

(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
2016 年 2 月 18 日 (18.02.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/023150 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 38/05 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 38/55 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/084089
- (22) 国际申请日: 2014 年 8 月 11 日 (11.08.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 广州世优生物科技有限公司 (WITHYOU BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城揽月路 3 号广州国际企业孵化器 G 区 G104 房, Guangdong 510663 (CN)。
- (72) 发明人: 贺雄雷 (HE, Xionglei); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城揽月路 3 号广州国际企业孵化器 G 区 G104 房, Guangdong 510663 (CN)。
朱威 (ZHU, Wei); 中国广东省广州市高新技术产业开发区科学城揽月路 3 号广州国际企业孵化器 G 区 G104 房, Guangdong 510663 (CN)。
- (74) 代理人: 广州嘉权专利商标事务所有限公司 (JI-AQUAN IP LAW FIRM); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西 100 号富力盈泰广场 A 栋 910 张萍, Guangdong 510627 (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, LT, 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, 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)。

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: APPLICATION OF DIPEPTIDE AS ACE ENZYME ACTIVITY INHIBITOR

(54) 发明名称: 二肽作为 ACE 酶活性抑制剂的应用

(57) Abstract: An application of dipeptide as an ACE enzyme activity inhibitor. Virtual screening is performed on 400 types of dipeptide based on ACE inhibiting effects thereof according to a detected ACE enzyme crystal structure by using self-developed software and adopting a molecular docking method, experiments are conducted to verify the ACE inhibitory activity of the dipeptide obtained by virtual screening, and it finds out that the dipeptide with the N terminal as cysteine has better ACE inhibitory activity.

(57) 摘要: 一种二肽作为 ACE 酶活性抑制剂的应用。根据已经测定的 ACE 酶晶体结构, 采用分子对接法, 利用自研软件对 400 种二肽的 ACE 抑制作用进行虚拟筛选, 并对虚拟筛选得到的二肽的 ACE 抑制活性进行实验验证, 发现当二肽的 N 端为半胱氨酸时, 二肽具有较好的 ACE 抑制活性。



WO 2016/023150 A1

二肽作为 ACE 酶活性抑制剂的应用

技术领域

本发明涉及二肽的新应用，特别涉及二肽作为 ACE 酶活性抑制剂的应用。

背景技术

血管紧张素转化酶(Angiotensin converting enzyme,ACE)是一种锌金属蛋白酶，是羧基二肽酶，是肾素-血管紧张素系统中重要的蛋白酶之一。对人体血压调节有着重要的作用，通过作用于血管紧张素 I 的末端去掉 His-Leu 生成血管紧张素 II，它能够使动脉血管平滑肌收缩，迅速引起血压上升。抑制 ACE 活性是一种使血压下降的有效的方法。当前治疗高血压的药物大多是化学合成品，存在一些不良反应，如咳嗽、味觉功能紊乱及皮疹等副作用。食源性蛋白为原料制得的 ACE 抑制肽由于具有安全性高、毒副作用小等优点，是降压药物研发的重要方向。

短肽易于制备，对人体基本无副作用。研究表明具有特定结构的短肽，如二肽、三肽、四肽等对 ACE 的活性有一定抑制作用，是一种非常具有开发前景的 ACE 酶抑制剂。

刘焕，乐国伟，施用晖，等. 血管紧张素转化酶二肽抑制剂的构效关系[J]. 计算机与应用化学，2006，22(8): 631-635.中公开了从肽链的一级结构出发,以分子电边矢量(molecular electro-negativity edge vector,MEEV)为参数,36 种血管紧张素转化酶二肽抑制剂为样本,构建了血管紧张素转化酶二肽抑制剂的构效关系模型。通过模型分析得出二肽肽键的“二、五、七”键抑制酶活的规律,即:(1)肽键的羧基和 Zn 形成二配体,而肽键的 N 原子和羧基氧形成 H 键以稳定这一基团;(2)与 ACE 酶中 Arg(Arginine,精氨酸)正电荷盐键作用的羧酸根和第二氨基酸的氨基之间形成的五键结构单元对其降压效果起关键作用;(3)含芳香族氨基酸的二肽抑制剂中的肽键的氨基和苯环部分羟基端呈反式构型,它们相隔 7 个键位。

刘静，彭剑秋，管骁. 基于多元线性回归的血管紧张素转化酶抑制肽定量构效关系建模研究[J]. 分析科学学报，2012，28(001): 16-22.公开了利用氨基酸结构描述符 SVHEHS 分别对血管紧张素转化酶(AngiotensinConverting Enzyme,ACE)竞争性抑制二肽、三肽、四肽序列表征后,建立结构与活性的多元线性回归(MLR)模型.ACE 抑制二肽模型的相关系数、交叉验证相关系数、均方根误差、外部验证相关系数分别为 0.851、0.781、0.327、0.792；三肽模型分别为 0.805、0.717、0.339、0.817；四肽模型分别为 0.792、0.553、0.393、0.630。

刘焕. 大米 ACE 抑制肽的研究[D]. 江南大学，2005.以分子电边矢量(molecular

electro-negativity edge vector, MEEV)为参数,36种血管紧张素转化酶二肽抑制剂为样本,构建了血管紧张素转化酶二肽抑制剂的构效关系模型。通过模型分析表明C末端的疏水性氨基酸如芳香族氨基酸和支链氨基酸是影响ACE抑制活性的关键因素。

刘静,管骁,彭剑秋.基于氨基酸描述符SVHEHS的ACE抑制肽QSAR研究[J].化学学报,2012,70(1):83-91.公开的研究结论显示二肽C端氨基酸的疏水性(X15)、电性(X17)、立体特征(X24)和N端氨基酸的立体特征(X12)与肽活性相关性较大。

彭剑秋.ACE抑制肽定量构效关系研究[D].上海理工大学,2012.公开的结果表明二肽模型 $R^2=0.851$, $RMSE=0.327$, $Q^{2LOO}=0.781$, $Q^{2ext}=0.792$,且C端氨基酸残基疏水性质及电荷性质和N端氨基酸残基立体特征对ACE抑制二肽的活性影响较大,特别是C端氨基酸残基强的疏水性和弱的电荷性质对其活性有积极作用;C端氨基酸残基的疏水性、电性特征、立体特征和N端氨基酸残基的立体特征与肽活性相关性较大。

现有技术从多角度对短肽对ACE活性抑制进行了研究,试图确定短肽结构与ACE抑制活性之间关系,但是现有的研究结果都具有其局限性,预测结果的准确性不高,未能发现具有高ACE抑制活性的二肽。

开发出具有高ACE抑制活性的二肽,具有非常实际的意义。

发明内容

本发明的目的在于提供二肽作为ACE酶活性抑制剂的应用。

本发明所采取的技术方案是:

本发明根据已经测定的ACE酶晶体结构,采用分子对接法,利用自研软件对400种二肽的ACE抑制作用进行虚拟筛选,并对虚拟筛选得到的二肽的ACE抑制活性进行实验验证。发现当二肽的N端为半胱氨酸时,二肽具有较好的ACE抑制活性;当二肽的C端氨基酸选自碱性氨基酸或脂肪族类氨基酸时,二肽具有更好的ACE抑制活性,特别的,当碱性氨基酸选自H、K,脂肪族类氨基酸选自A、I时具有极好的ACE抑制活性。

二肽中的氨基酸为L型或D型,二肽中的至少一个氨基酸上可选修饰有提高二肽在体内稳定性的基团。

用于ACE酶活性抑制的二肽,二肽的N端为半胱氨酸,二肽中的氨基酸为L型或D型,二肽中的至少一个氨基酸上可选修饰有提高二肽在体内稳定性的基团。

优选的,二肽的C端氨基酸选自碱性氨基酸或脂肪族类氨基酸。特别的,碱性氨基酸选自H、K,脂肪族类氨基酸选自A、I。

本发明的有益效果是:

本发明的二肽，可以很好地抑制 ACE 的活性，20 μ g/ml 的浓度下，对 ACE 的抑制率达 30%以上，抑制活性远超现有的二肽，具有极好地开发潜力。

附图说明

图 1 是不同 ACE 酶量的动力曲线；

图 2 是动力学曲线直线段斜率与酶活的关系曲线；

图 3 是 ACE 的卡托普利抑制曲线。

具体实施方式

下面结合实验，进一步说明本发明的技术方案。

ACE 酶活检测

不同 ACE 酶量的动力学曲线

配置反应如下表：

编号	1	2	3	4	5	6
FAPGG 试剂 (μ l)	200	200	200	200	200	200
115 u/L ACE(μ l)	20	16	12	8	4	0
超纯水(μ l)	20	34	28	32	36	40
备注：酶活	115 u/L	92 u/L	69u/L	43u/L	23u/L	0u/L

混匀，置于 SpectraMax 酶标仪上，于 37℃ 下，以 340nm 为主波长，405nm 为参比波长，检测吸光度值的变化，连续监测 1 小时。

不同 ACE 酶量的动力学曲线如图 1 所示，动力学曲线直线段斜率与酶活的关系曲线如图 2 所示。结果显示动力学曲线直线段斜率与 ACE 酶活呈线性关系，回归方程 $y = -7 \times 10^{-6}x + 5 \times 10^{-5}$, $R^2=0.995$ 。

不同卡托普利浓度对 ACE 的抑制效果

用超纯水配置 2mg/mL 卡托普利，用超纯水进行 10 倍比稀释，至 10^{-8} 倍。

配置如下表反应体系

编号	1	2	3	4	5	6
FAPGG 试剂(μ l)	200	200	200	200	200	200

115 u/L ACE(μ l)	20	20	20	20	20	20
2 μ g/L 卡托普利(μ l)	20	16	12	8	4	0
超纯水(μ l)	0	4	8	12	16	20

编号	1	2	3	4	5	6
FAPGG 试剂(μ l)	200	200	200	200	200	200
115 u/L ACE(μ l)	20	20	20	20	20	20
0.2 μ g/L 卡托普利(μ l)	20	16	12	8	4	0
超纯水(μ l)	0	4	8	12	16	20

混匀，置于 SpectraMax 酶标仪上，于 37℃ 下，以 340nm 为主波长，405nm 为参比波长，检测吸光度值的变化，连续监测 1 小时。

卡托普利抑制曲线如图 3 所示。由图 3 可知，整体趋势看，随着卡托普利的浓度降低，抑制率下降。在实验中，采用的是线性浓度，故抑制率的变化幅度减小。

二肽对 ACE 抑制效果

用超纯水溶解合成的二肽样本，配置 20mg/mL 原液，然后稀释成 20 μ g/mL 浓度的样品作为试样。

编号	1	2	3	4	5	6
FAPGG 试剂(μ l)	200	200	200	200	200	200
115 u/L ACE(μ l)	20	20	20	20	20	-
20 μ g/mL 二肽(μ l)	20	-	-	-	-	-
卡托普利(μ l)	-	4	20	20	-	-
超纯水(μ l)	0	16	0	0	20	40

混匀，置于 SpectraMax 酶标仪上，于 37℃ 下，以 340nm 为主波长，405nm 为参比波长，检测吸光度值的变化，连续监测 1 小时。计算酶促动力学曲线中，直线段的斜率，根据式 (1) 计算样品的抑制率

$$\text{抑制率}\% = \frac{115 - E}{115} \times 100$$

$$\text{其中 } E = \frac{S_s - S_b}{S_p - S_b} \times 115$$

E—样品孔的 ACE 酶活 U/L)

S_s —样品孔 ACE 动力学曲线直线段的斜率

S_p —未加抑制剂孔的 ACE 动力学曲线直线段的斜率

S_b —空白孔 ACE 动力学曲线直线段的斜率

实验结果如下表所示：

编号	二肽	抑制率 (%)
3	FE	6.18
5	KW	16.42
9	IF	18.35
11	KY	11.54
13	AY	8.18
15	KP	7.88
19	WL	7.27
20	KA	6.45
22	AG	3.08
25	CA	84.38
28	CH	70.79
29	CI	67.52
30	CK	38.39
38	DE	15.16
47	EV	14.26
48	EW	9.91
49	FD	5.05
50	FH	10.06
51	FI	9.58
55	FQ	10.96
57	FT	1.92

编号	二肽	抑制率 (%)
58	FW	3.16
59	GC	0.12
64	GT	-3.20
65	HC	5.06
66	HD	10.98
67	HE	9.95
	Cap1	86.95
	Cap2	72.84
	Cap3	35.84

由表可知，当二肽的 N 端为半胱氨酸时，二肽对 ACE 的抑制率显著高于其他二肽，特别的，当二肽为 CA、CH、CI、CK 时，其抑制率更高。

权 利 要 求

1. 二肽作为 ACE 酶活性抑制剂的应用，其特征在于：所述二肽的 N 端为半胱氨酸，二肽中的氨基酸为 L 型或 D 型，二肽中的至少一个氨基酸上可选修饰有提高二肽在体内稳定性的基团。
2. 根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：二肽的 C 端氨基酸选自碱性氨基酸或脂肪族类氨基酸。
3. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于：所述碱性氨基酸选自 H、K。
4. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于：所述脂肪族类氨基酸选自 A、I。
5. 作为 ACE 酶活性抑制剂的二肽，所述二肽的 N 端为半胱氨酸，二肽中的氨基酸为 L 型或 D 型，二肽中的至少一个氨基酸上可选修饰有提高二肽在体内稳定性的基团。
6. 根据权利要求 5 所述的应用，其特征在于：所述二肽的 C 端氨基酸选自碱性氨基酸或脂肪族类氨基酸。
7. 根据权利要求 6 所述的应用，其特征在于：所述碱性氨基酸选自 H、K。
8. 根据权利要求 6 所述的应用，其特征在于：所述脂肪族类氨基酸选自 A、I。

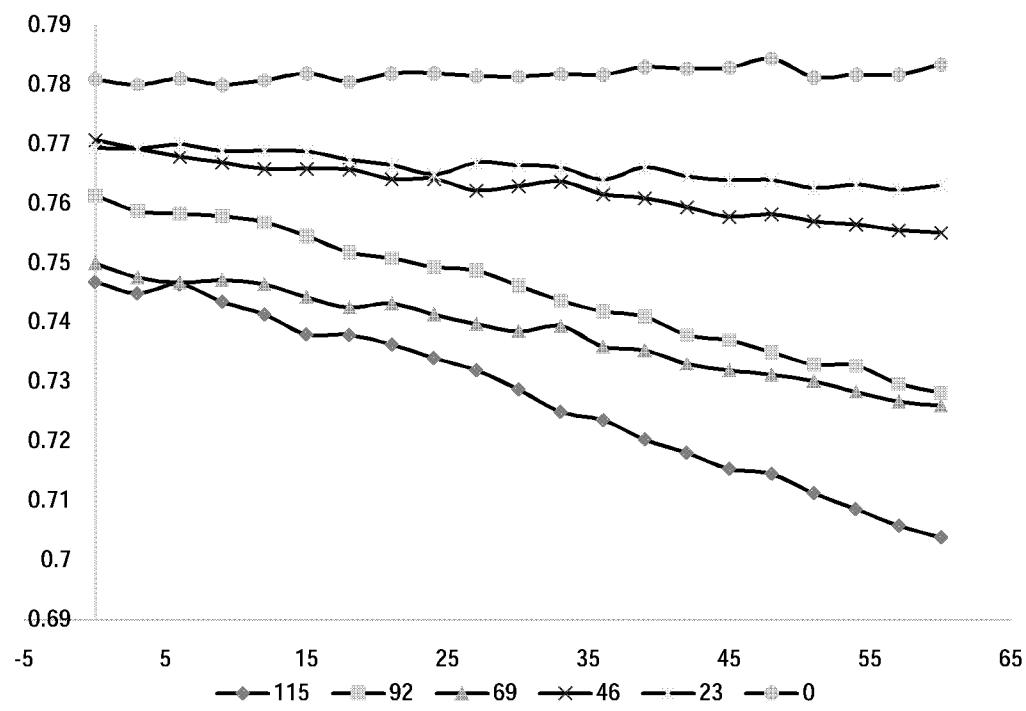


图 1

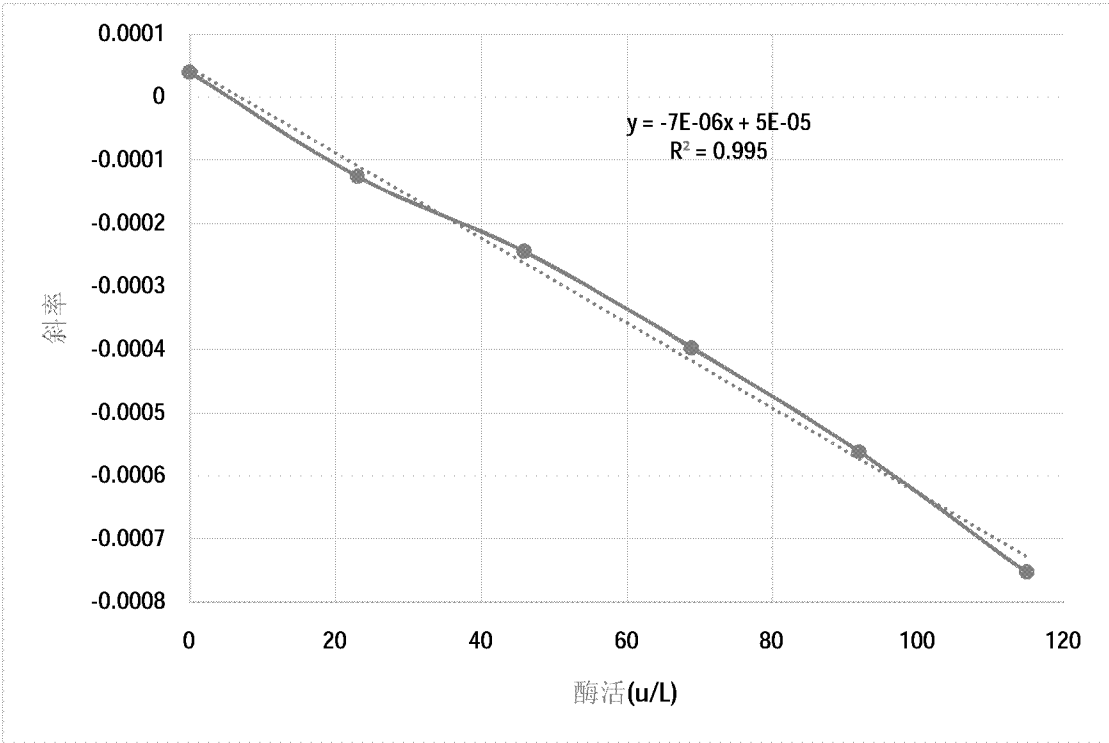


图 2

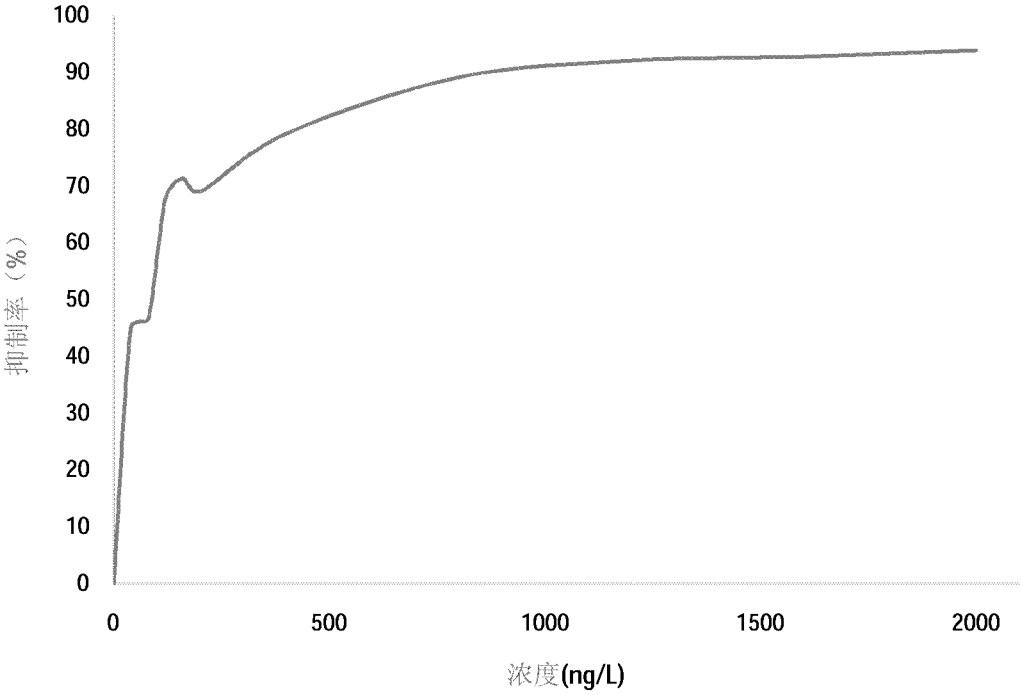


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/084089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/05 (2006.01) i; A61K 38/55 (2006.01) i; A61P 9/12 (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 38/-; A61P 9/-

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, CNKI, CNPAT, ISI Web of Knowledge, Google: HE, Xionglei; ZHU, Wei; Angiotensin converting enzyme, ACE, Inhibitor+, dipeptide, Cys, cysteine, CA, CH, CI, CK, cys-lys, cys-ala, cys-his, cys-ile, modific+, stabl+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BHUYAN, B.J. et al., "Effect of Peptide-Based Captopril Analogues on Angiotensin Converting Enzyme Activity and Peroxynitrite-Mediated Tyrosine Nitration", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 9, 31 December 2011 (31.12.2011), pages 5185-5192	1, 5
X	LIN, Yingwu, "Simulating the Covalent Modification of Fe (III)-Salophen with Amino Acid Histidine or Dipeptide CysHis", COMPUTERS AND APPLIED CHEMISTRY, no. 12, vol. 24, 31 December 2007 (31.12.2007), pages 1607-1610	5-7
X	"HMDB ID: HMDB28768, Showing Metabocard for Cysteiny1-Alanine", HUMAN METABOLOME DATABASE, 09 February 2013 (09.02.2013), see the whole document	5, 6, 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	"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 09 March 2015 (09.03.2015)	Date of mailing of the international search report 27 March 2015 (27.03.2015)
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 LIAO, Wenying Telephone No.: (86-10) 62413867

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/084089**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BHUYAN, B.J. et al., "Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 9, 07 March 2011 (07.03.2011), pages 1356-1365	1, 5
A	LIU, Huan et al., "Structural Parameterization and QSAR of Dipeptide Inhibitor of ACE", COMPUTERS AND APPLIED CHEMISTRY, no. 8, vol. 22, 28 August 2005 (28.08.2005), pages 631-635	1-8
A	CN 102432670 A (ZHEJIANG ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCES), 02 May 2012 (02.05.2012), see the whole document	1-8
A	CN 103736077 A (ZHEJIANG ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCES), 23 April 2014 (23.04.2014), see the whole document	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/084089

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.: 1-4

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 1-4 set forth the application of dipeptide serving as ACE enzyme activity inhibitor, containing a method for treating a disease, however, the search has still been made on the basis of the pharmaceutical use of dipeptide in preparing ACE enzyme activity inhibitor.

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/CN2014/084089

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102432670 A	02 May 2012	CN 102432670 B	10 July 2013
CN 103736077 A	23 April 2014	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/084089

A. 主题的分类

A61K 38/05(2006.01)i; A61K 38/55(2006.01)i; A61P 9/12(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 38/-; A61P 9/-

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, EPDOC, CNKI, CNPAT, ISI Web of Knowledge, Google; 贺雄雷, 朱威, 血管紧张素转化酶, 抑制剂, 二肽, 半胱氨酸, 修饰, 稳定性, Angiotensin converting enzyme, ACE, Inhibitor+, dipeptide, Cys, cysteine, CA, CH, CI, CK, cys-lys, cys-ala, cys-his, cys-ile, modific+, stabl+,

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	BHUYAN, Bhaskar J. et al. "Effect of peptide-based captopril analogues on angiotensin converting enzyme activity and peroxynitrite-mediated tyrosine nitration." Organic & Biomolecular Chemistry., 第9卷期, 2011年 12月 31日 (2011 - 12 - 31), 第5185-5192页	1, 5
X	LIN, Yingwu. "Simulating the covalent modification of Fe(III)-salophen with amino acid histidine or dipeptide Cys-His." Computers and Applied Chemistry., 第12期卷, 第24卷期, 2007年 12月 31日 (2007 - 12 - 31), 第1607-1610页	5-7
X	"HMDB ID: HMDB28768, Showing metabocard for CysteinyI-Alanine." Human Metabolome Database., 2013年 2月 9日 (2013 - 02 - 09), 参见全文	5, 6, 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

2015年 3月 9日

国际检索报告邮寄日期

2015年 3月 27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)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

受权官员

廖文勇

电话号码 (86-10)62413867

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	BHUYAN, Bhaskar J. et al. "Synthesis, characterization and antioxidant activity of angiotensin converting enzyme inhibitors." Organic & Biomolecular Chemistry, 第9卷期, 2011年 3月 7日 (2011 - 03 - 07), 第1356-1365页	1, 5
A	刘焕等. "血管紧张素转化酶二肽抑制剂的构效关系." 计算机与应用化学., 第8期卷, 第22卷期, 2005年 8月 28日 (2005 - 08 - 28), 第631-635页	1-8
A	CN 102432670 A (浙江省农业科学院) 2012年 5月 2日 (2012 - 05 - 02) 参见全文	1-8
A	CN 103736077 A (浙江省农业科学院) 2014年 4月 23日 (2014 - 04 - 23) 参见全文	1-8

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： 1-4
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1-4请求保护二肽作为ACE酶活性抑制剂应用，包含了疾病的治疗方法，但仍然在二肽在制备ACE酶活性抑制剂的制药用途的基础上进行了检索。
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/CN2014/084089

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)
CN	102432670	A	2012年 5月 2日	CN	102432670	B	2013年 7月 10日
CN	103736077	A	2014年 4月 23日	无			