

(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
2010 年 3 月 11 日 (11.03.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/025632 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 5/44 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2009/072173
- (22) 国际申请日: 2009 年 6 月 8 日 (08.06.2009)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200810119680.3 2008 年 9 月 5 日 (05.09.2008) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 北京化工大学 (BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路 15 号, Beijing 100029 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 卫敏 (WEI, Min) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路 15 号, Beijing 100029 (CN)。 李勇 (LI, Yong) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路 15 号, Beijing 100029 (CN)。 陆军 (LU, Jun) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路 15 号, Beijing 100029 (CN)。 段雪 (DUAN, Xue) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区北三环东路 15 号, Beijing 100029 (CN)。
- (74) 代理人: 北京润平知识产权代理有限公司 (RUN-PING & PARTNERS); 中国北京市海淀区北四环西路 9 号银谷大厦 509 室, Beijing 100190 (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, 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, 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, MK, 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)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: A METHODS FOR PREPARING THE CLATHRATE COMPOUND OF STEROID MEDICINES UTILIZING HYDROTALCITE AS CARRIER

(54) 发明名称: 一种利用水滑石作为载体对甾体类药物进行包合的方法

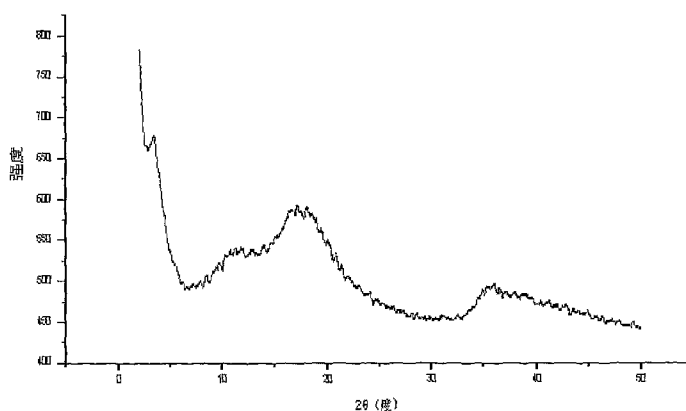


图1 /FIG.1

(57) Abstract: A method for preparing the clathrate of steroid medicines by utilizing hydrotalcite as carrier. After being coated by high polymer, the steroid medicines are intercalated between the layers of the hydrotalcite. The product prepared by said method has good releasing effect in colon.

[见续页]

WO 2010/025632 A1



(57) 摘要:

一种利用水滑石作为载体对甾体类药物进行包合的方法。将甾体类药物通过高聚物包合后，采用共沉淀法插入到水滑石层间，其制备的产物可以在结肠处得到较好的释放。

一种利用水滑石作为载体对甾体类药物进行包合的方法

技术领域：

本发明属于利用有机-无机复合材料作为释放器件的技术领域，特别是
5 提供了一种利用水滑石作为载体对甾体类药物进行包合的方法。本发明涉及
构筑一种插层结构水滑石复合材料并研究其对甾体类药物进行包合释放的
行为。

背景技术：

10 随着近年来生命科学、材料科学与纳米科学与相关技术的发展，生物技术
药物与新型载体材料不断涌现，微粒载体与纳米粒载体更加多种多样，新
型给药系统的研究和应用进一步深入和普遍，促使21世纪的药剂学将沿着细
胞、亚细胞水平和分子水平深入发展。

双金属复合氢氧化物又称为水滑石(Layered Double Hydroxides, 简写为
15 LDHs)是一种新型的多功能层状材料，其化学稳定性良好，具有强的抗热性
能，在药物的缓释方面也有广泛的应用，且LDHs层板金属离子种类和比例
可调变，层间阴离子具有可交换性。利用此种性能可以将用嵌段共聚物（如
异丙基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸共聚物）包合的泼尼松形成的胶
束共同插入水滑石层间，形成超分子结构体系，这种结构体系可有效提高泼
20 尼松的缓释性能，降低其毒性。水滑石作为“分子容器”的功能，将使其成
为肾上腺皮质激素类药物贮存和释放的新型载体，同时有助于开发肾上腺皮
质激素类药物新的有效的给药途径

目前广泛使用的药物分子和药物制剂中，在体内对病变部位具有靶向性
分布很少。这使那些药理作用强烈的药物，在治疗过程中容易出现严重的毒
25 副反应。因此，设计出能够相对靶向分布于病变器官、组织或细胞的药物分
子或给药系统（drug delivery systems, DDS）一直是医药学家的追求。

对肠道疾病（如溃疡性结肠炎和大肠癌）的治疗，目前主要是采用普通的口服片剂、栓剂、灌肠剂等。由于胃肠道环境因素十分复杂，受这些复杂环境因素的影响，经口服用普通口服制剂后，一般药物在到达结肠和直肠前就已经被吸收或降解；直肠给药（包括栓剂或灌肠剂）中，例如灌肠剂不仅使用不便而且药物在结肠的个体差异大，分布不均匀，药物只限于在直肠和乙状结肠，到达不了横结肠和升结肠；对于栓剂而言，只能用于治疗直肠疾病或全身治疗，无法实现结肠给药的目的。而用口服结肠靶向给药后，药物在上消化道不释放，在回盲部才开始崩解或溶蚀并释放出来，从而使药物在人体大肠发挥局部或全身治疗作用。因此，采用化学或制剂学手段，将药物构建成结肠靶向释放的口服结肠靶向给药系统（OCTDDS）的临床意义重大。

结肠是药物吸收的一个重要部位。虽然结肠的表面积小于小肠，药物的吸收速率相对小些，但由于药物在结肠中停留时间长而可以使药物的吸收量得到部分补偿。另外，结肠比小肠更具有选择吸收性，疏水性药物可穿过黏膜细胞而被吸收，因而在结肠吸收较好。人体胃肠道pH由低到高逐渐递增，其中结肠pH相对较高，这是结肠靶向给药pH依赖型释药系统的生理基础。

目前，pH依赖型释药系统主要通过用pH敏感性材料进行包衣的方法来实现。作为理想的结肠靶向包衣材料，其必须具备两个条件：一是能耐受酸性胃液而不被溶解；二是在回肠末端的中性或弱碱条件下被溶解或蚀解。

pH依赖型释药系统的结肠靶向性能受到材料溶解度、衣膜厚度及制剂在胃肠各段停留时间的影响。包衣材料在不同pH的溶液中的溶解特性，对制剂的靶向性有较大的影响。郭圣荣等将丙烯酸聚合物Eudragit S的部分羧基甲基化，可得到在更高pH的溶液中发生溶解的聚合物，体内试验证明了甲基化Eudragit S结肠靶向的有效性。郭圣荣等合成了甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物（PMMA-co-MAA），对采用了PMMA-co-MAA的萘普生包衣微丸进行研究，证实了通过PMMA-co-MAA包衣能把药物输送到结肠释药，并对共聚物pH敏感性与酸值的关系进行了研究。

发明内容:

本发明的目的在于提供一种利用水滑石作为载体对甾体类药物进行包合的方法,该方法利用层状材料水滑石作为载体对甾体类药物进行包合后插入水滑石层间,解决了甾体类药物波尼松等在大肠靶向释放的难题。

本发明利用水滑石的可插层性将甾体类药物(如波尼松等)通过高聚物(异丙基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸共聚物)包合后,采用共沉淀法将包合的药物插入到水滑石层间,然后考察目标产物在不同 pH 值的磷酸盐和柠檬酸缓冲溶液中的释放情况。

共沉淀法:

A. 称取 0.15-0.60 g 量的高聚物溶于 300ml 去离子水中,得到溶液的浓度为 0.5-2.0 g/l;

B. 称取 0.01-0.05g 的波尼松溶于 20ml 丙酮中,然后以 1 ml/s-3 ml/s 转移入步骤 A 中;

C. 配制可溶性硝酸镁和可溶性硝酸铝的硝酸盐混合溶液,其中二价金属镁的离子浓度为 0.02-0.05 mol/l。

D. 配制 NaOH 溶液;

E. 将步骤 C 配制的硝酸盐混合溶液和步骤 D 配制的 NaOH 溶液在 N₂ 保护的条件下以 1 ml/s-3 ml/s 滴加到步骤 A 中(即,加入 B 之后的步骤 A 的溶液),搅拌,利用 1-5 mol/L 的 NaOH 将得到的溶液的 pH 值范围调节至 10-11,在 40°C-60°C 下晶化 12-48 小时后采用除去了 CO₂ 的去离子热水离心洗涤至中性,在 70°C-100°C 下干燥 12-24 小时,得到甾体类化合物插层水滑石。

目标产物的释放

A. 取 0.05-0.10g 甾体类药物插层水滑石产物加入缓冲溶液中,缓慢搅拌;

B. 每隔 0.5-4 小时抽取 2 ml 的溶液，过滤后在紫外-可见光（UV-vis）下检测溶液的波尼松的吸收强度。所述过滤的方法可以包括使用 0.45 μ m 过滤膜进行过滤。

将得到的插层水滑石和产物的释放溶液进行 X 射线衍射（XRD）、傅里叶变换红外光谱（FT-IR）和 UV-vis 后的表征显示，包含后的波尼松胶束成功进入层间。经不同 pH 值缓冲液释放的 UV-vis 检测数据可以看出，在酸性环境下，波尼松释放较缓慢，而 pH 在中性附近时，波尼松释放比较快，从而实现了水滑石作为纳米载体靶向释放的功能。

本发明的优点在于：构筑水滑石的层状纳米载体对甾体类药物进行包含后插层，制备的产物可以在结肠处得到较好的释放，同时避免了波尼松在胃液中被吸收。

附图说明：

图 1 为本发明具体实施方式条件下得到的 XRD 谱图；横坐标为 2θ ，单位：度；纵坐标为强度。

图 2 为本发明具体实施方式条件下得到的插层产物的体外释放的曲线；横坐标为时间，单位：小时；纵坐标为释放百分数。

具体实施方式：

通过下面实施例对本发明予以具体说明。

在以下实施例中，使用如下方法测定各实施例中制得的产物：

以日本岛津 XRD-6000 型 X 射线衍射仪进行结构分析，Cu K α 光源（ $\lambda = 0.154$ nm），电压 40 Kv，电流 30 mA，连续扫描，扫描速度 5°/min。

FT-IR 光谱在 VECTOR 22（德国布鲁克公司）上获得，样品与 KBr 混合后压片，室温、空气气氛下扫描。参数指标为：分辨率为 4 cm^{-1} ，扫描范围 4000-400 cm^{-1} 。

Shimadzu UV-2501PC 紫外-可见分光光度计用于插层产物中波尼松定

量和分子间作用力分析(测试范围:200~800nm, 最大吸收波长为 240nm)。

实施例 1

步骤 A. 称取一定量的高聚物溶于 300 ml 的去离子水中, 得到溶液的浓度为 3×10^{-4} M。

步骤 B. 称取 0.05 g 的波尼松溶于 20 ml 的丙酮中, 然后缓慢转移入步骤 A 得到的溶液中, 在 40℃ 搅拌 20 小时。

步骤 C. 将 1.5414 g (0.006mol) 的固体 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 1.1306 g (0.003mol) 的固体 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 溶于 50 mL 的除去了 CO_2 的去离子水中(溶液 1); 另将 0.7202 g (0.018mol) 的 NaOH 溶于 50 mL 的除去了 CO_2 的去离子水中(溶液 2)配制 NaOH 溶液。

步骤 D. 在 N_2 气保护的条件下, 将溶液 2 和溶液 1 分别置于三口瓶中两个恒压漏斗中, 边剧烈搅拌, 边缓慢滴加入步骤 A 得到的溶液中 (加入了 B 之后的), 约 1 小时滴完。

步骤 E. 利用 1-5 mol/L 的 NaOH 将步骤 D 得到的溶液的 pH 值范围调节至 10-11, 在 40℃ 下晶化 48 小时后采用除去了 CO_2 的去离子热水离心洗涤至中性, 70℃-100℃ 干燥 12 小时, 得到插层水滑石产物。

由 XRD、FT-IR 谱图、UV-vis 可知, 高聚物包合波尼松后插入到水滑石层间。

步骤 F. 把按上述步骤制得的产物称取 0.5 g 分别溶于 200 ml 的 pH 为 4.8 和 7.2 的磷酸盐和柠檬酸的缓冲溶液中, 在 37℃ 下缓慢搅拌, 每隔 30 分钟抽取 2 ml 的上述溶液, 用 0.45 μm 过滤膜过滤后在 UV-vis 下检测其波尼松的吸收强度。

由 UV-vis 可知, 随着时间的推移, 波尼松的释放量增加, 其强度也会相应增强。

权利要求书

1、一种利用水滑石作为载体对甾体类药物进行包合后插层的方法，其特征在于：该方法利用水滑石的可插层性将甾体类药物通过高聚物包合后，采用共沉淀法将包合后的药物插入到水滑石层间，然后考察目标产物在不同 pH 值磷酸盐和柠檬酸缓冲溶液中的释放情况；所述甾体类药物为波尼松，所述高聚物为异丙基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸共聚物。

2、按照权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述的将甾体类药物通过高聚物包合的方法包括：

a、采用共沉淀法制备甾体类药物插层水滑石：

(a)、称取 0.15-0.60 g 量的高聚物溶于 300 ml 的去离子水中，得到浓度为 0.5-2.0 g/l 的溶液；

(b)、称取 0.01-0.05g 的波尼松溶于 20 ml 的丙酮中，然后以 1 ml/s-3 ml/s 的速度转移入步骤（a）中；

(c)、配制可溶性硝酸镁和可溶性硝酸铝的硝酸盐混合溶液，其中二价金属镁的离子浓度为 0.02-0.05 M；

(d)、配制 NaOH 溶液；

(e)、将步骤（c）配制的硝酸盐混合溶液和步骤（d）配制的 NaOH 溶液在 N₂ 保护的条件下以 1 ml/s-3 ml/s 的速度滴加到步骤（a）中，搅拌，利用 1-5 mol/L 的 NaOH 将所得的溶液的 pH 值范围调节至 10-11，在 40℃-60℃ 晶化 12-48 小时后采用除去了 CO₂ 的去离子热水离心洗涤至中性，在 70℃-100℃ 下干燥 12-24 小时，得到甾体类药物插层水滑石；

b、目标产物的释放：

(a2)、取 0.05-0.10 g 量的所述甾体类药物插层水滑石加入所述缓冲溶液中，缓慢搅拌，

(b)、每隔 0.5-4 小时的时间抽取 2 ml 的(a2)中的溶液过滤后通过 UV-vis 检测其波尼松的吸收强度。

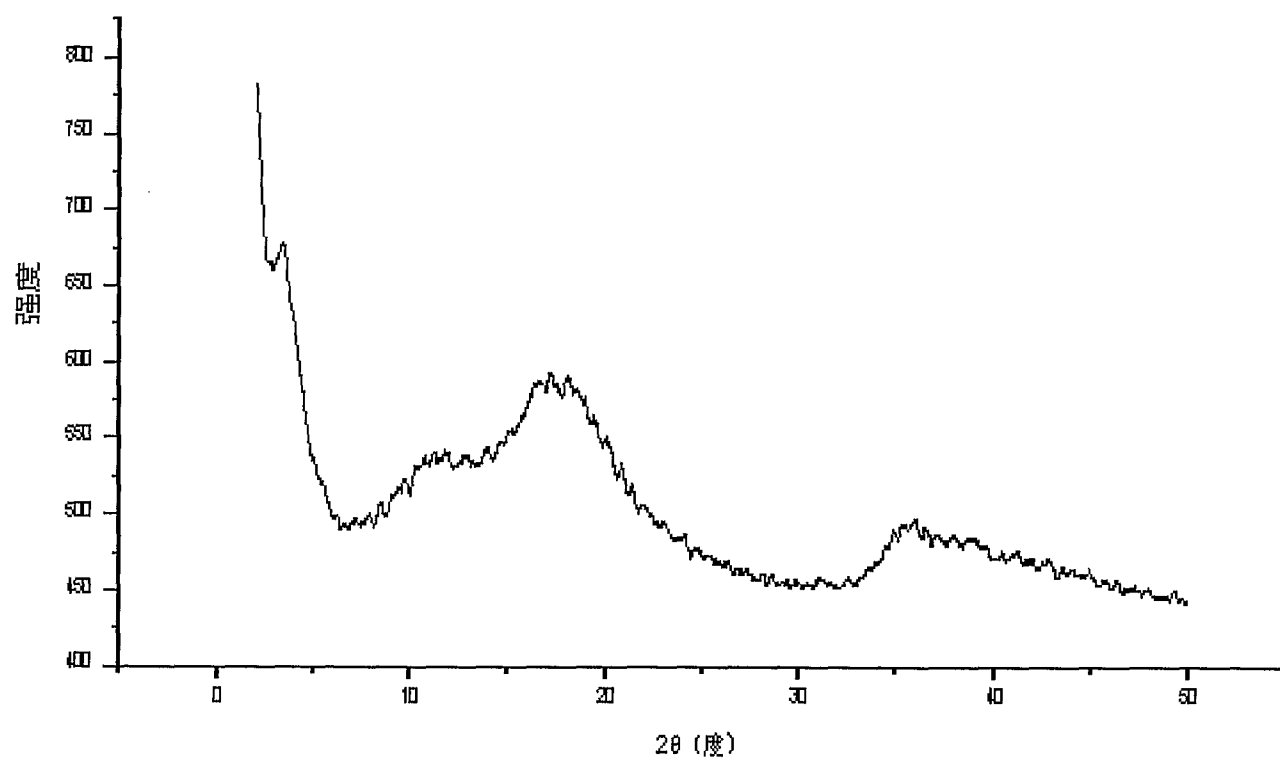
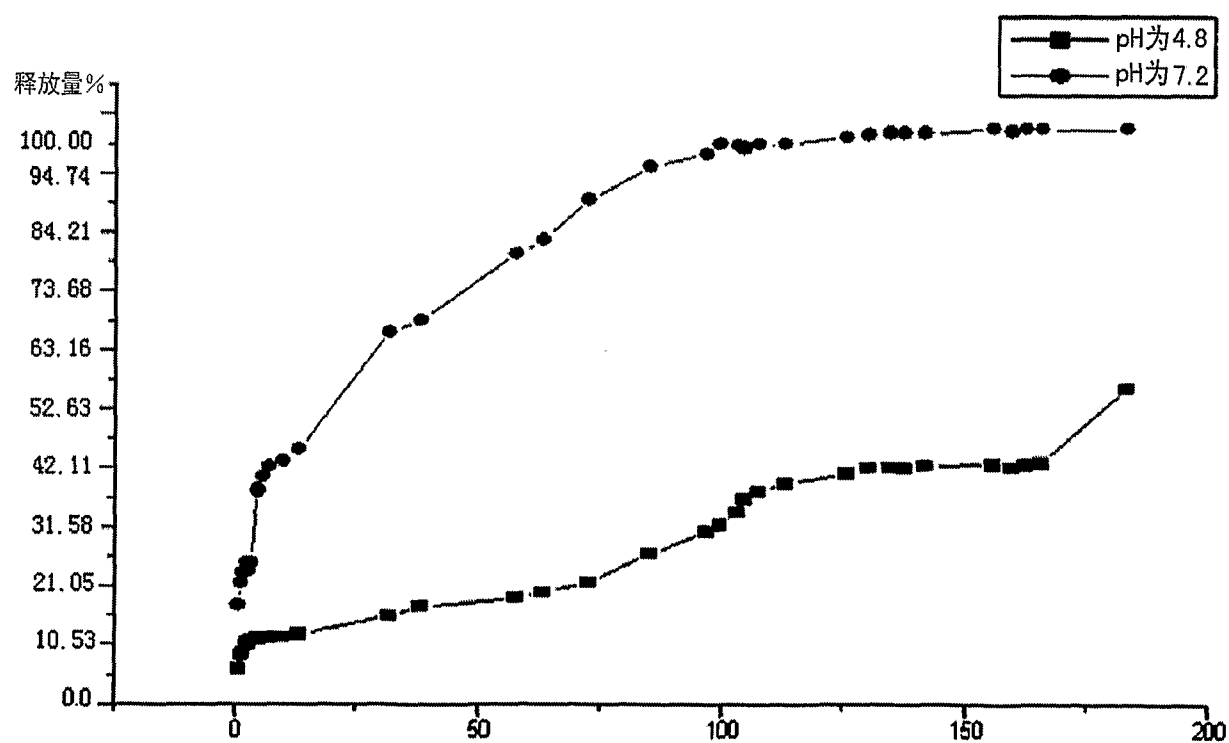


图 1



目标产物在不同pH的缓冲液中释放出波尼松的时间 (小时)

图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/072173

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See 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)

WPI, EPODOC, PAJ, CA, MEDLINE, EMBASE: HYDROTALCITE, HYDROTALCITES, LDH, LDHS, HOUGHTITE, INTERCALATION, INTERCALATE, LAYERED DOUBLE HYDROTALCITE, METHACRYLIC, +ACRYLIC+, CORTISONE, METACORTANDRACIN, PREDNISONE, STEROID, HYDRATE, METAL, HYDROXIDE, BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1561963A(BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY), 12 Jan. 2006(12.01.2006), see claims 1- 2, page 2 line 20-page 3 line 18, examples 1-4	1-2
X	CN1850275A(BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY), 25 Oct. 2006(25.10.2006), see claims 1- 2, page 2 lines 1-13, examples 1- 5	1-2
X	CN100998872A(BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY), 18 Jul. 2007(18.07.2007), see claims 1-3, page 2 lines 9-16	1-2

☒ 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 25.8 月 2009(25.08.2009)	Date of mailing of the international search report 17 Sep. 2009 (17.09.2009)
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. 86-10-62019451	Authorized officer LI, Fengyun Telephone No. (86-10)62411143

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/072173

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1640395A(BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY), 20 Jul. 2005(20.07.2005), see example 4	1-2
PX	CN101366947A(BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY), 18 Feb. 2009(18.02.2009), see claims 1-2	1-2
X	US20050244439A1(EASTMAN KODAK COMPANY), 03 Nov. 2005(03.11.2005), see the paragraphs [0016]、[0039]、[0040]、[0041]	1-2
A	WO0247729A2(ISIS INNOVATION LIMITED), 20 Jun. 2002(20.06.2002), see the whole document	1-2
A	WO0059629A1 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) , 12 Oct. 2000(12.10.2000), see the whole document	1-2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/072173

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1561963A	12 Jan.2006(12.01.2006)	NONE	
CN1850275A	25 Oct.2006(25.10.2006)	NONE	
CN100998872A	18 Jul.2007(18.07.2007)	WO2008086716 A1	24 Jul.2008(24. 07.2008)
CN1640395A	20 Jul. 2005(20.07.2005)	WO2005067975A1	28 Jul.2005(28. 07.2005)
		CN1272002C	30 Aug.2006(30. 08.2006)
CN101366947	18 Feb.2009(18.02.2009)	NONE	
US20050244439A1	03 Nov.2005(03. 11.2005)	NONE	
WO0247729A2	20 Jun.2002(20.06.2002)	AU1620202A	24 Jun..2002(24. 06.2002)
		EP1341556A2	10 Sep.2003(10. 09.2003)
		US2004052849A1	18 Mar.2004(18. 03.2004)
		AU2002216202A8	15 Sep.2005(15. 09.2005)
		US2008188571 A1	07 Aug.2008(07. 08.2008)
		EP20010270349B	12 Dec.2001(12.12.2001)
		AT411050T	15 Oct.2008(15.10.2008)
WO0059629A1	12 Oct. 2000(12.10.2000)	JP2000290012A	17. Oct. 2000(17. 10.2000)
		JP3278631B2	30 Apr. 2002(30. 04.2002)
		US6852670B1	08 Feb. 2005(08. 02.2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/072173

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/02 (2006.01) i

A61K47/32 (2006.01) i

A61K31/573 (2006.01) i

A61K9/00 (2006.01) i

A61P 5/44 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2009/072173

A. 主题的分类

参见附加页

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))

CNKI, CNPAT: 水滑石、碳酸氢氧化镁铝、碳酸铝镁、合成铝碳酸镁、氢氧化镁石、丙烯酸酯、插层、丙烯酸, 甲基丙烯酸, 泼尼松, 甾体, 氢氧化物, 金属, 北京化工大学

WPI, EPODOC, PAJ, CA, MEDLINE, EMBASE: HYDROTALCITE, HYDROTALCITES, LDH, LDHS, HOUGHTITE, INTERCALATION, INTERCALATE, LAYERED DOUBLE HYDROTALCITE, METHACRYLIC, +ACRYLIC+, CORTISONE, METACORTANDRACIN, PREDNISONE, STEROID, HYDRATE, METAL, HYDROXIDE, BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY

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	CN1561963A (北京化工大学), 12.1 月 2006 (12.01.2006), 权利要求 1—2, 说明书第 2 页第 20 行—第 3 页 18 行, 实施例 1—4	1—2
X	CN1850275A (北京化工大学), 25.10 月 2006 (25.10.2006) 权利要求 1—2, 说明书第 2 页第 1—13 行, 实施例 1—5	1—2
X	CN100998872A (北京化工大学), 18.7 月 2007 (18.07.2007), 权利要求 1—3, 说明书第 2 页第 9—16 行	1—2
X	CN1640395A (北京化工大学), 20.7 月 2005 (20.07.2005) 实施例 4	1—2

☒ 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

25.8 月 2009 (25.08.2009)

国际检索报告邮寄日期

17.9 月 2009 (17.09.2009)

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

李风云

电话号码: (86-10) 62411143

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
PX	CN101366947A (北京化工大学), 18.2 月 2009 (18.02.2009) 权利要求 1-2	1-2
X	US20050244439A1 (EASTMAN KODAK COMPANY), 03.11 月 2005 (03.11.2005), 说明书第[0016]、[0039]、[0040]、[0041]段	1-2
A	WO0247729A2 (ISIS INVOVATION LIMITED), 20.6 月 2002 (20.06.2002), 全文	1-2
A	WO0059629A1 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION), 12.10 月 2000 (12.10.2000), 全文	1-2

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2009/072173

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1561963A	12.1 月 2006 (12.01.2006)	无	
CN1850275A	25.10 月 2006 (25.10.2006)	无	
CN100998872A	18.7 月 2007 (18.07.2007)	WO2008086716A1	24.7 月 2008 (24. 07.2008)
CN1640395A	20.7 月 2005 (20.07.2005)	WO2005067975A1	28.7 月 2005 (28. 07.2005)
		CN1272002C	30.8 月 2006 (30. 08.2006)
CN101366947	18.2 月 2009 (18.02.2009)	无	
US20050244439A1	03.11 月 2005 (03. 11.2005)	无	
WO0247729A2	20.6 月 2002 (20.06.2002)	AU1620202A	24.6 月.2002 (24. 06.2002)
		EP1341556A2	10.9 月 2003 (10. 09.2003)
		US2004052849A1	18.3 月 2004 (18. 03.2004)
		AU2002216202A8	15.9 月 2005 (15. 09.2005)
		US2008188571 A1	07.8 月 2008 (07. 08.2008)
		EP20010270349B	12.12 月 2001 (12.12.2001)
		AT411050T	15.10 月 2008 (15.10.2008)
WO0059629A1	12.10 月 2000 (12.10.2000)	JP2000290012A	17.10 月 2000 (17. 10.2000)
		JP3278631B2	30.4 月 2002 (30. 04.2002)
		US6852670B1	08.2 月 2005 (08. 02.2005)

主题的分类

A61K47/02 (2006.01) i

A61K47/32 (2006.01) i

A61K31/573 (2006.01) i

A61K9/00 (2006.01) i

A61P 5/44 (2006.01) n