory pentapeptide, myocardial ischemia, myocardial injury, myocardial infarction, 序列检索

**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 | CN101612384A（中国人民解放军第二军医大学），30.12 月 2009 (30.12.2009)，见权利要求 1。 | 1 |
| A | CN101361961A（中国人民解放军第二军医大学），11.2 月 2009 (11.02.2009)，见全文。 | 1 |
| A | 刘名顺等：“防治脑缺血引起心肌缺血的临床与心电图研究”，现代电生理学杂志，1996 年，第 3 卷第 4 期，第 193-197 页。 | 1 |
| A | WO0000511A1 (CBRC-N)，06.1 月 2000 (06.01.2000)，见全文。 | 1 |

☒ 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 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 14.10 月 2010 (14.10.2010) | **28.10 月 2010 (28.10.2010)** |
| ISA/CN 的名称和邮寄地址：<br>中华人民共和国国家知识产权局<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088<br>传真号：　(86-10)62019451 | 受权官员<br>陆纯<br>电话号码：(86-10) **62411048** |

国际检索报告

国际申请号
**PCT/CN2010/075181**

**第I栏　核苷酸和/或氨基酸序列(续第 1 页第 1.c 项)**

1、关于国际申请中所公开的任何对要求保护的发明必要的**核苷酸和/或氨基酸序列**, 国际检索是在下列基础上进行的：

a. 序列表的提交或提供

☒ 纸件形式

☐ 电子形式

b. 提交或提供时间

☒ 包含在申请提交时的国际申请中

☐ 以电子形式与国际申请一起提交

☐ 为检索之用随后提交本单位

2、☐ 另外，在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下，提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的申请中的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围（如适用）的所需声明。

3. 补充意见

国际检索报告

国际申请号
**PCT/CN2010/075181**

**C(续). 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 |
|---|---|---|
| A | 李波：“炎症对急性缺血性心脏病的影响及其双氯酚酸钠抗炎治疗的实验研究”，中国优秀硕士学位论文全文数据库医药卫生科技辑，2004 年，第 3 期。 | 1 |

# 国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号
**PCT/CN2010/075181**

| 检索报告中引用的专利文件 | 公布日期 | 同族专利 | 公布日期 |
|---|---|---|---|
| CN101612384A | 30.12.2009 | 无 | |
| CN101361961A | 11.02.2009 | 无 | |
| WO0000511A1 | 06.01.2000 | AU4729199A | 17.01.2000 |
| | | MX9805265A1 | 01.08.2000 |
| | | US6524591B1 | 25.02.2003 |
| | | US2004001855A1 | 01.01.2004 |
| | | US2004259807A1 | 23.12.2004 |
| | | US7078044B2 | 18.07.2006 |
| | | US2008167253A1 | 10.07.2008 |
| | | US7514090B2 | 07.04.2009 |
| | | US7569229B2 | 04.08.2009 |

主题的分类

A61K 38/08 (2006.01) i

A61P 9/10 (2006.01) i