

(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
2006 年 7 月 13 日 (13.07.2006)



PCT



(10) 国际公布号
WO 2006/072200 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 49/00 (2006.01) A61K 9/127 (2006.01)
A61K 49/22 (2006.01) A61K 31/685 (2006.01)

号 2 楼, Chongqing 400041 (CN)。王芷龙(WANG, Zhilong) [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园四街 70 号 2 楼, Chongqing 400041 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2005/001391

(22) 国际申请日: 2005 年 9 月 2 日 (02.09.2005)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200510000343.9
2005 年 1 月 10 日 (10.01.2005) CN

(74) 代理人: 北京天昊联合知识产权代理有限公司(TEE & HOWE INTELLECTUAL PROPERTY ATTORNEYS); 中国北京西城区西长安街 88 号首都时代广场 718 室丁业平, Beijing 100031 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT 公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 重庆海扶(HIFU)技术有限公司(CHONGQING HAIFU(HIFU)TECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园四街 70 号 2 楼, Chongqing 400041 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 王智彪(WANG, Zhibiao) [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园四街 70 号 2 楼, Chongqing 400041 (CN)。李发琪(LI, Faqi) [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园四街 70 号 2 楼, Chongqing 400041 (CN)。肖子文(XIAO, Ziwen) [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园四街 70 号 2 楼, Chongqing 400041 (CN)。肖雁冰(XIAO, Yanbing) [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园四街 70 号 2 楼, Chongqing 400041 (CN)。刘丽萍(LIU, Liping) [CN/CN]; 中国重庆市九龙坡区科园四街 70

(54) Title: ADJUVANT OF FLUOROCARBON EMULSIONS FOR HIFU THERAPY AND THE USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种高强度聚焦超声治疗用氟碳乳剂类助剂及其应用

(57) Abstract: An adjuvant of fluorocarbon emulsions for HIFU therapy, which can increase energy deposition in target regions during the therapy, comprises a discontinuous phase consisting of a core encapsulated by a film-forming material and a continuous phase consisting of aqueous medium, wherein the discontinuous phase is well distributed in the continuous one; the particle size of the discontinuous phase is 0.1-2 μ m; the amount of the film-forming material in the adjuvant is 0.1-100g/L; the core material used is a liquid which performs the liquid-gas phase transition at 38-100°C and is incorporated into the adjuvant in the amount of 5-200ml/L. The adjuvant of fluorocarbon emulsions for HIFU therapy is capable of upgrading the acoustic environment of target regions remarkably, increasing energy deposition in target tissues during HIFU therapy, and consequently significantly improving the damaging effect against tumor cells during clinical HIFU. And the usage of such adjuvant in HIFU therapy.

(57) 摘要: 本发明公开了一种能够增加 HIFU 治疗时靶区组织能量沉积的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂, 该助剂包括由成膜材料包裹芯构成的非连续相和水性介质构成的连续相, 其中所述非连续相均匀地分散在所述连续相中, 所述非连续相的粒径为 0.1~2 μ m, 所述成膜材料在助剂中的含量为 0.1~100g/L, 所述芯材料采用在 38~100°C 产生液/气相变的液体, 在助剂中的含量为 5~200ml/L。本发明提供的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂能够显著改善靶区的声环境, 增加 HIFU 治疗时靶区组织能量沉积, 最终可显著提高临床 HIFU 对肿瘤细胞的损伤效果。本发明还相应地公开了一种 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂在 HIFU 治疗时的应用。

WO 2006/072200 A1

一种高强度聚焦超声治疗用氟碳乳剂类助剂及其应用

技术领域

5 本发明涉及医药及医疗领域，具体地说，本发明涉及超声治疗领域，更具体地说，本发明涉及一种能够增加 HIFU 治疗时靶区组织能量沉积的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂及其应用。

背景技术

10 高强度聚焦超声（High-intensity focused ultrasound, HIFU）技术作为一种治疗肿瘤和其他疾病的新方法已经得到临床的认可。它通过聚焦超声波，在病灶上形成高强度、连续超声能量，从而产生瞬态高温效应（65~100℃）、空化效应、机械效应和声化学效应，选择性地使病灶组织凝固性坏死，使肿瘤失去增殖、浸润和转移的能力。

15 有研究表明，超声波在人体组织中传播的过程，其能量随传播距离的增加呈指数级衰减（刘宝琴等人，中国超声医学杂志，2002，18（8）：565—568）。另外，超声波在软组织中传播的能量衰减来自组织吸收、散射、折射、衍射等，其中最主要的能量损失来自于吸收和散射（冯若，王智彪 主编，实用超声治疗学，北京：中国科学技术文献出版社，2002.14）。因此，运用 HIFU 技术治疗位置较深、
20 体积较大的肿瘤时，由于能量的衰减必将导致靶区能量偏低，治疗效率下降，治疗时间延长。

当然，为了提高治疗效率，可以单纯地加大超声换能器的发射功率，但是，在高强度的超声环境中，超声波传播通道上的正常组织被烧伤的可能性就会大大增加。

25 另外，目前临床上在运用 HIFU 技术治疗声通道上有肋骨阻挡的肝脏肿瘤时，为了增加治疗靶区的能量沉积，提高治疗速度和治疗效果，常要在切除声通道上的肋骨后再治疗，这有悖于 HIFU 无创治疗的理念，因而很难得到患者和医生的认可。

30 这些因素的存在必会在一定程度上影响和限制 HIFU 作为一门临床适用技术的推广和普及。因此，如何增加 HIFU 治疗时靶区的能

量沉积,使得能高效率地治疗深部肿瘤而又不损伤声通道上的正常组织或不切除肋骨的情况下治疗被肋骨阻挡的肝脏肿瘤,就成为迫切需要解决的技术问题。

5 发明内容

本发明的一个目的是提供一种能够增加 HIFU 治疗时靶区组织能量沉积的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂。

本发明的另一个目的是提供本发明 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂增加 HIFU 治疗时靶区能量沉积的方法。

10 本发明的再一个目的是提供本发明 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂用于增强 HIFU 治疗疾病效果的用途。

为实现上述目的,本发明提供了一种 HIFU 治疗用助剂,本发明的助剂能够在施用给生物体后有助于加强待 HIFU 治疗靶区吸收超声能量,即能降低单位体积的靶组织(肿瘤/非肿瘤组织)被损伤所需的超声能量的物质。在本发明中,对作为 HIFU 治疗用助剂的物质的类型没有过多的限制,只要该物质是氟碳乳剂并在施用给靶组织后能改变该靶组织的声环境,促进靶组织对治疗性超声能量的吸收和沉积即可。

20 本文所用的术语“损伤”是指肿瘤或正常组织的生理状态发生实质性改变,通常是指肿瘤或正常组织的凝固性坏死。所述单位体积的靶组织被损伤所需的超声能量的多少,可用能效因子(energy efficiency factor, EEF)来量化。 $EEF = \eta Pt / V$ (单位是 J/mm³),即定义为损伤单位体积的肿瘤或正常组织所需的超声能量。式中 η 表示 HIFU 换能器聚焦系数,它反映 HIFU 换能器对超声能量汇聚的能力,取 $\eta = 0.7$; P 是 HIFU 源总声功率,单位是瓦(W); t 是治疗总时间,单位是秒(s); V 是损伤体积,单位是立方毫米(mm³)。在一种物质施用给靶组织后,如果靶组织的能效因子下降程度的越大,该物质越适合作为本发明的 HIFU 助剂。

25 30 本发明的 HIFU 治疗用助剂,在施用给靶组织后,能使靶组织的 EEF 下降,从而该组织在施用 HIFU 助剂前测得的基础 EEF(即, EEF_基)

础) 与该组织在施用 HIFU 助剂后测得的 EEF (即, EEF_(测量)) 间的比率大于 1, 优选大于 2, 更优选大于 4。对于该比率的上限没有限制, 应该是越大越好。

具体而言, 本发明作为 HIFU 治疗用的助剂, 包括由成膜材料包裹芯构成的非连续相和水性介质构成的连续相, 其中所述非连续相均匀地分散在所述连续相中, 所述非连续相的粒径为 0.1~2 μ m, 优选为 0.1~1 μ m, 更优选为 0.1~0.5 μ m; 所述成膜材料在助剂中的含量为 0.1~100g/L, 优选为 1~50g/L, 更优选为 5~20g/L; 所述芯材料采用在 38~100 $^{\circ}$ C 产生液/气相变的液体 (即可在 HIFU 治疗时在动物或人体内转变为气体的液体), 在助剂中的含量为 5~200ml/L, 优选为 10~100ml/L, 更优选为 20~80ml/L。

在本发明的上述技术方案中, 所述成膜材料包括脂类, 如 3-sn-磷脂酰胆碱 (卵磷脂)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰甘油基-钠盐、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰酸-钠盐、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、氢化磷脂酰丝氨酸、胆固醇、糖脂; 糖类, 包括 (例如) 葡萄糖、果糖、蔗糖、淀粉及其不同链长的降解产物; 蛋白类, 包括 (例如) 白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原、纤维蛋白、血红蛋白和植物蛋白的不同链长的降解产物等。

本发明提供的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂优选以生物相容性的、可降解的生物材料如脂类为成膜材料, 这使得该助剂能够经静脉注射, 顺利通过血液循环, 并很快被人体内富含网状内皮细胞的组织所吞噬, 一定时间里能够大量沉积于人体组织内, 从而能显著改变人体组织的声环境, 进而显著增强人体组织对声波的吸收特性, 增加 HIFU 治疗时靶区组织的能量沉积, 最终可显著提高 HIFU 治疗肿瘤的效率。

在本发明的上述技术方案中, 所述在 38~100 $^{\circ}$ C 产生液/气相变的液体包括 C₅-C₆ 烷烃类物质如正戊烷、异戊烷和氟化 C₅-C₁₂ 烃类物质及其他类物质 (参见中国发明专利 CN1068230C, 专利号 ZL94191564 中第 65~70 页)。

在本发明的上述技术方案中,所述水性介质为蒸馏水、生理盐水或葡萄糖溶液。所述葡萄糖溶液浓度可达 50%(W/V),但糖尿病患者使用的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂中,水性介质不可采用葡萄糖溶液。

5 在优选的技术方案中,所述助剂还可含有乳化剂,该乳化剂一般可选用单乙二醇单 C₁₆₋₁₈ 脂肪酸酯、二乙二醇单 C₁₆₋₁₈ 脂肪酸酯、二乙二醇二 C₁₆₋₁₈ 脂肪酸酯、三乙二醇单 C₁₆₋₁₈ 脂肪酸酯、失水山梨醇脂肪酸酯(司盘系列)乳化剂、聚山梨醇酯(吐温系列)乳化剂、聚乙二醇单月桂酸酯系列乳化剂、聚氧乙烯月桂酸酯系列乳化剂、
10 3-sn-磷脂酰胆碱(卵磷脂)、胆酸等等。该乳化剂在所述助剂中的含量为 5~150g/L。另外,所述助剂也可包含稳定剂如羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、羧甲基纤维素钾、羧乙基纤维素钠、羧乙基纤维素钾、羧丙基纤维素钠、羧丙基纤维素钾、丙三醇(甘油)等,所述 CMC-Na 在助剂中的含量为 0.01~10g/L,优选为 0.05~0.6g/L,更优选为 0.1~0.3g/L。所述丙三醇在助剂中的含量为 5~100g/L。

在更为优选的技术方案中,为了增加所述助剂的稳定性,调节该助剂的 pH 值至 7.0~9.0,优选调至 7.5~8.5。无机或有机的碱都可用于调节所述助剂的 pH 值。

另外,为了使本发明的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂靶向特定的
20 肿瘤组织或病灶部位,还可在该助剂中加入对所述的肿瘤组织或病灶部位有特异亲和性的物质,如肿瘤抗体等。

目前在超声造影领域中广泛使用的氟碳乳剂类造影剂均可以作为本发明的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂。因此,本发明的另一方面,提供了氟碳乳剂类超声造影剂用于制备 HIFU 治疗用助剂的用途。

25 本发明的又一个技术方案提供了本发明 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂的制备方法,该方法包括以下步骤:

(1)分别按照 0.1~100g/L、5~200ml/L 的含量计算称取成膜材料和芯材料混合,加入水性介质至预定体积后搅拌分散,形成粗乳;

(2)将所述步骤(1)制得的粗乳置于高压乳匀机(参见中国发明专利 CN1068230C 中实施例 19)中进行乳化。优选的是,对所述粗乳
30

进行两次乳化。

在本发明 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂的制备方法中在所述步骤(1)中优选采用在冰水浴的条件下进行搅拌分散。更为优选的是，在所述成膜材料和芯材料混合时还可加入乳化剂或/和稳定剂。

5 本发明还提供了一种增加 HIFU 治疗时靶区能量沉积的方法，其特征在于，在 HIFU 治疗前 0~30 分钟通过静脉连续快速滴注或团注方式给患者注射有效剂量的本发明 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂。所述的有效剂量会随肿瘤类型、患者的体重、肿瘤位置、肿瘤体积等因素有所变化。但是，医师或药剂师有能力为不同的患者确定出合适的
10 注射量。例如，可在 0.005~0.1ml 助剂/kg 体重的范围内选择，优选在 0.01~0.05ml 助剂/kg 体重的范围内选择。

具体实施方式

实施例 1

15 先将 3% (W/V) 的乳化剂 Pluronic F-68 (购自 Sigma 公司)、0.5% (W/V) 蛋黄卵磷脂 (购自上海化学试剂公司)、5% (V/V) 全氟戊烷 (购自 Sigma 公司) 与蒸馏水混合共 1000ml，在冰水浴条件下，10000 转/分钟剪切分散 5 分钟，制成粗乳。将该粗乳放入 4℃ 高压乳匀机中，乳化 2 次得到乳剂，经 1μm 滤膜过滤得到颗粒小
20 于 1μm 的乳剂。分装入 15ml 瓶中，再用 20KGY 的钴 60 辐照 10 小时，颗粒浓度在 10⁹/ml，冷藏备用。

实施例 2

25 先将 6% (W/V) 的乳化剂 Pluronic F-68 (购自 Sigma 公司)、1% (W/V) 蛋黄卵磷脂 (购自上海化学试剂公司)、10% (V/V) 全氟戊烷 (购自 Sigma 公司) 与生理盐水混合共 1000ml，在冰水浴条件下，10000 转/分钟剪切分散 5 分钟，制成粗乳。将该粗乳放入 4℃ 高压乳匀机中，乳化 2 次得到乳剂，经 1μm 滤膜过滤得到颗粒小
30 于 1μm 的乳剂。分装入 15ml 瓶中，再用 20KGY 的钴 60 辐照 10 小时，颗粒浓度在 10⁹/ml，冷藏备用。

实施例 3 ~ 6

按照与实施例 1 所述的相同的方法和步骤，按照下表 1 所使用的材料和配比获得了本发明的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂，相应的参数如下表 1 所示：

表 1

	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
芯材料	2% (V/V) 全氟戊烷	5% (V/V) 全氟己烷	10% (V/V) 全氟己烷	10% (V/V) 二氢十氟戊烷
卵磷脂用量	1% (W/V)	2% (W/V)	2% (W/V)	2% (W/V)
甘油用量	1% (W/V)	1% (W/V)	1% (W/V)	1% (W/V)
Pluronic F-68 用量	5% (W/V)	3% (W/V)	5% (W/V)	5% (W/V)
蒸馏水(加至)	1000ml	1000ml	1000ml	1000ml
pH 值约为	6.98	7.01	6.99	7.00
非连续相粒径	0.5~2μm	0.5~2μm	0.1~2μm	1~2μm

下文以实施例 1 制得的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂为例，结合 JC 型 HIFU 肿瘤治疗系统的联合使用，来说明本发明助剂的效果。

试验例 1 新西兰大白兔肝脏损伤实验

新西兰大白兔 20 只（重庆医科大学动物实验中心提供），体重 2.21±0.56kg，实验前一天脱去下胸部和上腹部的毛。用 JC 型 HIFU 肿瘤治疗系统（重庆海扶(HIFU)技术有限公司生产）对实验大白兔进行辐照。JC 型 HIFU 肿瘤治疗系统主要由可调功率发生器、B 超监控系统、治疗探头、机械运动控制系统、治疗床和声耦合装置等五部分组成。该系统治疗头的直径为 150mm，焦距 150mm，声焦域 2.3×2.4×26mm，工作频率 1MHz，循环脱气水标准为含气量≤3ppm，平均声强为 5500W/cm²。实验采用的换能器直径为 150mm，焦距为 135mm，频率为 1.0MHz，声功率（P）为 200W。辐照深度为 20mm，辐照方式为间断定点，辐照 3 秒，停 5 秒。按 0.02ml/kg 的量经耳缘

静脉快速注射生理盐水，60 秒后 HIFU 定点辐照实验兔肝脏，此为对照组。按 0.02ml/kg 的量经耳缘静脉快速注射给予实施例 1 制得的助剂，60 秒后 HIFU 辐照同一兔肝脏的另一平面的点，此为实验组。辐照靶区出现灰度改变后结束辐照，如果未见灰度改变则最多辐照 20 秒。3 天后断颈处死实验兔，解剖测量肝脏凝固性坏死体积（V）大小。根据公式 $EEF = \frac{\eta Pt}{V}$ 计算能效因子（EEF），T 为辐照时间， $\eta=0.7$ 。对照组 EEF 中位数为 6.0160，实验组为 1.2505，Wilcoxon 符号秩和检验， $Z=-2.485$ ， $P=0.013$ 。该实验结果表明，注射氟碳乳剂后 HIFU 损伤兔肝脏的效率提高 4.81 倍。

试验例 2 山羊肝脏损伤实验

取南江黄羊 20 只，体重 $22.25 \pm 4.51\text{kg}$ ，实验前当日脱去右胸部和右腹部的毛。用 JC 型 HIFU 肿瘤治疗系统（由重庆海扶(HIFU)技术有限公司生产）对实验黄羊进行辐照。实验采用换能器直径为 150mm，焦距为 135mm，频率为 0.8MHz，声功率（P）为 220W。辐照深度为 30mm，辐照方式为间断定点，辐照 3 秒，停 5 秒，所有羊都未切除肋骨。HIFU 辐照前先预扫描，选择辐照区域，共 4 个平面，每平面上辐照一点，二维超声观察通肋间隙进行。按 0.02ml/kg 的量经耳缘静脉快速注射给予生理盐水，60 秒后 HIFU 定点辐照实验羊肝脏，每只羊辐照 2 点，此为对照组。按 0.02ml/kg 的量经耳缘静脉快速注射给予实施例 1 制得的助剂，60 秒后 HIFU 辐照，也辐照二点，此为实验组。辐照靶区出现灰度改变再辐照 4~5 次后结束辐照，如果未见灰度改变则最多辐照 200 秒。3 天后杀死羊，解剖测量肝脏凝固性坏死体积（V）大小。根据公式 $EEF = \frac{\eta Pt}{V}$ 计算能效因子（EEF），T 为辐照时间， $\eta=0.7$ 。对照组的 EEF 中位数为无穷大，HIFU 加氟碳乳剂组的中位数为 5.1904。Wilcoxon 符号秩和检验， $P=0.004$ 。实验说明在不切除肋骨的情况下，HIFU 对山羊肝脏的损伤在氟碳乳剂的存在下，损伤效率发生了质的改变。

试验例 3 山羊肾脏损伤实验

取南江黄羊 20 只，体重 $22.25 \pm 4.51 \text{kg}$ ，实验前当日脱去右胸部和右腹部的毛。用 JC 型 HIFU 肿瘤治疗系统（由重庆海扶(HIFU)技术有限公司生产）对实验黄羊进行辐照。实验采用换能器直径为 150mm，焦距为 135mm，频率为 0.8 MHz，声功率 (P) 为 220W。辐照深度为 20mm，辐照方式为间断定点，辐照 3 秒，停 5 秒，所有羊都未切除肋骨。HIFU 辐照前先预扫描，选择辐照区域，肾上极和下极各选一平面共 2 个平面，每平面上辐照一点，二维超声观察。如右肋骨阻挡则避开。按 0.02ml/kg 的量经耳缘静脉快速注射给予生理盐水，30 秒后 HIFU 定点辐照实验羊肾脏，此为对照组。按 0.02ml/kg 的量经耳缘静脉快速注射给予实施例 1 制得的助剂，60 秒后 HIFU 辐照，此为实验组。辐照靶区出现灰度改变再辐照 3~4 次后结束辐照，如果未见灰度改变则最多辐照 150 秒。3 天后杀死羊，解剖测量肝脏凝固性坏死体积 (V) 大小。根据公式 $EEF = \frac{\eta Pt}{V}$ 计算能效因子 (EEF)，T 为辐照时间， $\eta = 0.7$ 。实验组的 EEF 为 10.58 ± 3.95 ，对照组为 486.37 ± 215.41 。Wilcoxon 秩和检验精确概率 $P = 0.008$ 。该实验结果提示氟碳乳剂注入后，HIFU 对正常山羊肾脏的损伤效率提高了 40 多倍。

产业上的实用性

本发明提供的 HIFU 治疗用氟碳乳剂类助剂能够显著改善靶区的声环境，能降低单位体积的靶组织（肿瘤/非肿瘤组织）被损伤所需的超声能量，使得在一定功率下，可以高效率地治疗位置较深、体积较大的肿瘤，而又不损伤声通道上的正常组织。采用本发明的助剂使得在不切除患者的治疗声通道上的肋骨的情况下对肝肿瘤患者有效实施 HIFU 治疗成为可能。

尽管结合优选实施例对本发明进行了说明，但本发明并不局限于上述实施例，应该理解，在本发明构思的引导下，本领域技术人员可进行各种修改和改进，所附权利要求概括了本发明的范围。

权 利 要 求 书

1. 一种高强度聚焦超声 (HIFU) 治疗用助剂, 该助剂包括由成膜材料包裹芯构成的非连续相和水性介质构成的连续相, 其中所述非连续相均匀地分散在所述连续相中, 所述非连续相的粒径为 0.1~2 μ m, 所述成膜材料在助剂中的含量为 0.1~100g/L, 所述芯材料采用在 38~100℃ 产生液/气相变的液体, 在助剂中的含量为 5~200ml/L。

2. 根据权利要求 1 所述的助剂, 其特征在于, 所述非连续相的粒径为 0.1~1 μ m。

3. 根据权利要求 2 所述的助剂, 其特征在于, 所述非连续相的粒径为 0.1~0.5 μ m。

4. 根据权利要求 1 所述的助剂, 其特征在于, 所述成膜材料选自磷脂、胆固醇和糖脂中的一种或多种物质。

5. 根据权利要求 4 所述的助剂, 其特征在于, 所述成膜材料采用磷脂, 选自 3-sn-磷脂酰胆碱、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰甘油基-钠盐、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰酸-钠盐、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸和氢化磷脂酰丝氨酸。

6. 根据权利要求 1 所述的助剂, 其特征在于, 所述成膜材料在助剂中的含量为 1~50g/L。

7. 根据权利要求 6 所述的助剂, 其特征在于, 所述成膜材料在助剂中的含量为 5~20g/L。

8. 根据权利要求 1 所述的助剂, 其特征在于, 所述芯材料选自 C₅-C₆ 烷烃类物质和氟化 C₅-C₁₂ 烃类物质中的一种或多种物质。

9. 根据权利要求 8 所述的助剂, 其特征在于, 所述芯材料选自全氟戊烷和二氢十氟戊烷。

10. 根据权利要求 1 所述的助剂, 其特征在于, 所述芯材料在助剂中的含量为 10~100ml/L。

11. 根据权利要求 10 所述的助剂, 其特征在于, 所述芯材料在助剂中的含量为 20~80ml/L。

12. 根据权利要求 1 所述的助剂, 其特征在于, 所述水性介质为蒸馏水、生理盐水或葡萄糖溶液。

13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的助剂, 其特征在于, 所述助剂还含有乳化剂, 该乳化剂在助剂中的含量为 5~150g/L, 选自单乙二醇单 C₁₆₋₁₈ 脂肪酸酯、二乙二醇单 C₁₆₋₁₈ 脂肪酸酯、二乙二醇二 C₁₆₋₁₈ 脂肪酸酯、三乙二醇单 C₁₆₋₁₈ 脂肪酸酯、失水山梨醇脂肪酸酯、聚山梨醇酯、聚乙二醇单月桂酸酯、聚氧乙烯月桂酸酯、3-sn-磷脂酰胆碱、聚氧乙烯-聚氧丙稀乙二醇非离子嵌段共聚物、含氟表面活性剂和胆酸。

14. 根据权利要求 1-12 任一项所述的助剂, 其特征在于, 所述助剂还含有稳定剂羧甲基纤维素钠, 在助剂中的含量为 0.01~10g/L。

15. 根据权利要求 1-12 任一项所述的助剂, 其特征在于, 所述助剂还含有稳定剂丙三醇, 在助剂中的含量为 5~100g/L。

16. 一种增加 HIFU 治疗时靶区能量沉积的方法，其特征在于，在患者的靶区进行 HIFU 治疗前 0~30 分钟通过静脉连续快速滴注或团注方式给患者注射有效剂量的权利要求 1—15 任一项所述的 HIFU 治疗用助剂。

5

17. 一种氟碳乳剂类超声造影剂的用途，其用于制备 HIFU 治疗用的助剂。

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/001391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷: A61K49/00, A61K49/22, A61K9/127, A61K31/685

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)

IPC⁷: A61K49, A61K9

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, PAJ, CA, MEDLINE, CNKI, CPRS; the keywords: HIFU, fluorocarbon, emulsion, encapsule, core, film forming, phosphatide, phospholipids, continuous phase, cholesterol, sugar ester, and their Chinese counterparts.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN1148814 A (NYCOMED IMAGING AS) 30.Apr.1997 (30.04.1997); See claims 1-14, 21-23, description p 6-9	1-17
Y	US4987154 A (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 22.Jan.1991(22.01.1991); See claims 1-16, the 1 st column of the description	1-17
Y	US4767610 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 30.Aug.1988 (30.08.1988); See claims 1-17	1-17
Y	CN1404878 A (UNIV NO 3 MILITARY MEDICAL PL) 26.Mar.2003 (26.03.2003); See claims 1-10, description p 1-2	1-17
Y	CN1213972 A (NYCOMED IMAGING AS) 14.Apr.1999 (14.04.1999); See claims 1-15, 20-22	1-17

☒ 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 08.Dec.2005 (08.12.2005)	Date of mailing of the international search report 22 · DEC 2005 (22 · 12 · 2005)
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 HU Jing Telephone No. 86-10-62085083

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/001391

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHINA J ULTRASONOGR, Vol. 12, No. 12, December 2003,, see p 748-750, JI Xiaojuan et al., "the use of ultrasound contrast-agent in HIFU against tumors"; especially the left column on p 748.	1-17
Y	J ULTRASOUND IN CLIN MED, Vol. 5, No. 3, June 2003; see p 129-130, WANG Dong et al., "experimental study of tumor in the rabbit brain enhancement imaging using a self-made liposome perfluorocarbon contrast agent", especially the left columns on p 129-130.	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001391

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1213972 A	14.Apr.1999 (14.04.1999)	WO9729783 A	21.Aug.1997 (21.08.1997)
		WO9729782 A	21.Aug.1997 (21.08.1997)
		CA2246779 A	21.Aug.1997 (21.08.1997)
		CA2246778 A	21.Aug.1997 (21.08.1997)
		AU1884797 A	02.Sep.1997 (02.09.1997)
		AU1805197 A	02.Sep.1997 (02.09.1997)
		ZA9701408 A	10.Oct.1997 (10.10.1997)
		NO983420 A	24.Jul.1998 (24.07.1998)
		NO983584 A	16.Oct.1998 (16.10.1998)
		NO313815 B	09.Dec.2002 (09.12.2002)
		TR9801613T T2	23.Nov.1998 (23.11.1998)
		EP0881915 A	09.Dec.1998 (09.12.1998)
		EP0885016 A	23.Dec.1998 (23.12.1998)
		PL328406 A	18.Jan.1999 (18.01.1999)
		EE9800249 A	15.Feb.1999 (15.02.1999)
		CZ9802626 A	17.Mar.1999 (17.03.1999)
		SK112698 A	13.Apr.1999 (13.04.1999)
		CN1213971 A	14.Apr.1999 (14.04.1999)
		CN1092988C C	23.Oct.2002 (23.10.2002)
		CZ9802625 A	12.May.1999 (15.05.1999)
		HU9900813 A	28.Jul.1999 (28.07.1999)
		HU9900812 A	28.Jul.1999 (28.07.1999)
		BG102758 A	30.Sep.1999 (30.09.1999)
		NZ331372 A	28.Jan.2000 (28.01.2000)
		NZ331509 A	28.Apr.2000 (28.04.2000)
		JP2000506122T T	23.May.2000 (23.05.2000)
		EA900 B	26.Jun.2000 (26.06.2000)
		AU722735 B	10.Aug.2000 (10.08.2000)
		JP2000511510T T	05.Sep.2000 (05.09.2000)
		EA1135 B	30.Oct.2000 (30.10.2000)
		AU726503 B	09.Nov.2000 (09.11.2000)
		AP890 A	13.Nov.2000 (13.11.2000)
		US6165442 A	26.Dec.2000 (26.12.2000)
		US6217850 B	17.Apr.2001 (17.04.2001)
		US6221337 B	24.Apr.2001 (24.04.2001)
		US2001010811 A	02.Aug.2001 (02.08.2001)
		OA10839 A	13.Aug.2001 (13.08.2001)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001391

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		IL125748 A	23.May.2002 (23.05.2002)
		US6562320 B	13.May.2003 (13.05.2003)
		AT237362T T	15.May.2003 (15.05.2003)
		AT238072T T	15.May.2003 (15.05.2003)
		DE69720979D D	22.May.2003 (22.05.2003)
		DE69721235D D	28.May.2003 (28.05.2003)
		EP1331013 A	30.Jul.2003 (30.07.2003)
		PT881915T T	30.Sep.2003 (30.09.2003)
		US2003202942 A	30.Oct.2003 (30.10.2003)
		ES2197331T T	01.Jan.2004 (01.01.200)
		ES2197986T T	16.Jan.2004 (16.01.2004)
		DE69721235T T	05.Feb.2004 (05.02.2005)
		HK1014872 A	06.Feb.2004 (06.02.2004)
		DE69720979T T	26.Feb.2004 (26.02.2004)
		WO2004073750 A	02.Sep.2004 (02.09.2004)
		PL328309 A	18.Jan.1999 (18.01.1999)
		EE9800248 A	15.Feb.1999 (15.02.1999)
CN1148812 A	30.Apr.1997 (30.04.1997)	NO963942 A	19.Sep.1996 (19.09.1996)
		US5676928 A	14.Oct.1997 (14.10.1997)
		ZA9502485 A	15.Dec.1995 (15.12.1995)
		JP7316079 A	05.Dec.1995 (05.12.1995)
		WO9526205 A	05.Oct.1995 (05.10.1995)
		EP0752889 A	15.Jan.1997 (15.01.1997)
		DE69527194T T	06.Feb.2003 (06.02.2003)
		DE69527194D D	01.Aug.2002 (01.08.2002)
		CA2185810 A	05.Oct.1995 (05.10.1995)
		AU2076895 A	17.Oct.1995 (17.10.1995)
		AT219688T T	15.Jul.2002 (15.07.2002)
		DE69527194E E	01.Aug.2002 (01.08.2002)
CN1404878 A	26.Mar..2003 (26.03.2003)	NONE	NONE
US4987154 A	22.Jan..1991 (22.01.1991)	US6361792 B	26.Mar.2002 (26.03.2002)
		HK1011504 A	09.Jul.1999 (09.07.1999)
		US5847009 A	08.Dec.1998 (08.12.1998)
		US5393513 A	28.Feb.1995 (28.02.1995)
		US5077036 A	31.Dec.1991 (31.12.1991)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001391

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		WO9100090 A	10.Jan.1991 (10.01.1991)
		CA1338854 C	21.Jan.1997 (21.01.1997)
		AU3964989 A	17.Jan.1991 (17.01.1991)
		ZA8805796 A	25.Apr.1990 (25.04.1990)
		US5284645 A	08.Feb.1994 (08.02.1994)
		US5080885 A	14.Jan.1992 (14.01.1992)
		IE64245 B	26.Jul.1995 (26.07.1995)
		ES2056932T T	16.Oct.1994 (16.10.1994)
		EP0307087 A	15.Mar.1989 (15.03.1989)
		DE3850012T T	19.Jan.1995 (19.01.1995)
		DE3850012D D	14.Jul.1994 (14.07.1994)
		CA1316820 C	27.Apr.1993 (27.04.1993)
		AU2051488 A	13.Apr.1989 (13.04.1989)
		AU608880 B	18.Apr.1991 (18.04.1991)
		AT106722T T	15.Jun.1994 (15.06.1994)
		NO883456 A	06.Feb.1989 (06.02.1989)
		US4927623 A	22.May.1990 (22.05.1992)
		US4987154 A	22.Jan.1991 (22.01.1991)
		ZA8700252 A	25.Nov.1987 (25.11.1987)
		IE81097 B	08.Mar.2000 (08.03.2000)
		CA1279011 C	15.Jan.1991 (15.01.1991)
		NO870130 A	15.Jul.1987 (15.07.1987)
		ES2120400T T	01.Nov.1998 (01.11.1998)
		EP0231070 A	05.Aug.1987 (05.08.1987)
		DE3752194T T	14.Jan.1999 (14.01.1999)
		DE3752194D D	16.Jul.1998 (16.07.1998)
		AU6751687 A	16.Jul.1987 (16.07.1987)
		AU599068 B	12.Jul.1990 (12.07.1990)
		AT167054T T	15.Jun.1998 (15.06.1998)
		US4865836 A	12.Sep.1989 (12.09.1989)
		NO173214B	09.Aug.1993 (09.08.1993)
		NO173214C	17.Nov.1993 (17.11.1993)
		IE882416L	05.Feb.1989 (05.02.1989)
		NO179162B	13.May.1996 (13.05.1996)
		NO179162C	21.Aug.1996 (21.08.1996)
US4767610A	30.Aug.1988 (30.08.1988)	NONE	NONE

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2005/001391

A. 主题的分类

IPC⁷: A61K49/00, A61K49/22, A61K9/127, A61K31/685

按照国际专利分类表(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)

IPC⁷: A61K49, A61K9

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, PAJ, CA, MEDLINE 及关键词: HIFU, fluorocarbon, emulsion, encapsule, core, film forming, phosphatide, phospholipids, continuous phase, cholesterol, sugar ester 及类似语; CNKI, CPRS 及关键词: HIFU、氟碳、碳氟化合物、乳剂、包囊、芯、成膜、磷脂、连续相、胆固醇、糖酯及类似语

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
Y	CN1148812 A (尼科梅德成像有限公司 等) 30.4 月 1997 (30.04.1997), 参见权利要求 1-14、21-23, 说明书 6-9	1-17
Y	US4987154 A (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 22.1 月 1991 (22.01.1991), 参见权利要求 1-16, 说明书第一栏	1-17
Y	US4767610 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)	1-17
Y	CN1404878 A (中国人民解放军第三军医大学) 26.3 月 2003 (26.03.2003) 参见权利要求 1-10, 说明书 1-2 页	1-17
Y	CN1213972 A (奈科姆成像有限公司) 14.4 月 1999 (14.04.1999), 参见权利要求 1-15, 20-22	1-17

☒ 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

“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

07.12 月 2005 (07.12.2005)

国际检索报告邮寄日期

22 · 12月 2005 (22 · 12 · 2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

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

胡婧

电话号码: (86-10)62085083

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
Y	《中华超声影像学杂志》第 12 卷第 12 期, 2003 年 12 月, 第 748—750 页, 计晓娟等, “超声造影剂在高强度聚焦超声治疗肿瘤技术中的应用”, 尤其第 748 页左栏	1—17
Y	《临床超声医学杂志》第 5 卷第 3 期, 2003 年 6 月, 第 129—130 页, 王冬等, “自制脂膜氟碳声学造影剂增强兔颅内肿瘤彩色血流显像的实验研究”, 尤其第 129 页左栏, 130 页左栏	1—17

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/001391

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1213972 A	14.4 月 1999 (14.04.1999)	WO9729783 A	21.8 月 1997 (21.08.1997)
		WO9729782 A	21.8 月 1997 (21.08.1997)
		CA2246779 A	21.8 月 1997 (21.08.1997)
		CA2246778 A	21.8 月 1997 (21.08.1997)
		AU1884797 A	02.9 月 1997 (02.09.1997)
		AU1805197 A	02.9 月 1997 (02.09.1997)
		ZA9701408 A	10.10 月 1997 (10.10.1997)
		NO983420 A	24.7 月 1998 (24.07.1998)
		NO983584 A	16.10 月 1998 (16.10.1998)
		NO313815 B	09.12 月 2002 (09.12.2002)
		TR9801613T T2	23.11 月 1998 (23.11.1998)
		EP0881915 A	09.12 月 1998 (09.12.1998)
		EP0885016 A	23.12 月 1998 (23.12.1998)
		PL328406 A	18.1 月 1999 (18.01.1999)
		EE9800249 A	15.2 月 1999 (15.02.1999)
		CZ9802626 A	17.3 月 1999 (17.03.1999)
		SK112698 A	13.4 月 1999 (13.04.1999)
		CN1213971 A	14.4 月 1999 (14.04.1999)
		CN1092988C C	23.10 月 2002 (23.10.2002)
		CZ9802625 A	12.5 月 1999 (15.05.1999)
		HU9900813 A	28.7 月 1999 (28.07.1999)
		HU9900812 A	28.7 月 1999 (28.07.1999)
		BG102758 A	30.9 月 1999 (30.09.1999)
		NZ331372 A	28.1 月 2000 (28.01.2000)
		NZ331509 A	28.4 月 2000 (28.04.2000)
		JP2000506122T T	23.5 月 2000 (23.05.2000)
		EA900 B	26.6 月 2000 (26.06.2000)
		AU722735 B	10.8 月 2000 (10.08.2000)
		JP2000511510T T	05.9 月 2000 (05.09.2000)
		EA1135 B	30.10 月 2000 (30.10.2000)
		AU726503 B	09.11 月 2000 (09.11.2000)
		AP890 A	13.11 月 2000 (13.11.2000)
		US6165442 A	26.12 月 2000 (26.12.2000)
		US6217850 B	17.4 月 2001 (17.04.2001)
		US6221337 B	24.4 月 2001 (24.04.2001)
		US2001010811 A	02.8 月 2001 (02.08.2001)
		OA10839 A	13.8 月 2001 (13.08.2001)
		IL125748 A	23.5 月 2002 (23.05.2002)
		US6562320 B	13.5 月 2003 (13.05.2003)
		AT237362T T	15.5 月 2003 (15.05.2003)

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2005/001391

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		AT238072T T	15.5 月 2003 (15.05.2003)
		DE69720979D D	22.5 月 2003 (22.05.2003)
		DE69721235D D	28.5 月 2003 (28.05.2003)
		EP1331013 A	30.7 月 2003 (30.07.2003)
		PT881915T T	30.9 月 2003 (30.09.2003)
		US2003202942 A	30.10 月 2003 (30.10.2003)
		ES2197331T T	01.1 月 2004 (01.01.2004)
		ES2197986T T	16.1 月 2004 (16.01.2004)
		DE69721235T T	05.2 月 2004 (05.02.2005)
		HK1014872 A	06.2 月 2004 (06.02.2004)
		DE69720979T T	26.2 月 2004 (26.02.2004)
		WO2004073750 A	02.9 月 2004 (02.09.2004)
		PL328309 A	18.1 月 1999 (18.01.1999)
		EE9800248 A	15.2 月 1999 (15.02.1999)
CN1148812 A	30.4 月 1997 (30.04.1997)	NO963942 A	19.9 月 1996 (19.09.1996)
		US5676928 A	14.10 月 1997 (14.10.1997)
		ZA9502485 A	15.12 月 1995 (15.12.1995)
		JP7316079 A	05.12 月 1995 (05.12.1995)
		WO9526205 A	05.10 月 1995 (05.10.1995)
		EP0752889 A	15.1 月 1997 (15.01.1997)
		DE69527194T T	06.2 月 2003 (06.02.2003)
		DE69527194D D	01.8 月 2002 (01.08.2002)
		CA2185810 A	05.10 月 1995 (05.10.1995)
		AU2076895 A	17.10 月 1995 (17.10.1995)
		AT219688T T	15.7 月 2002 (15.07.2002)
		DE69527194E E	01.8 月 2002 (01.08.2002)
CN1404878 A	26.3 月 2003 (26.03.2003)	无	无
US4987154 A	22.1 月.1991 (22.01.1991)	US6361792 B	26.3 月 2002 (26.03.2002)
		HK1011504 A	09.7 月 1999 (09.07.1999)
		US5847009 A	08.12 月 1998 (08.12.1998)
		US5393513 A	28.2 月 1995 (28.02.1995)
		US5077036 A	31.12 月 1991 (31.12.1991)
		US5284645 A	08.2 月 1994 (08.02.1994)
		US5080885 A	14.1 月 1992 (14.01.1992)
		WO9100090 A	10.1 月 1991 (10.01.1991)
		CA1338854 C	21.1 月 1997 (21.01.1997)
		AU3964989 A	17.1 月 1991 (17.01.1991)
		ZA8805796 A	25.4 月 1990 (25.04.1990)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/001391

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		IE64245 B	26.7 月 1995 (26.07.1995)
		ES2056932T T	16.10 月 1994 (16.10.1994)
		EP0307087 A	15.3 月 1989 (15.03.1989)
		DE3850012T T	19.1 月 1995 (19.01.1995)
		DE3850012D D	14.7 月 1994 (14.07.1994)
		CA1316820 C	27.4 月 1993 (27.04.1993)
		AU2051488 A	13.4 月 1989 (13.04.1989)
		AU608880 B	18.4 月 1991 (18.04.1991)
		AT106722T T	15.6 月 1994 (15.06.1994)
		NO883456 A	06.2 月 1989 (06.02.1989)
		US4927623 A	22.5 月 1990 (22.05.1992)
		US4987154 A	22.1 月 1991 (22.01.1991)
		ZA8700252 A	25.11 月 1987 (25.11.1987)
		IE81097 B	08.3 月 2000 (08.03.2000)
		CA1279011 C	15.1 月 1991 (15.01.1991)
		NO870130 A	15.7 月 1987 (15.07.1987)
		ES2120400T T	01.11 月 1998 (01.11.1998)
		EP0231070 A	05.8 月 1987 (05.08.1987)
		DE3752194T T	14.1 月 1999 (14.01.1999)
		DE3752194D D	16.7 月 1998 (16.07.1998)
		AU6751687 A	16.7 月 1987 (16.07.1987)
		AU599068 B	12.7 月 1990 (12.07.1990)
		AT167054T T	15.6 月 1998 (15.06.1998)
		US4865836 A	12.9 月 1989 (12.09.1989)
		NO173214B	09.8 月 1993 (09.08.1993)
		NO173214C	17.11 月 1993 (17.11.1993)
		IE882416L	05.2 月 1989 (05.02.1989)
		NO179162B	13.5 月 1996 (13.05.1996)
		NO179162C	21.8 月 1996 (21.08.1996)
US4767610A	30.8 月 1988 (30.08.1988)	无	无