

(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
2017 年 1 月 5 日 (05.01.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/000084 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/5415 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/000479
- (22) 国际申请日: 2015 年 6 月 30 日 (30.06.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 上海交通大学 (SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区华山路 1954 号, Shanghai 200030 (CN)。
- (72) 发明人: 师咏勇 (SHI, Yongyong); 中国上海市徐汇华山路 1954 号, Shanghai 200030 (CN)。 宋智健 (SONG, Zhijian); 中国上海市徐汇华山路 1954 号, Shanghai 200030 (CN)。
- (74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司 (JEEKAI & PARTNERS); 中国北京市丰台广安路 9 号 5 号楼 15A 层, Beijing 100055 (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: APPLICATIONS OF PROMETHAZINE IN PREPARATION OF PRODUCTS FOR RESISTING AGAINST LIVER CANCER AND/OR COLON CANCER AND/OR LUNG CANCER

(54) 发明名称: Promethazine 在制备抗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌产品中的应用

(57) Abstract: Disclosed are applications of Promethazine in the preparation of products for treating liver cancer and/or colon cancer and/or lung cancer and applications of Promethazine in the preparation of products for prohibiting proliferation of liver cancer cells and/or colon cancer cells and/or lung cancer cells, wherein the liver cancer cells are HUH-7, the colon cancer cells are LOVO, the lung cancer cells are NCI-H2141, and the products are drugs or reagent kits.

(57) 摘要: 本发明公开了 Promethazine 在制备治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌产品中的应用, 以及在制备抑制肝癌和/或结肠癌和/或肺癌细胞增殖产品中的应用; 所述肝癌细胞为 HUH-7, 所述结肠癌细胞为 LOVO, 所述肺癌细胞为 NCI-H2141; 所述产品为药物或试剂盒。



WO 2017/000084 A1

Promethazine 在制备抗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌产品中的应用

技术领域

5 本发明涉及生物技术领域，尤其涉及一种Promethazine在制备抗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌产品中的应用。

背景技术

10 肿瘤是威胁人类健康的最常见也是最严重的一种疾病，研发高效抗肿瘤药物对延长患者的生存周期至关重要。近年来，随着肿瘤基因组学学和分子药理学的飞速发展，新型抗肿瘤药物的研发取得了不错的成果，但由于新药研发投入大，周期长等瓶颈无法克服，以及肿瘤个体遗传变异大等特征，导致许多传统抗肿瘤药物效果不加，新药价格昂贵，副作用未明。

Barabasi AL 等研究者在 2011 年发表于《Nature Reviews Genetics》的论文中指出，基于 GWAS 研究结果和互作组学（interactome）策略开展的分子网络分析有望揭示复杂疾病新的药物靶点和分子标志物，并最终形成对疾病发病机制和治疗方案全新的认识。更值得注意的是，药物重定位（drug repositioning）研究发现，GWAS 研究锁定的易感基因及与其有蛋白-蛋白相互作用（protein-protein interaction, PPI）的基因更容易成为药物间接的靶点，这一发现有助于解释现有药物的作用机制并指导新药的研发。2014 年，Okada Y 等研究者在《Nature》上发表的论文中显示
15 GWAS 研究结果整合分析得到的类风湿性关节炎的 101 个易感基因中有 98 个目前正用于治疗类风湿性关节炎药物的直接或间接靶标，而且还通过药物重定位研究，他们还发现了数十个已获批准用于其他适应症的药物也可用于治疗类风湿性关节炎。

发明公开

25 本研究正是通过整合癌症组学 Cosmic version72 数据库的癌症基因谱 Cancer Gene Census 以及蛋白质相互作用 STRING version 10 数据库和 DrugBankversion4.2 中 FDA 批准的药物数据库，获得的候选重定位药物，对肿瘤细胞系进行筛查实验，筛选出新的抗肿瘤药物。做肿瘤细胞系筛选的候选肿瘤抑制药物见如下：

30 Nicardipine, Promethazine, Estrone, Promethazine, Sunlidac, Promethazine, Etonogestrel, Levonorgestrel, Mesalazine, Indomethacin, Su

lfasalazine, Balsalazide, Irbesartan, Ibuprofen, Isoprenaline, Pento
san Polysulfate。

本发明的一个目的是提供 Promethazine 的新用途。

5 本发明提供的 Promethazine 在制备治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌
产品中的应用。

本发明的第二个目的是提供 Promethazine 的新用途。

本发明提供了 Promethazine 在制备抑制肝癌和/或结肠癌和/或肺癌
细胞增殖产品中的应用。

本发明的第三个目的是提供 Promethazine 的新用途。

10 本发明提供了 Promethazine 在制备降低肝癌和/或结肠癌和/或肺癌
细胞 IC50 值产品中的应用。

Promethazine 在治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌中的应用也是本发
明保护的范围；

15 或 Promethazine 在抑制肝癌和/或结肠癌细胞和/或肺癌细胞增殖中
的应用也是本发明保护的范围。

Promethazine 在作为治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌药物中的应用
也是本发明保护的范围；

或 Promethazine 在作为抑制肝癌和/或结肠癌细胞和/或肺癌细胞增
殖药物中的应用也是本发明保护的范围。

20 上述应用中，所述肝癌细胞为 HUH-7；所述结肠癌细胞为 LOVO，所述
肺癌细胞为 NCI-H2141。

上述应用中，所述产品为药物或试剂盒。

本发明的第四个目的是提供一种产品。

25 本发明提供的产品，其活性成分为 Promethazine；所述产品具有如下
至少一种功能：

- 1) 治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌；
- 2) 抑制肝癌和/或结肠癌和/或肺癌细胞增殖；
- 3) 降低肝癌和/或结肠癌和/或肺癌细胞 IC50 值。

30 上述产品中，所述肝癌细胞为 HUH-7；所述结肠癌细胞为 LOVO，所述
肺癌细胞为 NCI-H2141。

上述产品中，所述产品为药物或试剂盒。

附图说明

图 1 为 96 孔培养板药筛药物板型分布。

图 2 为 Promethazine 对肝癌敏感； $EC_{50}=41.9877$ ； $IC_{50}=31.3712$ ； $R^2=0.9988$ 。

图 3 为 Promethazine 对结肠癌敏感； $EC_{50}=18863738.7272$ ； $IC_{50}=33.4520$ ； $R^2=0.9164$ 。

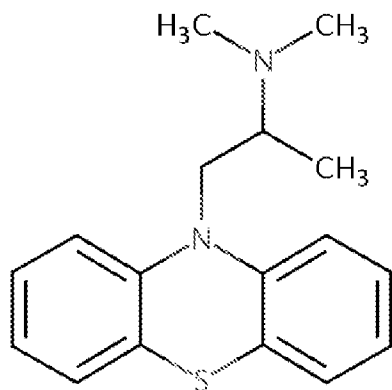
图 4 为 Promethazine 对肺癌敏感； $EC_{50}=33.9362$ ； $IC_{50}=34.6324$ ； $R^2=0.9670$ 。

10 实施发明的最佳方式

下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明，均为常规方法。

下述实施例中所用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

下述实施例中待测药物为 Promethazine，其化学结构式如下：



15 ;其为 drug bank 产品，产品目录号为 DB01069。

下面实施例中的肝癌细胞 HUH-7 和结肠癌细胞 LOVO、人卵巢癌细胞 SKOV-3 和大细胞肺癌细胞 NCI-H661、肺癌细胞 NCI-H2141 的出处如下：

20 Huh-7 JCRB JCRB0403
LOVO ATCC CCL-229
SKOV-3 ATCC HTB-77
NCI-H661 ATCC HTB-183?
NCI-H2141 ATCC CRL-5927

下面实施例中的主要的仪器及耗材

- DMSO (from Sigma, Cat. No. D4540)
- 96-well 白色底透细胞培养板 (from Corning, Cat. No. 3610)
- CellTiter Glo 试剂盒 (from Promega, Cat. No. G7573)
- Doxorubicin 阳性药 (from MCE, Cat. No. HY-15142)
- 5 Fetal Bovine Serum (from Gibco, Cat# 10099141)
- 100 mm 培养皿 (from Corning, Cat# 430167)
- RPMI-1640 medium (from Gibco, Cat# A1049101)
- DMEM medium (from Gibco, Cat# 11995081)
- DMEM/F12 medium (from Gibco, Cat# 11330057)
- 10 EMEM medium (from Gibco, Cat# 10370021)
- Mutidrop 384 细胞分液器 (Thermo, Cat# 5840150)
- EnSpire 多功能读板机 (Perkin Elmer, Cat# 2300-001M)
- 实施例 1、CELLTITER-GLO 检测 Promethazine 抗肝癌和/或结肠癌
- 一、待测孔板的制备
- 15 1、细胞铺板
- a) 配制各个细胞所需完全培养基。
- b) 实验开始前, 确认标记在 100 mm 培养皿上的药筛细胞名字, 培养基以及传代时间, 代次等信息, 确保实验无误。
- c) 贴壁细胞操作参考步骤 d) 到 i), 悬浮细胞操作参考步骤 j) 到
- 20 1)。
- d) 无菌操作时利用真空泵吸取细胞培养基。
- e) 用 2 ml 的无菌 PBS 溶液润洗细胞表层, 再用真空泵吸出 PBS 废液。
- f) 向培养皿轻轻加入 1 ml 0.25% (w/v) Trypsin-0.038% (w/v) EDTA 溶液消化细胞, 轻轻混匀几下, 溶液覆盖住细胞表层, 在倒置显微镜下观
- 25 察细胞消化情况, 在细胞将要脱落时终止胰酶消化作用。
- g) 向培养皿中加入 5 ml 37° C 预热好的完全培养基, 用移液管轻轻吹打细胞, 使其从培养皿底部脱落下来。
- h) 将此细胞悬液转移到 15 ml 或 50 ml 无菌离心管中, 1000 rpm 离心 5 min。

i) 利用真空泵无菌操作吸出上清培养基。加入 5ml 37° C 预热好的完全培养基重悬细胞沉淀，轻轻吹打混匀。

j) 用移液管轻轻吹打细胞，使其从培养皿底部完全脱落下来。

k) 将此细胞悬液转移到 15 ml 或 50 ml 无菌离心管中，1000 rpm 离心 5 min。

l) 利用真空泵无菌操作吸出上清培养基。加入 5ml 37° C 预热好的完全培养基重悬细胞沉淀，轻轻吹打混匀。

m) 用细胞计数仪对细胞悬液进行计数，调整细胞悬液至合适密度接板进行细胞铺板实验。

10 n) 将 HUH-7 细胞和 LOVO 细胞按照上述方法进行，分别得到 HUH-7 96 孔细胞培养板和 LOV096 孔细胞培养板。

HUH-7 细胞，完全培养基为 DMEM，为 life 产品，11995081，接板密度(cells/well)为 6000。

15 LOVO 细胞，完全培养基为 DMEM，为 life 产品，11995081，接板密度(cells/well)为 8000。

2、待测药物 Promethazine 配制和加药 (200 X 终浓度)：

1) 待测药物 Promethazine 母板配制

a) 用 DMSO 将待测药物 Promethazine 稀释到 20 mM 待用。

20 b) 取 a) 步骤中配置好的 20 mM 待测药物 79 μ L 加入稀释板第一行第一孔中，随后加入 54 μ L 的 DMSO 溶剂到第一行第二孔至第九孔中，从第一孔中取 25 μ L 溶液到第二孔中，混匀后从第二孔中取 25 μ L 溶液到第三孔中，依次类推到第九孔，保证药物逐次进行 3.16 倍倍比梯度稀释。

2) 阳性药 Doxorubicin(MCE, Cat. No. HY-15142) 母板配制

a) 用 DMSO 将阳性药 Doxorubicin 稀释到 6 mM 待用。

25 b) 将 6 mM 阳性药 Doxorubicin 溶液加入稀释板中，DMSO 溶液 1:3.16 倍倍比梯度稀释该待测药物。

3、药物工作板配制及加药

a) 待测药物及阳性药加样模板如下图 1 所示，其中，S1208：阳性药 Doxorubicin，DMSO：阳性对照孔，Cpd 1, 2, 3：待测药物，DMSO 终浓度为 30 0.5% (DMSO 兼容性)。

b) 向工作板中加入 95 μ l 细胞特定的完全培养基, 每个药物对应 9 个孔, 用多道排枪从待测药物和阳性药 doxorubicin 母板中分别依次转移 5 μ l 一系列 (9 个孔) 倍比稀释好的溶液 (10 X 终浓度), 得到含有不同浓度药物的细胞培养基。

5 c) 从培养箱中取出步骤 1 制备 HUH-7 96 孔细胞培养板和 LOV096 孔细胞培养板, 按图 1 加药板型排列方式 (图 1) 分别向 HUH-7 96 孔细胞培养板和 LOV096 孔细胞培养板中加入 10 μ l 上述 b) 制备的含有不同浓度药物的细胞培养基 (10 X 终浓度), 放入到 CO₂ 培养箱 37° C 培养 72h, 得到 HUH-7 的 96 孔药筛板和 LOV0 的 96 孔药筛板。

10 以不加任何药物的作为对照孔。

上述待测药物、阳性药 Doxorubicin 和对照孔在 96 孔板中的终浓度及加药情况如下:

待测药物在图 1 的 2-10 孔中的终浓度 (μ M) 依次为: 100、31.64557、10.01442、3.16912、1.002886、0.317369、0.100433、0.031783、0.010058;

15 阳性药 Doxorubicin 在图 1 的 2-10 孔中的终浓度 (μ M) 依次为: 30、9.493671、3.004326、0.950736、0.300866、0.095211、0.03013、0.009535、0.003017;

此外, 96 孔板中 S1208 孔 (E1-H1 和 A12-D12): 10 μ l 终浓度 100 μ M Doxorubicin 溶液 (溶剂为包含 0.5% DMSO 的完全培养基溶液), DMSO
20 孔 (A1-D1, E12-H12 和 A11-H11): 10 μ l 包含 0.5% DMSO 的完全培养基溶液。

二、CELLTITER-GLO 荧光细胞活性检测系统检测

1、CellTiter-Glo 试剂配制

a) 使用前, 将 CellTiter-Glo 试剂 Buffer 融化, 平衡到室温使用。
25 b) 使用前, 将 CellTiter-Glo 试剂冻粉底物融化, 平衡到室温使用。
c) 取 100 ml 平衡好的 CellTiter-Glo Buffer 加入到瓶装 CellTiter-Glo 试剂冻粉底物中, 使其充分重悬形成酶/底物混合物, 也就是所谓的 CellTiter-Glo 检测试剂。

d) 轻轻混匀涡旋，并反复倒置获得均匀的溶液。一般来说，1 分钟内 CellTiter-Glo 底物试剂就会充分溶解，分装，避光保存在 -20 ° C 备用，避免反复冻融。

2、检测

5 a) 检测前，将上述一的 3 得到的 HUH-7 的 96 孔药筛板和 LOV0 的 96 孔药筛板在室温中平衡 20-30 分钟。

b) 倒置显微镜观察每块培养板的细胞形态及死亡情况，标记出异常情况并复测一次。

10 c) 向所有药筛孔中加入 100 μ l 上述 1 制备的 CellTiter-Glo 试剂，混匀。

d) 在 96 孔微孔板振荡器上充分震荡混匀 2 分钟，使细胞完全裂解。

e) 避光室温放置 15 分钟后进行冷光信号检测，保证信号的稳定性。

f) 使用 EnSpire 多功能读板机 570 nm 时读取冷光信号。

g) 分析处理数据。

15 HUH-7 的 96 孔药筛板结果如图 2 所示。

LOV0 的 96 孔药筛板结果如图 3 所示。

计算 IC50 值，结果如表 1 所示。

采用同样的方法检测 Promethazine 作用人卵巢癌细胞 SKOV-3 和大细胞肺癌细胞 NCI-H661，细胞的 IC50 值，结果如表 1。

20 采用同样的方法检测 Promethazine 作用肺癌细胞，细胞的 IC50 值，结果如表 1 和图 4。

NCI-H2141 细胞，完全培养基为 HITES (DMEM:F12 Medium)，为 life 产品，11330057，接板密度(cells/well)为 16000。

25 可以看出，Promethazine 对肝癌和/或结肠癌和/或肺癌细胞增殖具有特异抑制作用，可以用来作为治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌的药物。

表 1 为不同细胞在 Promethazine 药物作用下的 IC50 值

细胞	IC50 值
LOV0	33.4520
SKOV-3	100
HUH-7	31.3712

NCI-H661	100
NCI-H2141	34.6324

工业应用

- 5 本发明的实验证明,本发明对FDA,CFDA已获批准的药物Promethazine进行肿瘤药物重定位,根据肿瘤不同的细胞系(组织类型)以及突变位点对适应症不是抗肿瘤的药物进行筛选,发现Promethazine抗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌这种新用途,实现旧药新用。

权利要求

- 1、Promethazine 在制备治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌产品中的应用；
- 5 或 Promethazine 在制备抑制肝癌和/或结肠癌细胞和/或肺癌细胞增殖产品中的应用。
- 2、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述肝癌细胞为 HUH-7；所述结肠癌细胞为 LOVO，所述肺癌细胞为 NCI-H2141；所述产品为药物或试剂盒。
- 10 3、Promethazine 在治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌中的应用；
 或 Promethazine 在抑制肝癌和/或结肠癌细胞和/或肺癌细胞增殖中的应用。
- 4、根据权利要求 3 所述的应用，其特征在于：所述肝癌细胞为 HUH-7；所述结肠癌细胞为 LOVO，所述肺癌细胞为 NCI-H2141。
- 15 5、Promethazine 在作为治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌药物中的应用；
 或 Promethazine 在作为抑制肝癌和/或结肠癌细胞和/或肺癌细胞增殖药物中的应用。
- 6、根据权利要求 5 所述的应用，其特征在于：所述肝癌细胞为 HUH-7；
20 所述结肠癌细胞为 LOVO，所述肺癌细胞为 NCI-H2141。
- 7、一种产品，其活性成分为 Promethazine；所述产品具有如下 1) 和/或 2) 功能：
- 1) 治疗肝癌和/或结肠癌和/或肺癌；
2) 抑制肝癌和/或结肠癌和/或肺癌细胞增殖。
- 25 8、根据权利要求 7 所述的产品，其特征在于：所述肝癌细胞为 HUH-7；所述结肠癌细胞为 LOVO，所述肺癌细胞为 NCI-H2141。
- 9、根据权利要求 7 所述的产品，其特征在于：所述产品为药物或试剂盒。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	DMSO	S1208(→)									DMSO	S1208
B		Cpd1(→)										
C		Cpd2(→)										DMSO
D	S1208	Cpd3(→)										
E		S1208(→)										
F												
G												
H												

图 1

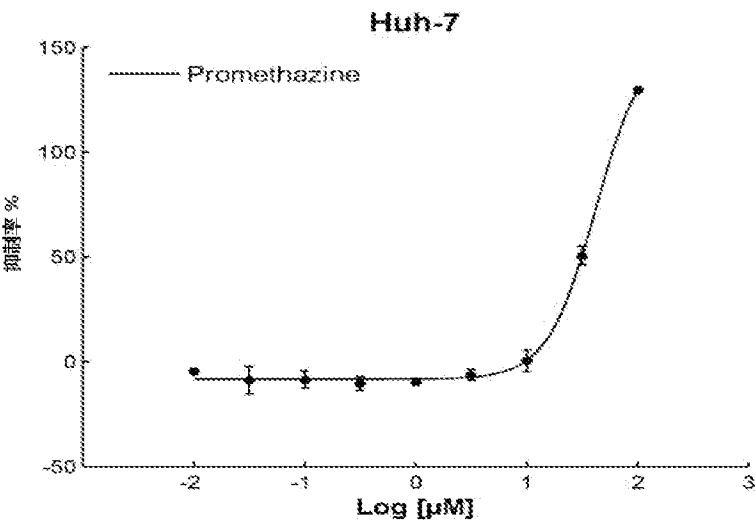


图 2

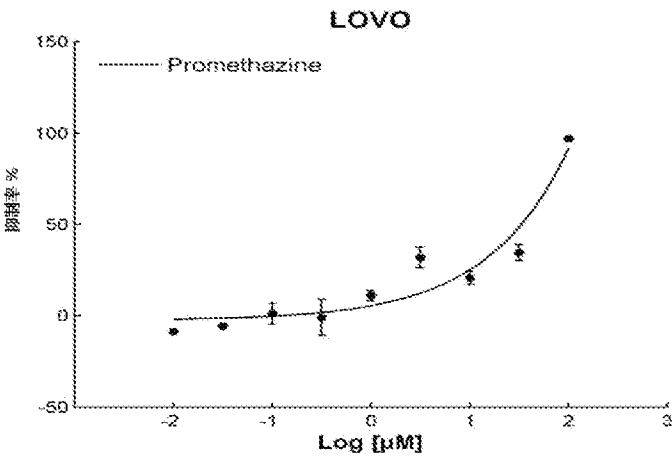


图 3

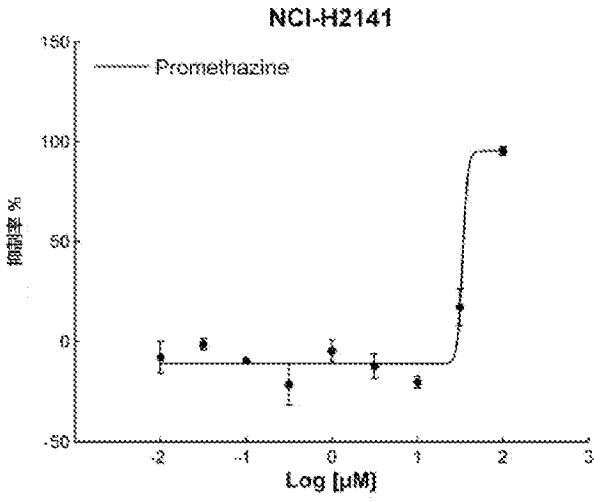


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/000479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/5415 (2006.01) i; A61P 35/04 (2006.01) i

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)

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)

DWPI, CNKI, WPI, EPODOC, CNPAT, SIPOABS, CPRS, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, KRTXT, CA, China Traditional Chinese Medicine Patent Database (CTCMPD), Elsevier: oxaprozin, phenergan, 10-(2-dimethylaminopropyl)-phenothiazine, promethazine, RP-3277, cancer, tumor, colon, liver, lung, carcinoma, HUH-7, LOVO, NCI-H2141

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004080445 A1 (MOLECULAR ENGINES LAB SA), 23 September 2004 (23.09.2004), claims 5-7, 19 and 21	1-9
X	CN 1878556 A (COMBINATORX INCORPORATED), 13 December 2006 (13.12.2006), claims 5 and 15-20, and description, page 6, lines 15-20	1-9

☐ 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 28 March 2016 (28.03.2016)	Date of mailing of the international search report 08 April 2016 (08.04.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: 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 FAN, Hua Telephone No.: (86-10) 62089313

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/000479

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3-6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The claimed method of claims 3-6 is a method for the treatment of a human or animal body under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv). However, the examiner still carries out a search on the claimed corresponding pharmaceutical application of claims 3-6.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/000479

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2004080445 A1	23 September 2004	AU 2003219160 A1	30 September 2004
CN 1878556 A	13 December 2006	EP 1670477 A2	21 June 2006
		WO 2005027842 A2	31 March 2005
		IL 174232 D0	01 August 2006
		WO 2005027842 A3	22 December 2005
		BR PI0414568 A	07 November 2006
		NO 20061325 A	06 June 2006
		CA 2538570 A1	31 March 2005
		JP 2007505914 A	15 March 2007
		AU 2004273910 A1	31 March 2005
		AR 046163 A1	30 November 2005
		MX PA06003066 A	20 June 2006
		IS 8398 A	05 April 2006
		WO 2005027842 A8	18 May 2006
		KR 20070012618 A	26 January 2007
		US 2005137185 A1	23 June 2005
		RU 2006112834 A	27 October 2007

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/000479

A. 主题的分类

A61K 31/5415 (2006.01) i; A61P 35/04 (2006.01) i

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)

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))

DWPI, CNKI, WPI, EPDOC, CNPAT, SIPOABS, CPRS, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, KRTXT, CA, 中国药物专利数据库 (CTCPD), Elsevier: 异丙嗪, 奥沙普秦, 非那根, 普罗麦嗪, 10-(2-二甲氨基丙基)-吩噻嗪, 普鲁米近, 肿瘤, 癌, 结肠, 肺, 肝promethazine, RP-3277, cancer, tumor, colon, liver, lung, carcinoma, HUH-7, LOVO, NCI-H2141

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	WO 2004080445 A1 (MOLECULAR ENGINES LAB SA) 2004年 9月 23日 (2004 - 09 - 23) 权利要求5-7, 19, 21	1-9
X	CN 1878556 A (康宾纳特克斯公司) 2006年 12月 13日 (2006 - 12 - 13) 权利要求5, 15-20, 说明书第6页第15-20行	1-9

☐ 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

2016年 3月 28日

国际检索报告邮寄日期

2016年 4月 8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

授权官员

樊华

电话号码 (86-10) 62089313

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 3-6
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求3-6所要求保护的方法为治疗人体或动物体的方法(PCT条约第17(2)(a)(i)和细则第39.1(iv))。但是审查员还是针对权利要求3-6所要求的相应制药应用进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/000479

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2004080445	A1	2004年 9月 23日	AU	2003219160	A1	2004年 9月 30日
CN	1878556	A	2006年 12月 13日	EP	1670477	A2	2006年 6月 21日
				WO	2005027842	A2	2005年 3月 31日
				IL	174232	D0	2006年 8月 1日
				WO	2005027842	A3	2005年 12月 22日
				BR	PI0414568	A	2006年 11月 7日
				NO	20061325	A	2006年 6月 6日
				CA	2538570	A1	2005年 3月 31日
				JP	2007505914	A	2007年 3月 15日
				AU	2004273910	A1	2005年 3月 31日
				AR	046163	A1	2005年 11月 30日
				MX	PA06003066	A	2006年 6月 20日
				IS	8398	A	2006年 4月 5日
				WO	2005027842	A8	2006年 5月 18日
				KR	20070012618	A	2007年 1月 26日
				US	2005137185	A1	2005年 6月 23日
				RU	2006112834	A	2007年 10月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)