

(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
2009 年 12 月 23 日 (23.12.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/152665 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/45 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01) 国湖南省长沙芙蓉八一路 59 号, Hunan 410001 (CN)。
- (21) 国际申请号: PCT/CN2008/071950 (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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (22) 国际申请日: 2008 年 8 月 11 日 (11.08.2008)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200810031546.8 2008 年 6 月 20 日 (20.06.2008) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 湖南希尔天然药业有限公司 (HILL PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国湖南省永州市凤凰园经济开发区, Hunan 425000 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 周应军 (ZHOU, Yingjun) [CN/CN]; 中国湖南省长沙市雨花区梨子山社区韶山中路 412 号, Hunan 410008 (CN)。曾光尧 (ZENG, Guangyao) [CN/CN]; 中国湖南省长沙岳麓黄泥岭社区麓山名园 E 区, Hunan 410013 (CN)。蒋梅香 (JIANG, Meixiang) [CN/CN]; 中国湖南省长沙芙蓉曙光南路 108 号, Hunan 410007 (CN)。
- (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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- (74) 代理人: 长沙正奇专利事务所有限责任公司 (CHANGSHA ZONEKEY PATENTLAW FIRM); 中
- 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: A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING DIABETES

(54) 发明名称: 一种治疗糖尿病的药物组合物

(57) Abstract: The present invention discloses a pharmaceutical composition for synergistically treating and preventing diabetes and diabetic complication. The pharmaceutical composition comprises 1-deoxynojirimycin and 1, 2, 5-trideoxy-1, 5-imino-D- arabinitol (fagomine) at a weight ratio of 0.5-5: 1 of 1-deoxynojirimycin/fagomine.

(57) 摘要:

本发明披露了一种用于协同治疗和预防糖尿病及其并发症的药物组合物。所述药物组合物含有 1-脱氧野尻霉素 (1-deoxynojirimycin) 和 1, 2, 5-三脱氧-1, 5-亚胺基-D-阿拉伯糖醇 (fagomine), 其中它们的重量比为 0.5-5:1。



WO 2009/152665 A1

说明书

一种治疗糖尿病的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种药物组合物,具体地是一种用于治疗糖尿病的药物组合物。

背景技术

1-脱氧野尻霉素(1-deoxynojirimycin)和1,2,5-三脱氧-1,5-亚胺基-D-阿拉伯糖醇(Fagomine)是桑科植物的枝、叶、皮或蚕沙中含有的含氮生物碱成分。

1-脱氧野尻霉素(1-deoxynojirimycin)化学名称为3,4,5-三羟基-2-羟甲基四氢吡啶。该化合物已经商品化,可以从市场上购得,有非常多的厂家提供该化合物,例如上海融禾医药科技发展有限公司。

1,2,5-三脱氧-1,5-亚胺基-D-阿拉伯糖醇(Fagomine)现今没有公开销售的商品,文献报道日本北陆大学的Naoki Asano等人通过提取、反复柱层析、重结晶的办法获得([J]. Carbohydrate Research, 253(1994)235-245)。

国内外的研究和报道表明,桑科植物的生物碱提取物具有抑制血糖升高和提高葡萄糖耐受量的作用,其中1-deoxynojirimycin能和小肠中的麦芽糖酶、蔗糖酶和乳糖酶等 α -糖苷酶结合,使双糖不能进一步分解,从而抑制餐后血糖急剧升高;Fagomine除具有糖苷酶抑制剂作用外,还可能通过增加胰岛素的释放而引起血糖降低。

降糖的化学药品,磺脲类如格列本脲、格列齐特等,双胍类如二甲双胍等,噻唑烷二酮类如曲格列酮、罗格列酮等,均已经商品化应用于临床;桑叶黄酮提取物、银杏叶提取物化合物、苦瓜提取物、茶多酚提取物等在市场上均有销售,如湖南今汉生物医药技术有限公司、韶关市居民制药有限公司等多家医药和提取物生产厂家均可供应。

发明内容

本发明的目的是要提供一种效果更好的降低血糖的药物组合物。

本发明组合物中含有1-脱氧野尻霉素(1-deoxynojirimycin)和1,2,5-三脱氧-1,5-亚胺基-D-阿拉伯糖醇(Fagomine),其中1-deoxynojirimycin和Fagomine的重量比例为0.5~5:1。

其中优选的比例是1-deoxynojirimycin和Fagomine的重量比例为2~5:1。

本发明首次对含有不同配比 1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 的组合物降低血糖的作用进行了研究,发现两者在一定的比例范围内有很好的协同降糖作用。根据本发明的实施例,选择了协同降糖作用较好的配比。

本发明还研究了上述组合物与其他降血糖化合物联合使用的协同降血糖作用。1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 组合物和其他降血糖物质联合应用比其他降血糖物质或上述两者组合单独应用更有效的降低高血糖大鼠灌胃蔗糖后的血糖值。

上述含有 1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 的药物组合物可以制成各种制剂,包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、滴丸剂、口服液等。制备的方法可以采用常规的辅料和方法。

研究结果表明,本发明涉及的药物组合物作用机理明确,疗效显著,可用于治疗和预防糖尿病及其并发症。

具体实施方案

实施例 1

1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 配伍对 α -D-葡萄糖苷酶抑制活性的测定

1、药物: 1-deoxynojirimycin, Fagomine, 自制。

2、试剂: 磷酸二氢钾, 氢氧化钠, 碳酸氢钠, 对硝基苯基葡萄糖苷 (PNPG), 还原型谷胱甘肽, α -D-葡萄糖苷酶蔗糖。

3、仪器: TU-1901 紫外可见光分光光度计。

4、试验方法与结果

(1)磷酸钾缓冲液配制: 磷酸二氢钾 0.68120g 溶于 25mL 蒸馏水中得贮备液 1, NaOH 0.2g 溶于 25mL 蒸馏水中得贮备液 2, 吸取贮备液 1 (25mL) 加入贮备液 2 (11.8mL), 摇匀, 稀释至 100mL 即得磷酸钾缓冲液。

(2)Na₂CO₃终止液: Na₂CO₃ 10.6g → 100mL 蒸馏水 (1mol/L)

(3)PNPG: 17.47mg → 2mL 蒸馏水 (0.029 mol/L)

(4)还原型谷胱甘肽: 2.10mg → 2mL 蒸馏水 (1.05mg/mL)

(5) α -D-葡萄糖苷酶: 0.5mg → 1mL 蒸馏水 (0.5mg/mL)

(6)1-deoxynojirimycin 贮备液: 3.24mg → 1mL 蒸馏水 (20 μ mol/mL)

(7)Fagomine 贮备液: 3.00mg → 1mL 蒸馏水 (20 μ mol/mL)

(8)糖苷酶抑制剂样品溶液配制:

1-deoxynojirimycin 贮备液 250 μ L, 蒸馏水稀释至 1mL, 贮备液 1。

Fagomine 贮备液 250 μL, 蒸馏水稀释至 1mL, 贮备液 2。

贮备液 1、2 按表 2 中比例进行配伍:

(9) α-D-葡萄糖苷酶抑制活性的测定反应

按表 1 顺序添加试剂反应, 测定吸光度值, 按以下公式计算样品的 α-糖苷酶抑制率。

$$\alpha\text{-糖苷酶抑制率}\% = \frac{\text{样品管吸光度} - \text{空白管吸光度}}{\text{标准管吸光度} - \text{空白管吸光度}} \times 100\%$$

表 1 α-糖苷酶抑制率测定试验设计

试剂 (μL)	空白离心管	标准管	样品管
磷酸钾缓冲液	2500	2500	2500
α-D-葡萄糖苷酶	15	15	15
还原型谷胱甘肽	15	15	15
蒸馏水	45	30	
糖苷酶抑制剂			30
37℃ 水浴锅中恒温 10min			
PNPG		15	15
37℃ 水浴锅中恒温 10min			
Na ₂ CO ₃ 终止液	1425	1425	1425
UV 400nm 处比色			

(10) 结果: 见表 2。

表 2 1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 不同配比对 α-糖苷酶抑制率试验

DNJ: Fag 配比	1: 0	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	0: 1
DNJ: Fag 样品液体积	30: 0	25: 5	20: 10	15: 15	10: 20	5: 25	0: 30
α-糖苷酶抑制率%	44%	59%	54%	48%	42%	33%	21%

注: 表中 1-deoxynojirimycin 简称 DNJ, Fagomine 简称 Fag。

5、结论: 试验结果表明, Fagomine 对 1-deoxynojirimycin 抑制 α-糖苷酶有协同作用 (1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 的总量不变), 在 1-deoxynojirimycin: Fagomine 配比在 0.5~5:1 时, 可较好的抑制 α-糖苷酶, 其中配比在 2~5:1 时明显明显优于单独使用同浓度 1-deoxynojirimycin 的效果。

实施例 2

不同剂量组合物对自发性高血糖小鼠血糖及血清胰岛素的影响

1、药物：1-deoxynojirimycin, Fagomine, 自制, 试验前用蒸馏水配制成所需要的浓度（组合物中 1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 的浓度总和与单独配制 Fagomine 或 1-deoxynojirimycin 的浓度相同）。格列本脲, 湖南洞庭药业股份有限公司。

2、动物：NOD 小鼠, 体重 25—35g, 由北京大学医学部实验动物中心。试验前测定血糖, 选择血糖值高于 11.1mmol/L 的动物进行试验。

3、测定仪器：怡成血糖测试仪, 北京怡成生物电子有限公司研制。

4、主要试剂： ^{125}I -胰岛素放射免疫分析盒, 中国原子能科学院同位素研究所生产。

5、试验方法与结果

(1)对小鼠血糖的影响：NOD 小鼠, 空腹 6h 后, 测定血糖, 选择血糖值高于 11.1mmol/L 的动物 70 只, 随机分为 7 组, 分别灌胃给予下列药物：①对照组（蒸馏水）；②格列本脲组（50mg/kg）；③-⑤不同配比的组合物（20mg/kg, 药物比例不同, 总量不变）。连续给药 14 天, 第 14 天给药前空腹 6h, 给药后 1h 动物取血, 用怡成血糖测试仪测定动物血糖值, 用放射免疫法测定血清胰岛素。结果见表 3-4。

表 3 药物组合物对自发性高血糖小鼠血糖的影响 ($\bar{X} \pm \text{SD}$)

组别	剂 量 (mg/kg)	动物数 (只)	药前血糖 (mmol/L)	药后血糖 (mmol/L)
模型对照组	—	10	13.64 $\pm$ 2.08	13.97 $\pm$ 1.86
格列本脲	50	10	13.26 $\pm$ 2.26	10.57 $\pm$ 2.17**
DNJ	20	10	14.20 $\pm$ 1.33	10.60 $\pm$ 2.13**
Fagomine	20	10	13.49 $\pm$ 1.65	12.24 $\pm$ 1.62*
组 合 物	20	10	14.14 $\pm$ 1.70	9.75 $\pm$ 1.53**
组 合 物	20	10	13.58 $\pm$ 1.73	10.04 $\pm$ 1.44**
组 合 物	20	10	13.92 $\pm$ 2.07	10.39 $\pm$ 1.43**

注：1、与模型对照组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (t 检验)。

2、表中 1-deoxynojirimycin 简称 DNJ, Fagomine 简称 Fag。

表 4 药物组合物对自发性高血糖小鼠血清胰岛素的影响 (X±SD)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	血清胰岛素 (MIU/L)
模型对照组	—	10	14.84±2.83
格列本脲	50	10	22.57±3.05**
1-deoxynojirimycin	20	10	16.14±2.63
Fagomine	20	10	21.78±3.34**
组合物(DNJ:Fag=5:1)	20	10	17.25±2.15*
组合物(DNJ:Fag=2:1)	20	10	19.83±2.65**
组合物(DNJ:Fag=1:2)	20	10	21.03±3.22**

注：1、与模型对照组比较*P<0.05, **P<0.01 (t 检验)。

2、表中 1-deoxynojirimycin 简称 DNJ, Fagomine 简称 Fag。

6、结论：1-deoxynojirimycin 单独应用可显著降低 NOD 小鼠血糖，且优于 Fagomine 单独应用降低血糖的效果；1-deoxynojirimycin 单独应用 NOD 小鼠的血清胰岛素影响不大，Fagomine 单独应用可显著提高血清胰岛素水平；

其中 1-deoxynojirimycin 与 Fagomine 配比为 2~5:1 的组合物既能提高 NOD 小鼠的血清胰岛素水平，又可显著降低 NOD 小鼠血糖，降血糖效果明显优于同浓度 1-deoxynojirimycin 或 Fagomine 的单独应用，说明二者组合应用具有协同作用。

此外，根据此药效试验结果，1-deoxynojirimycin 与 Fagomine 组合物的有效剂量约相当于人日服用 120mg 组合物，每次服用约 40mg，以优选比例 2~5:1 计算，其中每次服用时含 1-deoxynojirimycin 最少约 25mg 以上，从方便病患服用和减少服用量出发，采用片剂或胶囊，最多每次服用 5 片或 5 粒胶囊（总重最多以 2500mg 计），因此 1-deoxynojirimycin 的含量在药物混合物中，含量以大于 1%为宜。

实施例 3

与其他降血糖物质联合应用试验

1、药物：1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 混合物 (2:1)，自制，试验前用蒸馏水配制成所需要的浓度；拜糖平，拜耳医药保健有限公司；儿茶素，银杏叶提取物，桑叶黄酮，湖南今汉生物医药技术有限公司。

2、动物：动物：SD 大鼠，体重 180—220g，雌雄各半，由湖南医药工业研究所提供。造模方法：大鼠禁食 24h 后，小剂量静脉注射链脲霉素 25mg/kg，每周一次，同时加高热量饲料喂养诱发 II 型糖尿病，于第 2 次注射后 1 周测定血糖，选择空腹血糖大于

7.8mmol/L 的动物进行试验。

3、试剂：链脲霉素，美国 Sigma 公司产品。造模前用柠檬酸缓冲液 (PH=4.0)，于低温下配制；蔗糖，分析纯。

4、仪器：稳步倍加型血糖监测仪。

5、试验方法与结果：SD 大鼠，禁食不禁水 24h 后，静脉注射链脲霉素 25mg/kg，每周一次，同时加高热量饲料喂养诱发 II 型糖尿病，于第 2 次注射后 1 周测定血糖，选择空腹血糖大于 7.8mmol/L 大鼠 90 只，进行试验。随机分为 9 组 (n=10)，第一组为对照组，等体积蒸馏水灌胃，第二组为拜糖平组；其余各组为 1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 混合物 (混合物比例为 2:1，表内以 DF 表示) 和其他不同降血糖物质的组合；按以上剂量灌胃给予试验药物，连续 14 天，第 14 天给药前空腹 6h，按以上剂量给药的同时均灌胃蔗糖 5.0g/kg，测定给糖前及给糖后 1.0 小时大鼠的血糖，实验室温度 20℃~25℃。试验结果见表 5。

表 5 组合物对链脲霉素诱发高血糖大鼠灌胃蔗糖后血糖值的影响

组别	药物剂量 (mg/kg)	高血糖大鼠血糖值 (mmol/L)	
		给药前	给药后
模型对照组	等体积蒸馏水	8.45±0.82	15.56±2.54
拜糖平组	10.0	8.24±0.93	12.21±1.84**
DF：儿茶素 (1:2)	60	8.97±1.01	12.47±2.03**
儿茶素	60	9.17±0.89	14.10±1.50
DF：银杏叶提取物(1:2)	60	8.31±0.94	12.54±1.61**
银杏叶提取物	60	8.56±1.11	13.82±1.72
DF：桑叶黄酮 (1:2)	60	7.96±1.07	12.04±1.91**
桑叶黄酮	60	8.72±1.22	13.65±2.12*
DF	20	8.37±1.05	12.88±1.55**

注：与对照组给药后比较：*P<0.05；**P<0.01

6、结论：1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 组合物和其他降血糖物质联合应用比其他降血糖物质或 DF 组合单独应用更有效的降低高血糖大鼠灌胃蔗糖后的血糖值。

权 利 要 求 书

1. 一种治疗糖尿病的药物组合物，其特征在于该组合物中含有 1-脱氧野尻霉素（1-deoxynojirimycin）和 1,2,5-三脱氧-1,5-亚胺基-D-阿拉伯糖醇（Fagomine），其中 1-deoxynojirimycin 和 Fagomine 的重量比例为 0.5~5:1。
2. 根据权利要求 1 中所述的药物组合物，含有 1-脱氧野尻霉素的重量百分比大于 1%。
3. 根据权利要求 1 中所述的药物组合物，其特征在于 1-脱氧野尻霉素（1-deoxynojirimycin）和 1,2,5-三脱氧-1,5-亚胺基-D-阿拉伯糖醇（Fagomine）的优选重量比例为 2~5:1。
4. 根据权利要求 1 至 3 之一中所述的治疗糖尿病药物组合物，其特征在于可以含有其他有降血糖活性的化合物或提取物。
5. 根据权利要求 4 所述的治疗糖尿病药物组合物，其特征在于所说的其他有降血糖活性的化合物可以是选自磺脲类、双胍类、噻唑烷二酮类化学药品，提取物可以是选自桑科植物分离纯化的桑叶黄酮类成分、银杏叶提取物、苦瓜提取物，以及茶多酚提取物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/071950

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)

CNPAT (Cprs), CNKI Full-Text database(CN), Chinese Medicine Abstract(CN), WPI, EPODOC, PAJ, TXTWO1, TXTEP1, TXTGB1, EMBASE, CA: DEOXYNOJIRIMYCIN, DNJ, FAGOMINE etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Alison A. Watson et al. Polyhydroxylated alkaloids natural occurrence and therapeutic applications. Phytochemistry, 2001, 56: 265-295.	1-5
A	JP9140351 A (LOTTE CO LTD et al) 03 Jun. 1997 (03.06.1997) see PAJ abstract.	1-5
A	CN1589835 A (CUI WEIZHENG et al) 09 Mar. 2005 (09.03.2005) see abstract.	1-5
A	CN1559539 A (UNIV NANKAI) 05 Jan. 2005 (05.01.2005) see the whole document.	1-5
A	CN1724003 A (XINGLING SCIENCE & TECH PHARM) 25 Jan. 2006 (25.01.2006) see abstract.	1-5

☐ 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
11 March 2009 (11.03.2009)Date of mailing of the international search report
26 Mar. 2009 (26.03.2009)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. 86-10-62019451Authorized officer
XIAO, Ying
Telephone No. (86-10)62411195

International application No.
PCT/CN2008/071950

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/071950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/45 (2006.01) i

A61P 3/10 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2008/071950

A. 主题的分类

见附加页

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)

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))

CNPAT (Cprs), CNKI 全文数据库(CN), 中国药学文摘数据库(CN), WPI, EPODOC, PAJ, TXTWO1, TXTEP1, TXTGB1, EMBASE, CA: DEOXYNOJIRIMYCIN, DNJ, 野尻霉素, FAGOMINE 等.

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	Alison A. Watson 等. Polyhydroxylated alkaloids natural occurrence and therapeutic applications. Phytochemistry, 2001, 56: 265-295.	1-5
A	JP9140351 A (LOTTE CO LTD 等) 03. 6 月 1997 (03.06.1997) 见 PAJ 摘要.	1-5
A	CN1589835 A (崔为正等) 09. 3 月 2005 (09.03.2005) 见摘要.	1-5
A	CN1559539 A (南开大学) 05. 1 月 2005 (05.01.2005) 见全文.	1-5
A	CN1724003 A (上海杏灵科技药业股份有限公司) 25. 1 月 2006 (25.01.2006) 见摘要.	1-5

☐ 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

11.3 月 2009 (11.03.2009)

国际检索报告邮寄日期

26.3 月 2009 (26.03.2009)

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

肖瑛

电话号码: (86-10) 62411195

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/071950

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
JP9140351A	03.06.1997	JP3530657B2	24.05.2004
CN1589835A	09.03.2005	无	
CN1559539A	05.01.2005	CN1250246C	12.04.2006
CN1724003A	25.01.2006	无	

A. 主题的分类

A61K31/45 (2006.01) i

A61P 3/10 (2006.01) i