

(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 10 月 26 日 (26.10.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/142960 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07H 17/08 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/074423
- (22) 国际申请日: 2012 年 4 月 20 日 (20.04.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201110101180.9 2011 年 4 月 21 日 (21.04.2011) CN
- (72) 发明人: 及
- (71) 申请人: 刘力 (LIU, Li) [CN/CN]; 中国广东省佛山市高明区荷城区松涛街 3 号 2 座 2 梯 302 室, Guangdong 528500 (CN)。
- (74) 代理人: 北京市德权律师事务所 (BEIJING DEQUAN LAW & PATENT FIRM); 中国北京市朝阳区朝外大街乙 12 号昆泰国际大厦 1008 室, Beijing 100020 (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:

- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: ERYTHROMYCIN ETHYLSUCCINATE CRYSTALLINE HYDRATE, PREPARATION AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 琥乙红霉素结晶水合物及其制备和用途

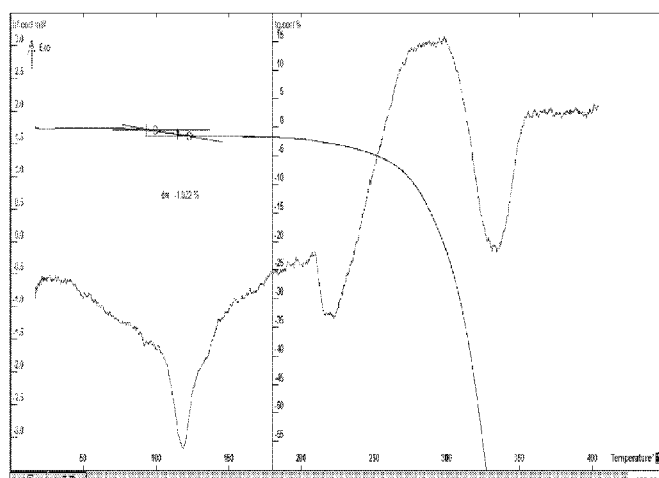


图 1 / Fig. 1

(57) Abstract: Disclosed is an anti-infective drug—macrolide compound, preparation and uses thereof. Macrolide compound, namely erythromycin ethylsuccinate crystalline hydrate, which has less moisture absorption and good storage stability, can be used in the preparation of drugs for the treatment and prevention of human or animal infectious diseases caused by Gram-positive or negative bacteria.

[见续页]

WO 2012/142960 A1

(57) 摘要:

提供一种抗感染药物—大环内酯类衍生物及其制备和用途。大环内酯类衍生物，即琥乙红霉素结晶水合物，该水合物具有较少的吸湿性、较好的存储稳定性，适用于制备对革兰氏阳性或阴性细菌敏感菌所致的人或动物的感染性疾病的治疗和预防的药物中的应用。

说明书

发明名称: 琥乙红霉素结晶水合物及其制备和用途

Technical Field

- [1] 本发明涉及医药技术领域，具体来说是提供抗感染药物-- 琥乙红霉素 结晶水合物 及其制备和用途。

Background Art

- [2] 文献仅报道了 琥乙红霉素 [$C_{43}H_{75}NO_{16}$ ，分子量 862.07，CAS 号: 1264-62-6]、及其用途，到目前为止，尚无 公开文献报道大环内酯类衍生物 -- 琥乙红霉素结晶 水合物 [$C_{43}H_{75}NO_{16} \cdot nH_2O$ ， $n=0.2 \sim 0.6$ ，及其制备方法和用途。

对发明的公开

Technical Problem

- [3] 本发明所涉及的是 抗感染药物 -- 大环内酯类衍生物 -- 琥乙红霉素 (Erythromycin Ethylsuccinate，CAS 号: 1264-62-6) 的水合物 及其用途及其制备和用途。本发明的 琥乙红霉素结晶 水合物，其分子式为 $C_{43}H_{75}NO_{16} \cdot nH_2O$ ， $n=0.2 \sim 0.6$ ， n 可以是 0.25、0.5 以及之间的数字，本发明的 琥乙红霉素结晶水合物可具有不同的晶型，但无论如何，特征性的，本发明的这些水合物的 热分析图谱 可见明显的吸热峰 (TG-DTA 或 TG-DSC)，这些结晶水合物未见 国内外任何公开文献报道。

Technical Solution

- [4] 琥乙红霉素 水合物制备包括如下方法:
- [5] 方法 A. 在反应容器中，以 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种等的一种或几种为溶剂，加红霉素，0-50℃之间 搅拌，使溶解，加碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾、水 搅拌，冷却至 20℃以下，加琥珀酸单乙酯酰卤 (琥珀酸单乙酯酰氯或琥珀酸单乙酯酰溴)，用 TLC 监测至反应完全，加入酸或碱，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，在有机相中加入水，冷却到 -20~10℃，待固体析出毕，过滤，所得的固

体再用水与 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低分子腈、 C_2-C_8 的低分子醚、 C_3-C_8 的低分子酮、 C_1-C_6 的低分子卤代烃中的一种或几种为溶剂进行一次或多次重结晶，冷却到 $-20 \sim 10^\circ\text{C}$ ，过滤，干燥，得琥乙红霉素结晶水合物；

[6] 或者方法 B：

[7] 在反应容器中，以 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种等的一种或几种为溶剂，加硫氰酸红霉素或硫氰酸红霉素结晶水合物、乳酸红霉素等红霉素的盐的一种或几种，搅拌，加碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾、水搅拌，搅拌反应 1-3 小时，滴加酸或碱的水溶液，搅拌，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，有机相中加碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾、水搅拌，冷却至 20°C 以下，加琥珀酸单乙酯酰卤（琥珀酸单乙酯酰氯或琥珀酸单乙酯酰溴等），用 TLC 监测至反应完全，用 TLC 监测至反应完全，加入酸或碱，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，在有机相中加入水，冷却到 $-20 \sim 10^\circ\text{C}$ ，待固体析出毕，过滤，所得的固体再用水与 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低分子腈、 C_2-C_8 的低分子醚、 C_3-C_8 的低分子酮、 C_1-C_6 的低分子卤代烃中的一种或几种为溶剂进行一次或多次重结晶，冷却到 $-20 \sim 10^\circ\text{C}$ ，过滤，干燥，得琥乙红霉素结晶水合物；

[8] 以上制备方法中的重结晶的次数可以是多次进行，有助于得到纯度更高的本发明产物。琥乙红霉素结晶水合物可在不同制备条件下获得，特别是包括在不同干燥温度条件下等。

[9] 琥乙红霉素结晶水合物结晶或重结晶溶剂优选自：水与甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、乙醚、四氢呋喃、丙酮、异己酮、二氯甲烷、氯仿或乙酸乙酯中的一种或几种。

[10] 本发明中的低级醇或低分子醇的碳原子数定义为 C_1-C_6 。（即：1-6 个碳原子的醇），如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等； C_2-C_6 的低级腈的碳原子数定义为 C_2-C_6 ，如乙腈、丙腈等； C_2-C_8 的低级醚或低分子醚的碳原子数定义为 2-8 个碳原子的醚，如乙醚、异丙醚、丁醚等；低级卤代烃的碳原子数定义为 C_1-C_6 。（即 1-6 个碳原子），包括二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等；低级酯的碳原子数定义为 C_2-C_8 。（即 2-8 个碳原子），包括醋酸丁酯、乙酸乙酯、甲酸乙酯等；低分子直

链或支链烷烃或环烷烃的碳原子数定义为 C_5-C_{10} (即 5-10 个碳原子), 包括戊烷、正己烷、环己烷、石油醚等; 低分子芳香烃的碳原子数定义为 C_6-C_{12} (即 6-12 个碳原子), 包括苯, 甲苯等; C_3-C_8 的低分子酮定义为 3-8 个碳原子的酮, 包括丙酮、丁酮、戊酮、己酮、异己酮等; C_1-C_6 的低分子酸的碳原子数定义为 1-6 个碳原子的有机酸, 包括甲酸、乙酸、丙酸等; 关于任何一类描述为 '低分子' 化合物的碳原子数量的标记方法只要在本申请的文本中出现一次, 其它任何未进行标记的描述为 '低分子' 的同类化合物的碳原子数与本文中已经标明的数量是一致的。

- [11] 本发明的水分测定采用卡尔费休法, 用 10% 的咪唑无水甲醇为溶剂。为消除卡尔费休法测定过程中红霉素和琥珀酸单乙酯对水分测定的影响, 可采用红霉素对照品和琥珀酸单乙酯对照品为参照物。本发明的琥乙红霉素结晶水合物的熔点在不同时间用熔点仪进行测定, 熔点测定仪未进行校正。
- [12] 将本发明样品按中国药典CP2005版的琥乙红霉素的鉴别项 (1) 和 (2) 做鉴别测试, 结果符合相应的规定。
- [13] 粉末 X 衍射通常可用来表征和 / 或鉴别多晶形, 对于粉末 X 衍射在表征和 / 或鉴别时, 在报告峰值前使用修饰语 '约'。鉴于峰值的固有变化, 这是固态化学领域的惯常做法。粉末图谱峰的 2θ x- 轴值的通常准确度在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 级别上, 因此, 以 '约 $8.0^\circ 2\theta$ 出现的粉末 X 衍射峰意指当在大多数 X- 射线衍射仪上测量时, 峰可能在 $7.8^\circ 2\theta$ 与 $8.2^\circ 2\theta$ 之间。峰强度的变化是各晶体在样品容器中相对于外部 X- 射线源如何取向的结果, 取向作用不提供关于晶体的结构信息。
- [14] 本发明在一方面, 提供琥乙红霉素的不同的结晶水合物。
- [15] 本发明在另一方面, 提供不同的晶形的结晶水合物以及它们的制备方法。
- [16] 本发明在另一方面提供一种药用组合物, 其中包括任何一种或多种由本发明的方法制备的琥乙红霉素结晶水合物, 和一种或多种药学可接受的赋形剂。
- [17] 本发明进一步提供制备药物制剂的方法, 其中包括任何一种或多种由本发明的方法制备的琥乙红霉素结晶水合物和至少一种或药学可接受的赋形剂的合并。
- [18] 本发明进一步提供琥乙红霉素结晶水合物以及不同晶形的结晶水合物, 如琥乙红霉素 0.5 水合物、0.25 水合物等, 在制备用于治疗感染, 包括细菌感染、革

兰氏阳性和或阴性菌感染、支原体、衣原体等感染的药物组合物中的用途。

- [19] 本发明 琥乙 红霉素结晶 水合物可用于制备固体制剂，包括片剂、胶囊、颗粒剂、泡腾片、经皮肤给药的软膏和凝胶，阴道凝胶、以及经阴道或者直肠给药的栓剂等中的应用。
- [20] 用于制备固体制剂的片剂、胶囊、颗粒剂、泡腾片、，其中可含有药学上可接受的填充剂，如淀粉、变性淀粉、乳糖、微晶纤维素、环糊精、山梨醇、甘露醇、磷酸钙、氨基酸等；药学上可接受的崩解剂，如淀粉、变性淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素、表面活性剂；药学上可接受的润湿剂和粘合剂，如胶化淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸及其盐；药学上可接受的润滑剂和助流剂，如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇 4000 ~ 8000、滑石粉、微粉硅胶、十二烷基硫酸镁等；药学上可接受的甜味剂和香精，如阿斯巴甜、甜蜜素、糖精钠、三氯蔗糖、食用香精等。
- [21] 用于制备片剂或胶囊填充物得组合物可以通过湿法制粒在制备，在湿法制粒过程中，一些或全部的活性成分或粉末形式的赋形剂被混合，然后再液体的存在下进一步混合，这导致粉末凝块成为粒子。将该粒子过筛和或研磨，干燥，然后过筛，到期望的粒度，该粒子然后可以制成片剂，或者在制备前加入其它赋形剂，例如助流剂和 / 或润滑剂。
- [22] 制备成片剂的组合物通常可以通过干混来制备。例如，活性成分和赋形剂混合后的组合物可以被压实成为小片或薄片，然后粉碎成压实的颗粒，该压实的颗粒可以随后压制成为片剂。
- [23] 作为干粒法的替代，混合后的组合物可以干法直接压片，直接压片得到更均匀的片剂。特别适于直接压片的赋形剂包括微晶纤维素、喷雾干燥的乳糖磷酸钙和胶体二氧化硅。这些和其它赋形剂在直接压片中正确使用是对本领域中具有经验和技能的技术人员是已知的。
- [24] 本发明的胶囊填充物可以包含任何上述的混合物和粒子或颗粒，其描述参考制备成片剂，但是它们不进行最后的制备成片剂的步骤。
- [25] 琥乙 红霉素结晶 水合物的栓剂制备：琥乙 红霉素结晶 水合物1~50%、栓剂

基质50~99%组成，基质可以是乙醇、甘油、甘油明胶、聚乙二醇200~8000、泊洛沙姆、半合成硬脂脂肪酸酯、卡波姆系列（931、934、940、974、AA-1、1342等）、吐温60~80中的一种或几种。制备方法：将主药与基质混合，水浴加热、搅拌、待融化，搅拌至匀、迅速倾入已涂有润滑剂的栓剂的模具中，至稍微溢出栓模，待冷后削平，起模即得。

- [26] 琥乙红霉素结晶水合物的软膏和凝胶制备：琥乙红霉素结晶水合物（以红霉素计，投料）与50~99%基质混匀，基质可以是乙醇、甘油、三乙醇胺、甘油明胶、聚乙二醇200~8000、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、半合成硬脂脂肪酸酯、水溶性单甘酯、凡士林、卡波姆系列（931、934、940、974、AA-1、1342等）、吐温60~80中的一种或几种。栓剂中可含有药学上可接收的防腐剂和稳定剂，制备时可分别将卡波姆用水分散，加入甘油、聚乙二醇200~8000、水浴加热，搅拌混合，加处方量的琥乙红霉素结晶水合物、搅拌、用药学上可接受的无机碱或者有机碱调节 $\text{pH} = 5.0 \sim 7.5$ 左右，加水至全量、搅拌至匀、分装，即得。

- [27] 本发明琥乙红霉素水合物的临床应用：

- [28] 本发明的抗感染药物--大环内酯类衍生物--琥乙红霉素结晶水合物，具广谱抗菌作用，适用于制备对红霉素敏感的敏感菌、支原体、衣原体所引起的人和动物感染：包括：1．急性扁桃体炎、急性咽炎、鼻窦炎；猩红热、蜂窝织炎，白喉及白喉带菌者、气性坏疽、炭疽、破伤风、放线菌病、梅毒、李斯特菌病等，2．军团菌病，3．肺炎支原体肺炎，4．肺炎衣原体肺炎，5．其他衣原体属、支原体属所致泌尿生殖系感染，6．沙眼衣原体结膜炎，7．厌氧菌所致口腔感染，8．空肠弯曲菌肠炎，9．百日咳，10．风湿热复发、感染性心内膜炎、口腔、上呼吸道医疗操作时等治疗或预防用药物中的应用。

问题的解决方案

- [29] 用法和用量：一般情况下，经胃肠道给药（以红霉素计），成人一日 $0.75 \sim 2\text{g}$ ，分3~4次，儿童每日按体重 $20 \sim 30\text{mg/kg}$ ，分3~4次。治疗军团菌病，成人一次 $0.5 \sim 1.0\text{g}$ ，一日4次。用作风湿热复发的预防用药时，一次 0.25g ，一日2次。用作感染性心内膜炎的预防用药时，术前1小时口服 1g ，术后6

小时再服用 0.5g。10 ~ 70 kg 体重的动物，一般情况下 50 ~ 500mg/ 天，每 6-8 小时 1 次，经口给药。

Advantageous Effects

- [30] 令人惊奇的是，通过研究发现，本发明所获得的 琥乙 红霉素 水合物能更稳定的存在，含有结晶水的 琥乙 红霉素等不同于 琥乙 红霉素 无水物 更易吸潮的特性，含有结晶水的 琥乙 红霉素 具有良好的室温储存稳定性，便于储存和运输，能够更方便用于药物制剂的制备。卡尔费休法测定水分结果与热分析图谱的结果相吻合，热分析图谱可见 琥乙 红霉素 的 0.25、0.5 水合物等。
- [31] 本发明的 琥乙 红霉素结晶 水合物，能稳定存储。将上述样品密封于西林瓶中，在 30 °C 下进行加速稳定性试验，用 HPLC 法（C₁₈ 反相柱，4.6 × 250mm, 5 μm），流动相：含 0.1% 三乙胺的 10 mmol/L 十二烷基硫酸钠溶液（磷酸调 pH3.4）-乙腈（55:45），检测波长为 205nm，流速为 1.0ml/min，检测含量和有关物质的变化情况。令人惊奇的是，本发明的 琥乙 红霉素 水合物 的含量和有关物质没有明显变化。按照 CP2005，将本发明样品各 5 克在 25°C 下，置于相对湿度 70% 中进行引湿性试验，令人惊奇的是 琥乙 红霉素 水合物 引湿增重的比例较少，本发明的 琥乙 红霉素 水合物引湿性与 琥乙 红霉素无水物相比，引湿性更低，即引湿的稳定性更高，更有利于其包装储存，或者比无水物是更有利的稳定的存储的形式。此外，无水物的潮解使得在处理时要隔绝空气防止粘连等，而水合物具有良好的滑动性，从而改善制剂的可操作性。结果见下表 1。
- [32] 结晶固体具有高于无定形形式和低结晶度形式的化学稳定性和物理稳定性，它们还可表现为提高的吸湿性、本体性能和或流动性。
- [33] 新的多晶型的药物上的有用的化合物的发现提供了新的机会一便提高药物产品的作用特性，它扩大了制剂科学家设计例如具有目标释放曲线或者其它期望特性的药物的药物剂型而获得的材料的库，本领域需要替加环素结晶水合物或其多晶形。
- [34] 表1 琥乙 红霉素 水合物 的 引湿性试验结果（RH 70% 25°C）
- [35]

[Table 1]

取样时间(48h)	与0h相比, 引湿增重%
琥乙 红霉素0.5水合物	0.2%
琥乙 红霉素0.25水合物	0.59%
琥乙 红霉素无水物	1.14%

Description of Drawings

- [36] 图1为 琥乙 红霉素0.5水合物的热分析图谱。
- [37] 图2为 琥乙 红霉素0.5水合物的粉末X衍射图谱。
- [38] 图3为 琥乙 红霉素0.25水合物的热分析图谱。
- [39] 图4为 琥乙 红霉素0.25水合物的粉末X衍射图谱。

Best Mode

- [40] 除了在本实施例中以及另有指示时, 说明书和权利要求书中所用的所有的数值应被理解为在所有的实例中以术语'约'进行修饰, 因此, 除非有相反的指示, 本说明书和所附的权利要求书中所给出的数值参数是近似值, 其可以根据通过本公开内容所寻求的所需要性质而改变, 最起码地, 并且不是意欲限制等同原则权利要求范围的应用, 每个数值参数应考虑有效数字的数和常规四舍五入方法来解释。
- [41] 虽然设定公开内容的宽范围的数值范围和参数是近似值。但是在具体实施例中给出的数值被尽可能精确地报道, 任意数值本质上包含某些由在它们各自的测试中发现的标准偏差所必然产生的误差。
- [42] 需要指出的是, 除非文中明确地另外说明, 在本说明书和附加的权利要求中使用的单数形式'一个'、'一种'以及'该'包括指代物的复数形式, 所以, 例如。如果提及含有'一种化合物'的组合物时包括两种或多种化合物的混合物, 另外需要注意的是, 除非本文明确地另外说明, 术语'或'通常包括'和 / 或'。
- [43] 如本文所用, 术语'得到'是指有价值的纯度水平分离得到的化合物, 所述的纯度水平包括但不限于大于 90% , 95% 、 96% 、 97% 、 98% 和 99% 的纯度水平。所述的纯度水平可以通过高效液相色谱测定。

[44] 药物组合物

[45] 本文所用'药物组合物'是指药物的组合物，所述的药物组合物可以含有至少一种药学上可接受的载体。

[46] 本文所用'药学上可接受的赋形剂'是指适用于本文所偶提供的化合物给药的药用载体或溶媒，其包括本领域技术人员公知的适用于特定给药方式的任何此类载体，例如，用于胃肠外、真皮内、皮下、或局部应用的溶液剂或悬浮剂可以包括无菌稀释剂（例如，注射用水、盐溶液、不挥发油等）；合成的脂肪溶媒（例如，聚乙二醇、甘油、丙二醇等）；抗菌剂（例如，苄醇、对羟基丙甲酸甲酯、对羟基丙甲酸乙酯等）；抗氧化剂（例如，抗坏血酸、亚硫酸氢钠等）；螯合剂（例如，EDTA等）；缓冲剂（磷酸盐、柠檬酸盐等）；和或用于渗透压调节物质（如，氯化钠、葡萄糖等），或他们的混合物。另外的例子包括，当静脉内给药时，适当的载体包括生理盐水、磷酸盐缓冲液和含有增稠剂的溶液，例如葡萄糖、聚乙二醇等以及他们的混合物。

[47] 作为非限定性实例，琥乙红霉素结晶水合物可以任选与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合，并且可以以下列形式口服给药：片剂、胶囊、可分散散剂、颗粒剂或含有例如约 0.05-5% 助悬剂的混悬剂、含有例如约 10-50% 蔗糖的糖浆剂、含有例如约 20-50% 乙醇的制剂；或以无菌溶液剂或混悬剂的形式胃肠外给药，所述混悬剂在等渗介质中并含有 0.05-5% 的助悬剂，这些药物制剂可以含有例如约 25% 至约 90% 的活性成分以及载体，更通常含有 5% 至 60%（重量）的活性成分。

[48] 为了进一步了解本发明，下面结合实施例对本发明优选实施方案进行描述，但是应当理解，这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点，而不是对本发明权利要求的限制。

[49] 以下以具体实施例说明本发明的效果，但本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

[50] 热分析方法

[51] 热分析测试条件：Setaram 公司 Setsys 16，样品量 3-10mg 左右，升温速度：10K/min，N₂ 流速：50ml/min，温度：室温～400℃左右。

- [52] 令人意外的是，特征性的，本发明的水合物的热分析 (TG-DTA 或者 TG-DSC) 图谱的约 82 ~ 140 °C 左右的失重平台下具有对应的吸热峰。
- [53] 粉末 X 衍射法
- [54] 利用 D/MX- III A X 射线衍射仪，电压： 35kv ， 电流： 30mA ， 扫描速度： 10°/min ， 步长： 0.02 ° / 步；铜靶，单色器：石墨单色器；波长 wavelength(Å):1.54 ， 衍射角 2θ ， 扫描范围 3-60° ， 测定了琥乙红霉素结晶水合物的粉末 X 射线衍射图。
- [55] 在一个实施方案（实施 1 ）中，利用粉末 X 射线衍射法测量，在衍射角 2θ （ 3-60° ）测量范围内，本发明的琥乙红霉素 0.5 水合物可以在包括如下 2θ 值的位置具有相应的特征值：约 5.02 ， 6.42 ， 6.74 ， 8.03 ， 9.01, 10.36, 10.95, 12.82, 13.49, 15.11, 15.94 ， 16.90 ， 17.80 ， 18.22, 18.72 ， 19.1, 3 ， 19.78 ， 20.67, 23.66 。
- [56] 在一个实施方案（实施 2 ）中，利用粉末 X 射线衍射法测量，在衍射角 2θ （ 3-60° ）测量范围内，本发明的琥乙红霉素 0.5 水合物可以在包括如下 2θ 值的位置具有相应的特征值：约 5.04 ， 6.43 ， 6.75 ， 8.00 ， 9.03, 10.01, 10.35 ， 10.9, 3, 13.51, 15.12, 15.97 ， 16.92, 19.19 ， 19.69 ， 20.65, 22.42 ， 23.77 ， 25.97 ， 28.66 ， 29.45 。
- [57] 在一个实施方案（实施 3 ）中，利用粉末 X 射线衍射法测量，在衍射角 2θ （ 3-60° ）测量范围内，本发明的琥乙红霉素 0.25 水合物可以在包括如下 2θ 值的位置具有相应的特征值：约 5.04 ， 6.41 ， 6.76 ， 8.01 ， 9.02, 10.36, 10.94, 12.95, 13.48, 15.10, 15.96 ， 16.90 ， 18.23 ， 19.12 ， 19.75 ， 20.64 ， 21.20 ， 22.36 ， 23.78 ， 24.39 ， 25.94 ， 28.63 。

Mode for Invention

- [58] 实施例 1 琥乙红霉素 0.5 水合物的制备：在三颈烧瓶中，加四氢呋喃 35ml ， 丙酮 10ml 、 红霉素 8g ， 47% 的碳酸钾 15ml 、 水 10ml 搅拌，冷却至 15 °C 以下，加琥珀酸单乙酯酰氯 4.8 克，用 TLC 监测至反应完全，缓慢加入 5M 的磷酸钠水溶液，搅拌，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，搅拌下缓慢在有机相中加入 60ml 左右的水，冷却到 -15 ~ 0 °C ，待固体析出毕，过滤，所得的

固体再用 乙醇 和水重结晶，冷却到 -10°C 左右，待固体析出毕，抽滤，所得固体于 50°C 左右干燥 8h，得类白色固体 4.2g；熔点： $109.2 \sim 111.7^{\circ}\text{C}$ （未校正），将本样品按中国药典CP2005版的琥乙红霉素的鉴别项（1）和（2）做鉴别测试，结果符合相应的规定；

卡氏法测定水分为1.34%（理论值1.03%），TG:失重约为1.02%（见附图1），X-射线粉末衍射图谱 见附图2；红外光谱： $\nu_{\text{KBr max}}^{\text{cm}^{-1}}$ 3452、2975、2940、2886、2831、2785、1738、1697、1463、1377、1348、1257、1169、1109、1080、1054、1008、896,835、698；MS(ESI) m/z : 862；元素分析 实测值：C 59.37, H 8.86, N 1.54；理论值：C 59.29, H 8.79, N 1.61。

[59] 实施例 2 琥乙红霉素 0.5 水合物的制备：在三颈烧瓶中，加丙酮 40ml，四氢呋喃 50ml、硫氰酸 红霉素20g， $30 \sim 45^{\circ}\text{C}$ 搅拌，加 12g 碳酸钾水溶液 40ml，搅拌反应 1 小时，滴加 4M 的磷酸二氢钠水溶液，搅拌，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，有机相中加 47% 的碳酸钾40ml、水10ml 搅拌，冷却至 15°C 以下，加琥珀酸单乙酯酰氯 10 克，用 TLC 监测至反应完全，滴加 5M 的柠檬酸钠水溶液，搅拌，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，搅拌下缓慢在有机相中加入 100ml 左右的水，冷却到 $-15 \sim 0^{\circ}\text{C}$ ，待固体析出毕，抽滤，所得的固体再用 异丙醇 和水重结晶，抽滤， 40°C 左右 0.09MPa 左右下的真空干燥 4h 左右，得类白色结晶 10.6g；熔点： $110-113^{\circ}\text{C}$ （未校正）；将本样品按中国药典CP2005版的琥乙红霉素的鉴别项（1）和（2）做鉴别测试，结果符合相应的规定；水分（卡氏法）：1.26 %（理论值1.03%），TG：失重约1.02%（见附图2），MS(ESI) m/z : 862；元素分析 实测值：C 59.22, H 8.86, N 1.54,，理论值：C 59.29, H 8.79, N 1.61。

[60] 实施例 3. 琥乙红霉素 0.25 水合物的制备：室温下，在 500ml 的三颈烧瓶中，加 琥乙红霉素 0.5 水合物10g，加丙酮使其完全溶解并稍过量为止，搅拌中 缓慢加入纯水 50-70ml，冷却到 $-10 \sim 4^{\circ}\text{C}$ ，放置使沉淀析出，过滤，固体物用水润洗，过滤，得类白色固体，再用 丙酮 和水重结晶，抽滤， 60°C 左右 0.09MPa 左右下的真空干燥 16h 左右，得类白色结晶 6.7g；熔点： $109-113^{\circ}\text{C}$ （未校正）；将本样品按中国药典CP2005版的琥乙红霉素的鉴别项（1）和（2）

）做鉴别测试，结果符合相应的规定；卡氏法测定水分为0.68%（理论值0.52%），TG:失重约0.53%（见附图3）与样品含有0.25个结晶水在误差范围内，X-射线粉末衍射图谱 见附图4；红外光谱： $\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$ 3455、2975、2940、2884、2832、2785、1738、1697、1462、1377、1348、1257、1169、1109、1080、1055、1008、896,836、698；MS(ESI) m/z : 862；元素分析实测值：C 59.51, H 8.91, N 1.52,理论值：C 59.60, H 8.78, N 1.62.

[61] 实施例 4. 琥乙红霉素 0.25 水合物的制备：在三颈烧瓶中，加丙酮 50ml，四氢呋喃 36ml、硫氰酸红霉素20g，30～45℃搅拌，加 12g 碳酸钾水溶液 40ml 左右，搅拌反应 1 小时，滴加 4M 的磷酸二氢钠水溶液，搅拌，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，有机相中加 47% 的碳酸钾40ml、水10ml 搅拌，冷却至 15℃以下，加琥珀酸单乙酯酰氯 10 克，用 TLC 监测至反应完全，滴加 3M 的柠檬酸钠水溶液，搅拌，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，搅拌下缓慢在有机相中加入 100ml 左右的水，冷却到 -15～4℃，待固体析出毕，抽滤，所得的固体再用适量的 异丙醇、丙酮 和水重结晶，抽滤，58℃左右 0.09MPa 左右下的真空干燥 32 h 左右，得类白色结晶 9.2g；熔点：110-112.8℃（未校正）；将本样品按中国药典CP2005版的琥乙红霉素的鉴别项（1）和（2）做鉴别测试，结果符合相应的规定；水分（卡氏法）：0.76%，TG：失重约0.65%（理论值0.52%）。

[62] 实施例5、琥乙红霉素 0.5 水合物的制备：按照实施例1的投料量及方法制备固体至如下步骤，待固体析出毕，过滤，所得的固体再用适量的 乙醇、丙酮 和水重结晶，冷却到 0℃以下 左右，待固体析出毕，抽滤，所得固体于 50℃左右干燥 8h，得类白色固体 3.8g；熔点：109.0～111.8℃（未校正），将本样品按中国药典CP2005版的琥乙红霉素的鉴别项（1）和（2）做鉴别测试，结果符合相应的规定；卡氏法测定水分为1.28%（理论值1.03%），TG:失重约为1.02%。

[63] 实施例6. 琥乙红霉素结晶水合物片剂（250mg/片，以红霉素计）

[64] 处方：琥乙红霉素结晶水合物 250g（以红霉素计）

[65] 微晶纤维素 250g

- [66] 羧甲基淀粉钠 20g
- [67] 阿斯巴甜 2g
- [68] 聚乙烯吡咯烷酮 5 % 适量
- [69] 硬脂酸镁 2g
- [70] 将 琥乙 红霉素0.5水合物或 琥乙 红霉素0.25水合物 (按实施例 1 或实施例 2 法或实施例 3 法制备)、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、阿斯巴甜过100目筛, 用 5 %的聚乙烯吡咯烷酮适量制软材, 过 18 – 24 目筛制粒, 干燥, 过 14 – 20 目筛整粒后, 加微粉硅胶、硬脂酸镁混合, 压片。
- [71] 实施例7 琥乙 红霉素水合物胶囊 (125mg/粒, 以红霉素计)
- [72] 处方: 琥乙 红霉素水合物 125g (以红霉素计)
- [73] 微晶纤维素 100g
- [74] 乳糖 20g
- [75] 胶化淀粉 10 % 适量
- [76] 硬脂酸镁 2g
- [77] 将 琥乙 红霉素水合物(按实施例 1 或实施例 2 法或实施例 3 法制备)、微晶纤维素、乳糖过100目筛, 用 10 %的胶化淀粉适量制软材, 过 24 – 30 目筛制粒, 干燥, 过 24 – 30 目筛整粒后, 加 硬脂酸镁混合, 灌装胶囊。或者 琥乙 红霉素水合物加适量的淀粉或微晶纤维素混匀后按剂量直接灌装胶囊。
- [78] 实施例8 琥乙 红霉素水合物颗粒 包括 琥乙 红霉素0.5水合物或 琥乙 红霉素0.25水合物颗粒 (125mg/包, 以红霉素计)
- [79] 处方: 琥乙 红霉素水合物 125g (以红霉素计)
- [80] 甘露醇 100g
- [81] 乳糖 20g
- [82] 甜蜜素 2g
- [83] 固体食用香精 1g
- [84] 聚乙烯吡咯烷酮 5 % 适量
- [85] 将 琥乙 红霉素水合物(按实施例 1 或实施例 2 法或实施例 3 法制备)、甘露醇、乳糖、甜蜜素、食用香精过100目筛, 用 5 %的聚乙烯吡咯烷酮适量制软材,

过 18 - 24 目筛制粒, 50 °C 以下干燥, 过 14 - 24 目筛整粒后, 分包装。

[86] 实施例9 琥乙红霉素水合物的栓剂 (250mg/粒, 以红霉素计)

[87] 处方: 琥乙红霉素水合物 25g (以红霉素计, 100 粒投料)

[88] 聚乙二醇4000 200g

[89] 甘油 5ml

[90] 泊洛沙姆 70g

[91] 吐温80 1ml

[92] 将琥乙红霉素水合物(按实施例 1 或实施例 2 法或实施例 3 法制备)、甘油、聚乙二醇4000、泊洛沙姆、吐温80 混合, 水浴加热、搅拌、待融化, 搅拌至匀、迅速倾入已涂有润滑剂的栓剂的模具中, 至稍微溢出栓模, 待冷后削平, 起模即得。

[93] 实施例10 琥乙红霉素水合物凝胶

[94] 处方: 琥乙红霉素水合物 25g (以红霉素计, 投料)

[95] 丙二醇 10g

[96] 三乙醇胺 1g

[97] 甘油 10ml

[98] 卡波姆 934 20g

[99] 卡波姆 1342 5g

[100] 乳酸 1M 或氢氧化钠 1M 适量

[101] 水 至 1000g

[102] 将分别将卡波姆 934 和卡波姆 1342 用水分散, 加入甘油、丙二醇、三乙醇胺、搅拌混合, 加琥乙红霉素水合物(按实施例 1 或实施例 2 或实施例 3 法法制备)、水浴加热、搅拌、盐酸 1M 或氢氧化钠 1M 调节 PH 值 5-7 之间, 搅拌至匀, 真空脱气, 即得。

[103] 可以理解, 从本专业角度, 很多细节的变化是可能的, 这并不因此限制本发明范围和精神, 本发明并不限于上述实施例。

Industrial Applicability

[104]

Sequence List Text

[105]

权利要求书

[权利要求 1]

1、大环内酯类衍生物，其特征在于：大环内酯类衍生物为 琥乙红霉素结晶水合物，分子式为 $C_{43}H_{75}NO_{16} \cdot nH_2O$ ， $n=0.20 \sim 0.6$ 。

2、根据权利要求 1 所述的 琥乙红霉素结晶水合物，其特征在于：琥乙红霉素水合物为 琥乙红霉素 0.25 水合物。

3、根据权利要求 1 所述的 琥乙红霉素结晶水合物，其特征在于：琥乙红霉素的水合物为 琥乙红霉素 0.5 水合物。

4、根据权利要求 1 所述的大环内酯类衍生物 -- 琥乙红霉素结晶水合物制备方法，其特征在于：制备方法包括：

方法 A. 在反应容器中，以 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种等的一种或几种为溶剂，加红霉素， $0-50^\circ\text{C}$ 之间搅拌，使溶解，加碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾、水搅拌，冷却至 20°C 以下，加琥珀酸单乙酯酰卤，包括琥珀酸单乙酯酰氯或琥珀酸单乙酯酰溴，用 TLC 监测至反应完全，加入酸或碱，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，在有机相中加入水，冷却到 $-20 \sim 10^\circ\text{C}$ ，待固体析出毕，过滤，所得的固体再用水与 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低分子腈、 C_2-C_8 的低分子醚、 C_3-C_8 的低分子酮、 C_1-C_6 的低分子卤代烃中的一种或几种为溶剂进行一次或多次重结晶，冷却到 $-20 \sim 10^\circ\text{C}$ ，过滤，干燥，得 琥乙红霉素结晶水合物；

或者方法 B：在反应容器中，以 C_1-C_6 的低分子醇、 C_2-C_6 的低级腈、 C_3-C_8 的低分子酮或 C_2-C_8 的低级醚中的一种或几种等的一种或几种为溶剂，加硫氰酸红霉素或硫氰酸红霉素结晶水合物、乳酸红霉素等红霉素的盐的一种或几种，搅拌，加碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾、水搅拌，搅拌反应 1-3 小时，滴加酸或碱的水溶液，搅拌，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，有机相中加碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾、水搅拌，冷却至 20°C 以下，

加琥珀酸单乙酯酰卤，包括琥珀酸单乙酯酰氯或琥珀酸单乙酯酰溴，用 TLC 监测至反应完全，用 TLC 监测至反应完全，加入酸或碱，控制 pH 值在 7.0-8.5 左右，沉降分离有机相，在有机相中加入水，冷却到 $-20 \sim 10^{\circ}\text{C}$ ，待固体析出毕，过滤，所得的固体再用水与 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的低分子醇、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 的低分子腈、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的低分子醚、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 的低分子酮、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的低分子卤代烃中的一种或几种为溶剂进行一次或多次重结晶，冷却到 $-20 \sim 10^{\circ}\text{C}$ ，过滤，干燥，得琥乙红霉素结晶水合物。

5、根据权利要求 4 所述的琥乙红霉素结晶水合物重结晶溶剂选自：水与乙醇、异丙醇、乙腈、乙醚、四氢呋喃、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯中的一种或几种。

6、根据权利要求 1-3 所述的的琥乙红霉素水合物的用途，其特征在于：在制备含有琥乙红霉素结晶水合物组合物上的应用。

7、根据权利要求 1-3 所述的的琥乙红霉素的水合物的用途，其特征在于：在制备固体制剂、经皮肤或粘膜给药的软膏和凝胶、以及栓剂上的应用。

8、根据权利要求 1-3 所述的的琥乙红霉素水合物的用途，其特征在于：在制备对敏感的敏感菌、支原体、衣原体所引起的人和动物感染：包括：急性扁桃体炎、急性咽炎、鼻窦炎；猩红热、蜂窝织炎，白喉及白喉带菌者、气性坏疽、炭疽、破伤风、放线菌病、梅毒、李斯特菌病，军团菌病，肺炎支原体肺炎，肺炎衣原体肺炎，其他衣原体属、支原体属所致泌尿生殖系感染，沙眼衣原体结膜炎，厌氧菌所致口腔感染，空肠弯曲菌肠炎，百日咳，风湿热复发、感染性心内膜炎、口腔、上呼吸道医疗操作时治疗或预防用药物中的应用。

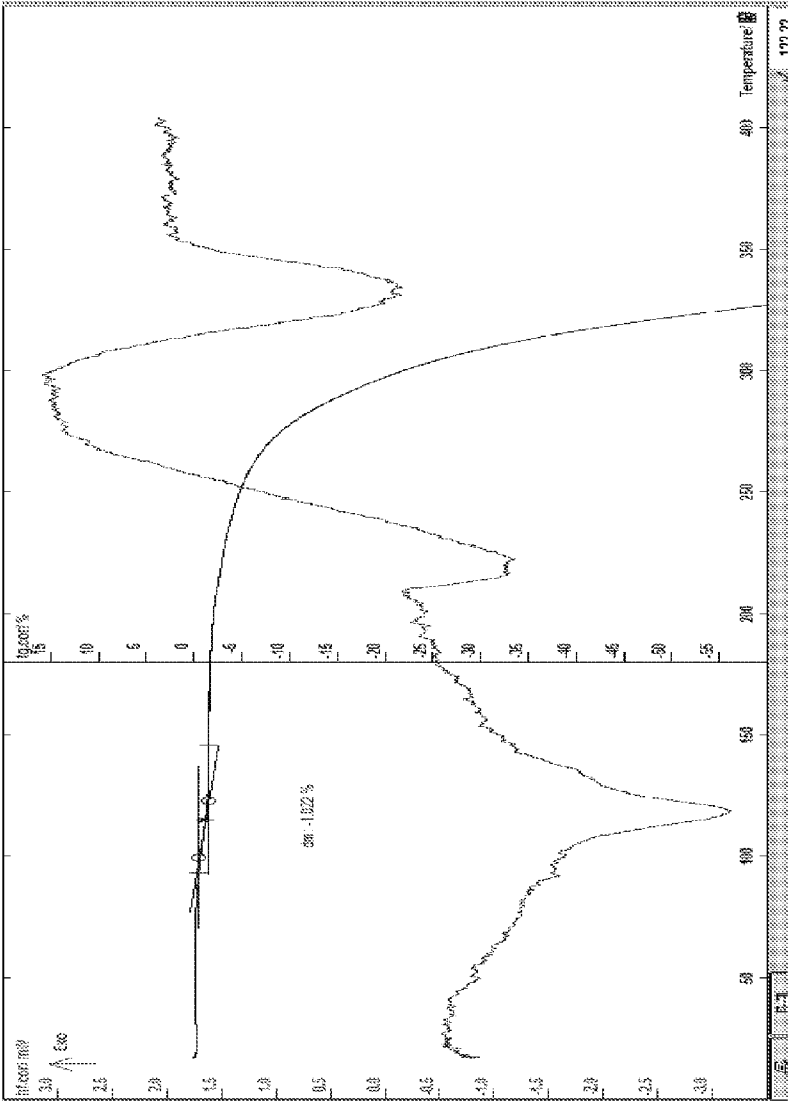


图 1

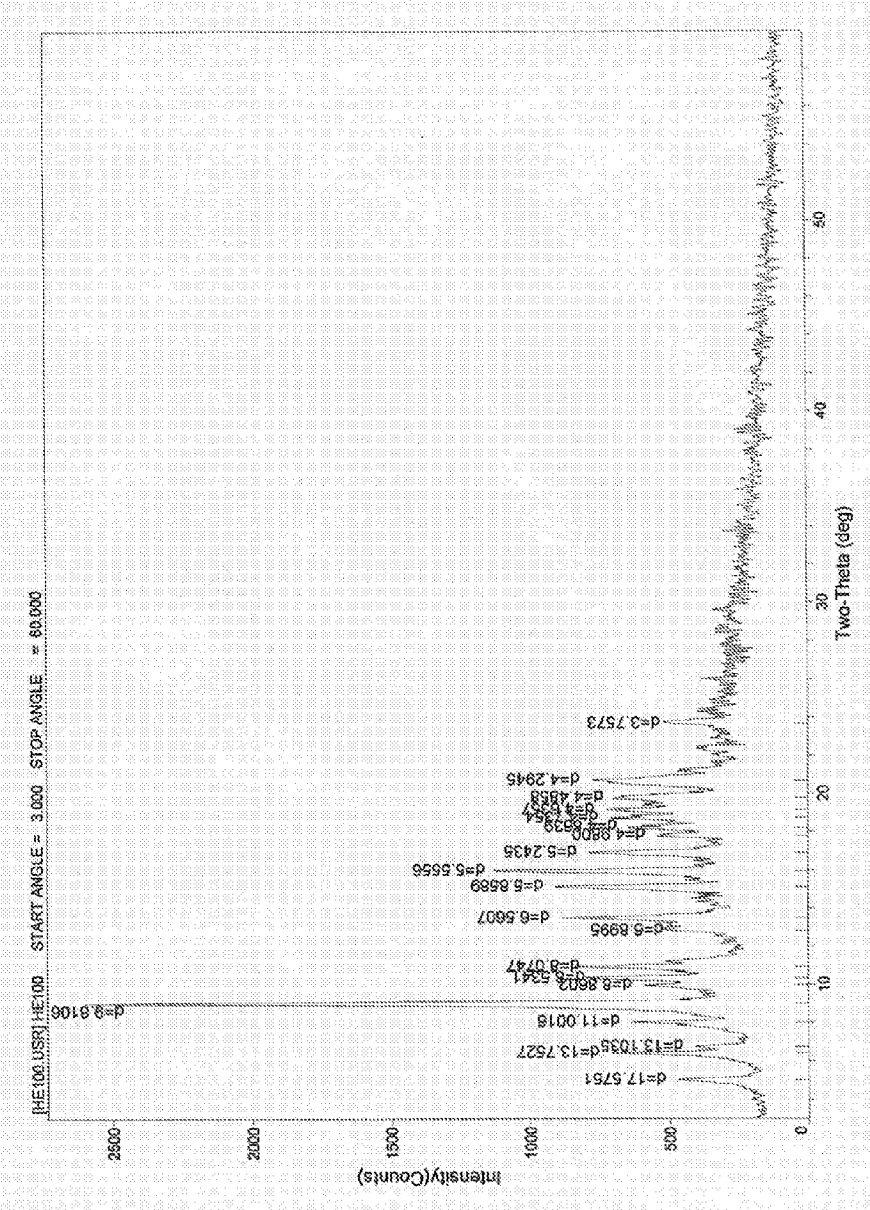


图 2

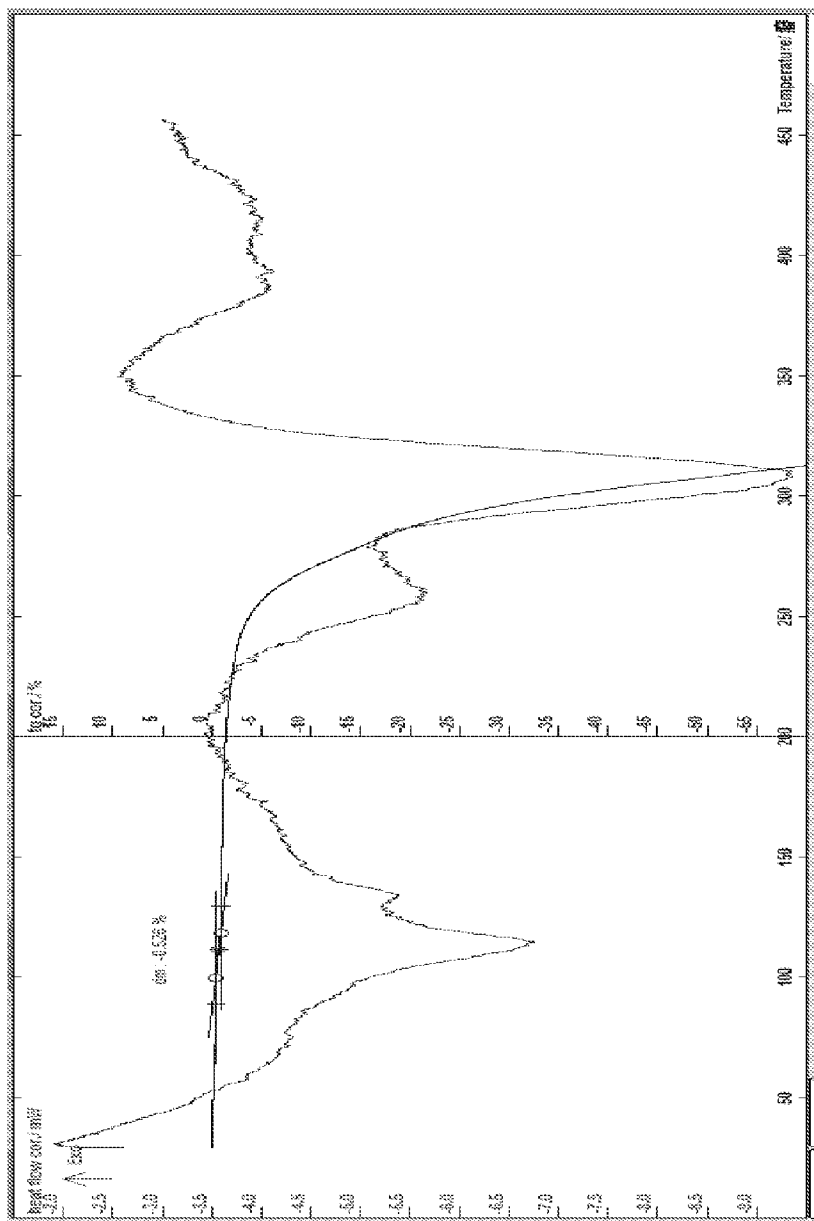


Figure 3

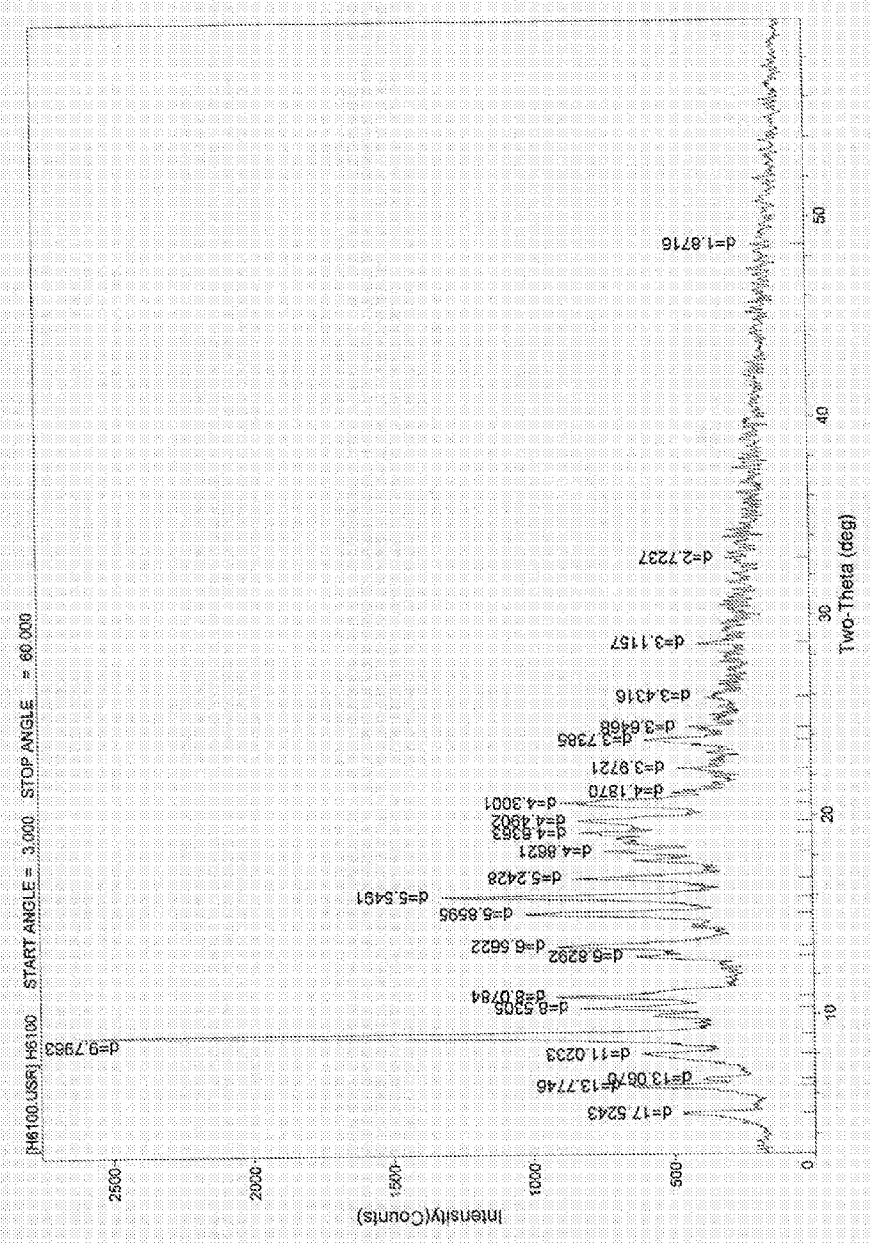


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/074423

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: C07H17/-,A61K31/-,A61P31/-

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;CA;STN:1264-62-6,1334-36-7,1386-36-3,7121-45-1,12125-46-1,22372-15-2,41342-53-4,68206-56-4,31472-5-13-8,41342-53-4,erythromycin,ethylsuccinate,crystal,hydrate,eritrocina,antibacterial,antibacterial

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG, T. ET AL. : Development of Taste Masking Methods in Oral Pharmaceuticals, Hebei Chemical Engineering and Industry, 30(11), Nov. 2007, pages 20-22,25, description, page 22, left column, lines 32-33	1-8
A	CN 1098106A(TAISHAN CITY CHEMICAL PHARMACEUTICA), 01.Feb.1995(01.02.1995) embodiments 2 and 3	1-8
A	US 5118799A (PHARMACIN CORPORATION), 02. Jun. 1992(02. 06. 1992) description, column 3 to 4	1-8
A	CN 1602887A (JIANGSU PROVINCE DRUG RES. INST., JIANGXI HAOWEN PHARMACEUTICAL LIMITED LIABILITY CO.) 06.Apr. 2005(06.04.2005) description, page 1, line 3 to page 3, line 10	1-8

☐ 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 20 Jun. 2012 (20. 06. 2012)	Date of mailing of the international search report 09 Aug. 2012 (09. 08. 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 JIN, Ying Telephone No. (86-10)82246712

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/074423

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1098106A	01.02.1995	CN1036066C	08.10.1997
US 5118799A	02.06.1992	EP0291488A	17.11.1988
		EP0291488B1	19.01.1994
		DE3887201G	03.03.1994
CN 1602887A	06.04.2005	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/074423

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07H17/08 (2006.01)i

A61K31/7048 (2006.01)i

A61P31/04 (2006.01)i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2012/074423

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: C07H17/-,A61K31/-,A61P31/-

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;CA;STN-Registry;STN-Caplus:1264-62-6,1334-36-7,1386-36-3,7121-45-1,12125-46-1,2237
2-15-2,41342-53-4,68206-56-4,314725-13-8,41342-53-4,琥乙红霉素,琥珀酸乙酯红霉素,红霉素琥珀酯,乙琥威霉素,利
君沙,莱特新,赛能莎,红霉素琥珀酸乙基酯,红霉素琥珀酸乙酯,琥珀酸红霉素,乙琥红霉素,红霉素琥珀酸单乙酯,水合
物,晶体,结晶,抗炎,抗菌,erythromycin,ethylsuccinate,crystal,hydrate,eritrocina,antibacterial,antibacterial

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
A	张涛等, “口服制剂掩味方法的研究进展”, 河北化工, 11 月 2007, 第 30 卷, 第 11 期, 第 20-22,25 页 参见第 22 页左栏第 32-33 行	1-8
A	CN 1098106A(广东省台山市化学制药厂), 01.2 月 1995(01.02.1995) 参见实施例 1, 实施例 2	1-8
A	US 5118799A(PHARMACIN CORPORATION),02.6 月 1992(02.06.1992) 参见说明书第 3-4 栏	1-8
A	CN 1602887A(江苏省药物研究所, 江西浩森制药有限公司), 06.4 月 2005(06.04.2005) 参见说明书第 1 页第 3 行-第 3 页第 10 行	1-8

☐ 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
20.6 月 2012(20.06.2012)

国际检索报告邮寄日期
09.8 月 2012 (09.08.2012)

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

金英
电话号码: (86-10) 82246712

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/074423

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 1098106A	01.02.1995	CN1036066C	08.10.1997
US 5118799A	02.06.1992	EP0291488A	17.11.1988
		EP0291488B1	19.01.1994
		DE3887201G	03.03.1994
CN 1602887A	06.04.2005	无	

续：主题的分类：

C07H17/08	(2006.01)i
A61K31/7048	(2006.01)i
A61P31/04	(2006.01)i