

(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9月9日 (09.09.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/106951 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/4422 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/074004
- (22) 国际申请日: 2010年6月17日 (17.06.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
2010101168675 2010年3月3日 (03.03.2010) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 施慧达药业集团 (吉林) 有限公司 (SHIHUIDA PHARMACEUTICALS GROUP (JILIN) LTD) [CN/CN]; 中国上海市宝山区高逸路 105 号 6 楼, Shanghai 200439 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 杨彦玲 (YANG, Yanling) [CN/CN]; 中国上海市宝山区高逸路 105 号 6 楼, Shanghai 200439 (CN)。 薛传校 (XUE, Chuanxiao) [CN/CN]; 中国上海市宝山区高逸路 105 号 6 楼, Shanghai 200439 (CN)。 张喜田 (ZHANG, Xitian) [CN/CN]; 中国上海市宝山区高逸路 105 号 6 楼, Shanghai 200439 (CN)。 许威 (XU, Wei) [CN/CN]; 中国上海市宝山区高逸路 105 号 6 楼, Shanghai 200439 (CN)。 张严 (ZHANG, Yan) [CN/CN]; 中国上海市宝山区高逸路 105 号 6 楼, Shanghai 200439 (CN)。
- (74) 代理人: 上海唯源专利代理有限公司 (WEI YUAN PATENT LAW L. L. C.); 中国上海市徐汇区零陵路 585 号 10 楼 H 座曾耀先, Shanghai 200030 (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:

— 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: COMPOUND PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF LEVOAMLODIPINE

(54) 发明名称: 左旋氨氯地平复方药物组合物

(57) Abstract: A compound pharmaceutical composition of levoamlodipine containing levoamlodipine or pharmaceutically acceptable salts thereof and chlortalidone is disclosed by the present invention. Levoamlodipine and chlortalidone are used as a combination for treating hypertension in the present invention. There is a satisfactory synergic hypotensive effect between levoamlodipine and chlortalidone. And the side effect of drowsy from retention of sodium and water initiated by using levoamlodipine alone is improved. Moreover, levoamlodipine can reinforce the insulin sensitivity of the body, and resist the side effect of increased blood glucose caused by chlortalidone. The pharmaceutical combination of levoamlodipine and chlortalidone can also overcome the feature of slow effect of levoamlodipine in antihypertension.

(57) 摘要: 本发明公开了一种左旋氨氯地平复方药物组合物, 其包括左旋氨氯地平或其药学上可接受的盐, 以及氯噻酮。本发明将左旋氨氯地平与氯噻酮联合用药用于治疗高血压, 左旋氨氯地平和氯噻酮之间具有良好的协同降压作用, 并且改善了左旋氨氯地平单独用药引发钠水潴留的水肿副作用。另外, 左旋氨氯地平能增强机体的胰岛素敏感性, 可以抵抗氯噻酮导致血糖升高的副作用。左旋氨氯地平和氯噻酮的药物组合还克服了左旋氨氯地平降压起效慢的特点。

WO 2011/106951 A1

左旋氨氯地平复方药物组合物

技术领域

本发明属于制药领域，尤指一种左旋氨氯地平复方药物组合物。

背景技术

高血压是一种以体循环动脉收缩压（SBP）和（或）舒张压（DBP）升高为特征的临床综合症，是目前最常见的心血管疾病之一。据最新统计资料，目前我国高血压的患病率已上升到 11.68%，尤其高血压继发的心、脑、肾等靶器官的损害，严重影响患者的寿命和生活质量。

氨氯地平是第三代双氢吡啶类钙通道阻滞剂，为长效二氢吡啶类降压药物，化学名为 3-乙基-5-甲基-2-(2-氨乙氧甲基)-4-(2-氯苯基)-1,4-二氢-6-甲基-3,5-吡啶二羧酸酯。该化合物有左旋和右旋两种同型异构体，左旋体钙拮抗活性是右旋体的 1000 倍，是消旋体的 2 倍，同时副作用大大降低。左旋氨氯地平可以治疗心力衰竭的高血压，逆转心室肥厚，改善心脏舒张期松弛功能，保护肾功能，轻微利尿，预防冠心病、心肌梗死和脑卒中，还能部分逆转异常的血压昼夜节律，轻微抗血小板，抗心肌缺血，抗心律失常，增加胰岛素敏感性和一定的抗动脉粥样硬化等作用。但左旋氨氯地平在降压过程中，起效较慢，而且使用剂量较高易引发钠水潴留造成肢端水肿等副反应，相当一部分患者因此停药，临床应用上受到了一定的限制。

氯噻酮，是常用的噻嗪类利尿剂，化学名：5-(2,3-二氢-1-羟基-3-氧代-1H-异氮杂茛-1-基)-2-氯苯磺酰。其降压机制不仅仅是通过利尿来排钠，减少血容量，使心输出量降低而降压，主要还是通过降低血管平滑肌钠离子含量，减弱小动脉平滑肌对加压物质的反应，从而使血管扩张而降压。氯噻酮具有降压起效较快的优点，但是长期单独使用会引起水、电解质紊乱，导致低钾血症；抑制胰岛素释放导致高血糖症；干扰肾小管排泄尿酸引起高尿酸症。

发明内容

本发明针对现有技术中的左旋氨氯地平在单独用药降压过程中引发钠水潴留造成肢端水肿副作用，氯噻酮单独用药时易引起低钾血症，高血糖症以及高尿酸症等副作用，目的在于提供一种左旋氨氯地平复方药物组合物。

本发明的左旋氨氯地平复方药物组合物包括左旋氨氯地平或其药学上可

接受的盐，以及氯噻酮。

本发明将左旋氨氯地平与氯噻酮联合使用，可以降低治疗过程中左旋氨氯地平与氯噻酮的用药剂量，而达到相同甚至更优的降血压效果，并且由于左旋氨氯地平与氯噻酮的低剂量给药，从而降低左旋氨氯地平引发钠水潴留的水肿，以及氯噻酮引起的低钾血症，高血糖症以及高尿酸症等副作用。另外，左旋氨氯地平能增加机体的胰岛素敏感性，联合氯噻酮用药时可抵抗氯噻酮引起的高血糖症。除此之外，氯噻酮的利尿性能也可以进一步降低左旋氨氯地平引发钠水潴留的水肿副作用。

在本发明中，所述左旋氨氯地平与所述氯噻酮的重量比为 1: 1-10，优选为 1: 5-7.5。

所述药学上可接受的盐选自下列盐组中的一种或几种：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、氢氯酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐和酒石酸盐。

本发明的左旋氨氯地平复方药物组合物，还包括制药学上可接受的辅料。

在本发明的左旋氨氯地平复方药物组合物中，左旋氨氯地平的含量优选为 0.8-4.0 重量%，更优选 2.0-4.0 重量%；氯噻酮的含量优选为 4.0-40 重量%，更优选 10-20 重量%。

所述的制药学上可接受的辅料选自下列物质组中的一种或几种：微晶纤维素、预胶化淀粉、乳糖、羟甲基淀粉钠和硬脂酸镁。

本发明的左旋氨氯地平复方药物组合物还可包括：制药学上可接受的稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂和/或矫味剂。

本发明的左旋氨氯地平复方药物组合物可以制成口服制剂，如片剂或胶囊剂，片剂可加包糖衣、薄膜衣或者不包衣。

本发明的积极进步效果在于：本发明将左旋氨氯地平与氯噻酮联合用药，相互之间具有良好的协同降压作用。在达到相同甚至更优的降血压效果的同时，可以降低左旋氨氯地平与氯噻酮的给药剂量。不但如此，低剂量的左旋氨氯地平也可降低左旋氨氯地平引发钠水潴留的水肿副作用，并且氯噻酮的利尿性能还可进一步降低左旋氨氯地平引发钠水潴留的水肿副作用。除此之外，低剂量的氯噻酮也可降低氯噻酮引起的低钾血症，高血糖症以及高尿酸症等副作用。另外，左旋氨氯地平能增加机体的胰岛素敏感性，联合氯噻酮用药时可抵抗氯噻酮引起的高血糖症。由于氯噻酮降压起效较快，因此

左旋氨氯地平 and 氯噻酮联合用药用于高危高血压患者，克服了左旋氨氯地平降压起效慢的特点。另外，左旋氨氯地平 and 氯噻酮联合用药降低收缩压的效果显著，特别适合老年单纯收缩期高血压使用。

具体实施方式

降压效果实施例 1

1.1 实验材料 苯磺酸左旋氨氯地平（市上有售，施慧达®）；氯噻酮（购自常州市新力医药化工有限公司）；其他试剂均购自 Sigma 公司。自发性高血压（血压高于 200 mmHg）雄性 Wistar 大鼠（购自复旦大学上海医学院实验动物部），体重 120-150 g。

苯磺酸左旋氨氯地平和氯噻酮用 0.5% 的羧甲基纤维素（CMC）制备成混悬液，按灌胃浓度的 10 倍配制成贮存液，4℃ 冰箱避光保存备用，临用前用 0.5% 的 CMC 稀释。

1.2 实验方法

给药方法：按照临床大鼠灌胃给药方法进行灌胃，每组 8 只，给药容量为 1mL/kg，对照组给予等体积 0.5% CMC。

血压测定方法：采用 MedLab®-MS60X 型大鼠尾动脉无创血压测定系统测试大鼠的血压。将大鼠尾根部放在加热灯(100W)下 5~10 min，待局部血管充分扩张后，将其穿过加压尾套，适度旋紧尾固定器上的固定旋钮，使大鼠尾部腹面正中与无创尾动脉血压测定分析系统的脉搏传感器紧密接触，同时观测系统的脉搏波形，出现稳定的脉搏波时即可开始测定血压。动物安静后给尾套充气加压，可见脉搏波逐渐减小至消失，然后放气到脉搏波完全恢复，点击“当前数据分析”，即可得到测定的结果。重复测量 3 次，取平均值。

血压测定时间：每组动物均在上午测定基础血压，基础血压测定 30 min 后灌胃给予受试药物，分别观察给药后 2、6、12 和 24 小时药物对血压的影响。

实验方案：根据已有临床经验苯磺酸左旋氨氯地平的起效剂量为 3.465 mg/kg（含左旋氨氯地平 2.5mg/kg），氯噻酮的起效剂量为 12.5mg/kg。为了确定最优比例，采用正交设计的方法。苯磺酸左旋氨氯地平剂量分别设定为 1.386mg/kg（含左旋氨氯地平 1.0mg/kg），3.465mg/kg（含左旋氨氯地平 2.5mg/kg），10.395mg/kg（含左旋氨氯地平 7.5mg/kg）；氯噻酮分别设定为 5.0mg/kg，10.0mg/kg，25.0mg/kg。设计表如下表 1。

表 1 左旋氨氯地平 and 氯噻酮的剂量配比

左旋氨氯地平(L)剂量 (mg/kg)	氯噻酮(C)剂量(mg/kg)		
	5.0	10	25
1.0	L1C5	L1C10	L1C25
2.5	L2.5C5	L2.5C10	L2.5C25
7.5	L7.5C5	L7.5C10	L7.5C25

分别将上述 9 种配比的复方制剂给 9 组大鼠灌胃，测定血压，实验结果如表 2。

表 2 不同配比给药大鼠血压随时间变化

血压 (mmHg)	用药前	2h	6h	12h	24h
L1C5	243±25	232±30	221±26	249±31	235±24
L2.5C5	245±31	226±20	218±19	230±24	225±28
L7.5C5	240±26	170±26	163±21	200±21	179±25
L1C10	243±30	224±25	210±18	235±27	218±22
L2.5C10	248±31	187±24	175±23	201±23	176±19
L7.5C10	246±27	164±28	160±21	187±19	169±24
L1C25	242±31	210±30	202±18	239±30	222±27
L2.5C25	247±28	174±26	166±20	198±26	172±20
L7.5C25	244±27	156±26	153±21	187±25	160±30

由表 2 可知服药 6h 后，各组血压降幅均大于 20 mmHg，说明各种药物配比方式都是有效的。服药 24h 后，L1C5 降幅不到 20 mmHg，说明这一组合药效不能维持 24h。另外，L7.5C5、L7.5C10、L7.5C25、L2.5C25 等组血压降幅超过 60 mmHg，降幅过大，不适合用于一般患者，所以优选配比为左旋氨氯地平 2.5-5.0mg，氯噻酮为 12.5-25.0 mg。

临床应用实施例 1

入选原发性高血压患者（收缩压 ≥ 160 mm Hg），分成 3 组，每组 30 人，左旋氨氯地平组，给予左旋氨氯地平 5.0mg/d；氯噻酮组，给予氯噻酮 25.0mg/d；联合用药组，给予左旋氨氯地平 2.5mg/d 以及氯噻酮 12.5mg/d。治疗 8 周，观察收缩压降幅，水肿发生率，低钾血症发生率等，结果如下表 3。

表 3 收缩压降幅及不良反应发生率情况

组别	收缩压降幅(mmHg)	水肿发生率(%)	低钾血症发生率(%)
左旋氨氯地平组	22.7 ± 7.8	10	0
氯噻酮组	20.5 ± 8.5	0	20.3
联合用药组	29.6 ± 10.4	0	6.7

由表 3 可以看出，联合用药组的收缩压降幅最大，其用药剂量为左旋氨氯地平组的一半剂量与氯噻酮组的一半剂量，而其收缩压显著高于 ($P < 0.05$) 氨氯地平组和氯噻酮组。说明联合用药具有协同作用，降压效果更好。并且联合用药组的水肿发生率、低血钾症发生率分别显著低于 ($P < 0.05$) 左旋氨氯地平组与氯噻酮组，表明联合用药降低了两种药物间的不良反应发生率。另外，实验过程中还发现联合用药组起效时间也明显较左旋氨氯地平组短，略长于氯噻酮组。

制剂实施例 1~6

表 4 是制做 1000 片的左旋氨氯地平和氯噻酮复方片剂的配比表。

表 4 左旋氨氯地平和氯噻酮复方片剂的配方

组分	实施例 1	实施例 2	实施例 3
苯磺酸左旋氨氯地平(g)	1.74 (相当于左旋氨氯地平 1.25)	6.95 (相当于左旋氨氯地平 5.00)	6.94 (相当于左旋氨氯地平 5.00)
氯噻酮(g)	12.50	5.00	25.00
微晶纤维素(g)	25.00	25.00	12.50
预胶化淀粉(g)	65.46	67.05	59.56
乳糖(g)	10.00	10.00	10.00
羟甲基淀粉钠(g)	5.00	5.00	5.00
硬脂酸镁(g)	1.00	1.00	1.00
95%乙醇	适量	适量	适量

表 4(续) 左旋氨氯地平和氯噻酮复方片剂的配方

组分	实施例 4	实施例 5	实施例 6
苯磺酸左旋氨氯地平(g)	3.47 (相当于左旋氨氯地平 2.50)	6.95 (相当于左旋氨氯地平 5.00)	3.47 (相当于左旋氨氯地平 2.50)
氯噻酮(g)	12.50	12.50	25.00
微晶纤维素(g)	25.00	25.00	25.00
预胶化淀粉(g)	63.03	59.55	50.53
乳糖(g)	10.00	10.00	10.00
羟甲基淀粉钠(g)	5.00	5.00	5.00
硬脂酸镁(g)	1.00	1.00	1.00
95%乙醇	适量	适量	适量

制备工艺：将左旋氯地平、氯噻酮、微晶纤维素、预胶化淀粉、乳糖、羟甲基淀粉钠放入研钵中研磨混合均匀，过 20 目筛，加入适量 95%乙醇制成软材，通过 20 目筛制粒，在 40℃通风干燥，干粒用 16 目筛整粒，加入硬脂酸镁，混合均匀后压片即得。

权利要求书

1. 一种左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于包括左旋氨氯地平或其药学上可接受的盐，以及氯噻酮。
2. 如权利要求 1 所述的左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于所述左旋氨氯地平与所述氯噻酮的重量比为 1: 1-10。
3. 如权利要求 2 所述的左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于所述左旋氨氯地平与所述氯噻酮的重量比为 1: 5-7.5。
4. 如权利要求 1 所述的左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于所述药学上可接受的盐选自下列盐组中的一种或几种：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、氢氯酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐和酒石酸盐。
5. 如权利要求 1 所述的左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于还包括制药学上可接受的辅料。
6. 如权利要求 5 所述的左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于左旋氨氯地平的含量为 0.8-4.0 重量%；氯噻酮的含量为 4.0-40 重量%。
7. 如权利要求 6 所述的左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于左旋氨氯地平的含量为 2.0-4.0 重量%；氯噻酮的含量为 10-20 重量%。
8. 如权利要求 5 所述的左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于所述的制药学上可接受的辅料选自下列物质组中的一种或几种：微晶纤维素、预胶化淀粉、乳糖、羟甲基淀粉钠和硬脂酸镁。
9. 如权利要求 5 所述的左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于所述药物组合物还包括：制药学上可接受的稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂和/或矫味剂。
10. 如权利要求 5 所述的左旋氨氯地平复方药物组合物，其特征在于所述药物组合物为片剂或胶囊剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/074004

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)

CPRS, CTCMPD, CNKI Full-Text database, Chinese Medicine Abstract, WPI, EPODOC, CA
amlodipine, chlortalidone, hydroton, hygroton, phthalamodine, levoamlodipine, hypertension, blood pressure

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN101472557A((LOHM)LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH&CO), 01 Jul. 2009(01.07.2009), see claims 1, 5, 12 and 17	1-10

 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 26 Nov. 2010(26. 11. 2010)	Date of mailing of the international search report 16 Dec. 2010 (16.12.2010)
---	--

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

CHEN Yanyan

Telephone No. (86-10)62411200

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/074004

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101472557A	01. 07. 2009	DE102006027794A	20. 12. 2007
		WO2007144082A2	21. 12. 2007
		WO2007144082A3	24. 04. 2008
		EP2029099A2	04. 03. 2009
		CA2654211A1	21. 12. 2007
		JP2009539894T	19. 11. 2009
		US2010047322A1	25. 02. 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/074004

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4422(2006.01)i

A61K 31/4035(2006.01)i

A61K 9/20(2006.01)i

A61K 9/48(2006.01)i

A61P 9/12(2006.01)i

A. 主题的分类		
参见附加页		
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))		
CPRS, 中国药物专利数据库(CTCMPD), CNKI, 中国药学文摘库, WPI, EPODOC, CA; 氨氯地平, 阿莫洛地平, 络活喜, 安洛地平, 阿洛地平, 氨地平, 氯噻酮, 左旋氨氯地平, 高血压, amlodipine, chlortalidone, hydroton, hygroton, phthalamodine, levoamlodipine, hypertension, blood pressure		
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	CN101472557A(LTS 罗曼治疗有限公司), 01. 7 月 2009(01. 07. 2009), 参见权利要求 1, 5, 12 和 17	1-10
<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。		
* 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 26. 11 月 2010(26. 11. 2010)	国际检索报告邮寄日期 16.12 月 2010 (16.12.2010)	
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 陈晏晏 电话号码: (86-10) 62411200	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/074004

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101472557A	01. 07. 2009	DE102006027794A	20. 12. 2007
		WO2007144082A2	21. 12. 2007
		WO2007144082A3	24. 04. 2008
		EP2029099A2	04. 03. 2009
		CA2654211A1	21. 12. 2007
		JP2009539894T	19. 11. 2009
		US2010047322A1	25. 02. 2010

主题的分类:

A61K 31/4422(2006.01)i

A61K 31/4035(2006.01)i

A61K 9/20(2006.01)i

A61K 9/48(2006.01)i

A61P 9/12(2006.01)i