(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
2012 年 6 月 28 日 (28.06.2012)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/083861 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 7/06 (2006.01) *A61P 15/06* (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2011/084414

(22) 国际申请日: 2011 年 12 月 22 日 (22.12.2011)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201010604790.6 2010 年 12 月 24 日 (24.12.2010) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **深圳翰宇药业股份有限公司 (HYBIO PHARMACEUTICAL CO., LTD)** [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新区科技中二路 37 号翰宇生物园, Guangdong 518000 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **肖庆 (XIAO, Qing)** [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新区科技中二路 37 号翰宇生物园, Guangdong 518000 (CN)。 **刘建 (LIU, Jian)** [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新区科技中二路 37 号翰宇生物园, Guangdong 518000 (CN)。 **李红玲 (LI, Hongling)** [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新区科技中二路 37 号翰宇生物园, Guangdong 518000 (CN)。 **马亚平 (MA, Yaping)** [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新区科技中二路 37 号翰宇生物园, Guangdong 518000 (CN)。 **袁建成 (YUAN, Jiancheng)** [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新区科技中二路 37 号翰宇生物园, Guangdong 518000 (CN)。

(74) 代理人: **深圳市科吉华烽知识产权事务所 (SHENZHEN KINDWALF INTELLECTUAL PROPERTY FIRM)**; 中国广东省深圳市南山区深南西路深南花园裙楼 A 区四层 402 室, Guangdong 518057 (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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, MD, 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,

[见续页]

(54) **Title**: METHOD FOR PREPARING ATOSIBAN ACETATE

(54) **发明名称** : 一种制备醋酸阿托西班的方法

(57) **Abstract**: Provided is a method for preparing atosiban acetate, comprising the following steps: synthesizing linear atosiban; dissolving linear atosiban in an aqueous acetonitrile solution, adjusting the pH value with aqueous ammonia, oxidizing with H_2O_2, filtering, purifying, and converting into a salt, to obtain atosiban acetate. The present invention provides a suitable route to synthesize linear atosiban through a solid-phase method and obtain atosiban through liquid-phase oxidation. The method solves the problem that linear atosiban is difficult to dissolve, reduces the reaction volume and shortens the reaction time as far as possible. The method has a high yield, and can be easily industrialized.

(57) **摘要**:

本发明提供了一种制备醋酸阿托西班的方法，包括以下步骤：合成获得线性阿托西班；将线性阿托西班溶于乙腈水溶液中，用氨水调节 pH，加入 H_2O_2 氧化，过滤,纯化，转盐，得到醋酸阿托西班。本发明提出了一条较适当的路线，使用固相法合成线性阿托西班，且通过液相氧化得到阿托西班，该方法解决了线性阿托西班难溶问题,最大可能的缩小了反应体积及减少了反应时间 ,该方法收率高,易工业化。

WO 2012/083861 A1

RO, RS, SE, SI, SK, SM, 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))。

一种制备醋酸阿托西班的方法

技术领域

本发明涉及一种多肽药物的制备方法，尤其涉及醋酸阿托西班的制备方法。

背景技术

阿托西班，英文名:Atosiban, 阿托西班是一个九肽，肽链中包含三个非天然氨基酸D-Tyr(Et),Mpa 和 Orn 及一对在 Mpa 与 Cys 之间成环的二硫键,其结构式:

c[Mpa-D-Tyr(Et)-IIe-Thr-Asn-Cys]-Pro-Orn-Gly-NH_2。

阿托西班是一种可以直接与催产素竞争催产素受体，抑制催产素和催产素受体结合，从而直接抑制催产素作用于子宫，抑制子宫收缩; 也可以抑制磷脂酰肌醇的水解作用，阻断第二信使的生成以及 Ca^{2+}的活动，从而间接抑制子宫对催产素的反应，使子宫收缩得到抑制。

目前国内外均有报道关于阿托西班合成工艺方法；国内最近也用相关报道,采用固相氧化,简化了工艺,但所得粗品纯度低,收率不高, 应用价值不高。国外关于阿托西班合成工艺的报道，大多是采用 Boc 固相合成路线,液氨切肽，再采用液相氧化,纯化得醋酸阿托西班,其操作复杂，产生大量三废,不利于工业生产,见专利 US4504469。

发明内容

本发明提出了一条较适当的路线，使用合成线性阿托西班，且通过液相氧化得到阿托西班，该方法解决了线性阿托西班难溶问题,最大可能的缩小了反应体积及减少了反应时间 ,该方法收率高,易工业化。

为实现上述目的，本发明采取以下技术方案：

一种制备醋酸阿托西班的方法，包括以下步骤：

合成获得线性阿托西班；

将线性阿托西班溶于乙腈水溶液中,用氨水调节 pH,加入 H_2O_2 氧化，过滤,纯化，转盐,得到醋酸阿托西班。

所述的“合成获得”，是指液相合成法或固相合成法获得线性阿托西班。优选固相合成法，由 Fmoc-Gly -OH 和合适替代度的氨基树脂出发，然后采用逐一偶联的方式合成得到线性阿托西班- 树脂；然后用 TFA 和 H_2O 混合的裂解液将线性阿托西班- 树脂加入进行裂解切割, 沉淀得到线性阿托西班；其中，氨基树脂优选 Rink amide 树脂,其替代度优选为 0.4mmol/g —1.0mmol/g。所述固相合成法采用的偶联剂包括 DIC/HOBt、PyBOP/HOBt、HATU/HOBt 或 HBTU/HOBt，优选 DIC/HOBt。实验发现，本发明的偶联剂能够明显提高反应速率,同时 DIC/HOBt 偶联体系极大的降低生产成本。其中“/”表示“和”的含义。所述裂解切割线性阿托西班- 树脂是由线性阿托西班- 树脂经过体积比为 TFA:H_2O=95:5 的混合裂解液切割。裂解液用量是每克线性阿托西班-树脂用 10-15ml 的裂解液。

线性肽氧化可采用液相氧化或固相氧化，传统的液相反应体积大,时间长,不易操作;固相氧化一般采用碘氧化,固相法可以操作方便，但易产生三废。

本发明采用了 H_2O_2 为氧化剂的液相氧化，本发明直接简化了生产工艺，最大可能的减少了反应体积及氧化时间。

将得到的线性阿托西班溶于乙腈水溶液中,用氨水调节 PH 值,加入 H_2O_2 氧化后过滤,再经过纯化、转盐，冻干得到醋酸阿托西班。

液相氧化采用乙腈的水溶液，乙腈占的体积的 5%-15%,优选 10%。线性阿托西班

不易溶于水中,采用水为溶剂时反应体积大,本发明采用乙腈的水溶液极大的提高了线性阿托西班的溶解度,可以使反应体积减半。

液相氧化采用线性阿托西班浓度为 0.01-0.03g/ml,优选 0.02g/ml。线性阿托西班浓度直接影响氧化时多聚体的产生,浓度小于0.01g/ml给工业化带了操作上的不方便,浓度大于 0.03g/ml 时,发现性肽分子间发生聚合,并且不易过滤。

液相氧化采用 H_2O_2 为氧化剂, H_2O_2 用量与线性阿托西班的摩尔比为 2-8，即氧化剂 H_2O_2 用量是线性阿托西班摩尔数的 2 至 8 倍,优选 5 倍。实验证明适量的 H_2O_2 可以加快氧化速度,并减少聚合物的产生。

液相氧化采用 H_2O_2 为氧化剂，反应时间在 5-60 分钟，优选 30 分钟。实验发现,在氧化时间小于 5 分钟,线性肽还有大量未氧化成环肽,而氧化时间大于 60 分钟,则发现部分线性肽之间成环,形成聚合物。本发明的氧化时间优选 30 分钟,粗品纯度大于 85%。

液相氧化采用 H_2O_2 为氧化剂，反应温度在 10℃—40℃。优选 25℃。实验发现反应温度低于 10℃时,氧化反应收率不及 50%,而反应温度大于 40℃时,发现氨基酸极易发生消旋,产生难以分离的杂质肽。本发明的氧化反应温度优选为 25℃,在减少了氨基酸消旋的同时,还提高了氧化收率及反应速率。

液相氧化采用 30%的氨水调节溶液 PH,PH 值范围在 8-9。

液相氧化完毕后直接后硅藻土过滤后再经滤液膜过滤,滤液用制备型反相 HPLC(C18 或 C8 柱)进行纯化,转盐,冻干得醋酸阿托西班。

本发明采用了 H_2O_2 液相氧化线性阿托西班,避免了传统的液相氧化带来操作上的繁琐,并提高 20%-30%的氧化收率。本发明工艺具有反应操作简单、原料投入少、成本低、收率较高等特点并且大幅度的减少了粗品不溶物的产生，反应的合成收率可达

68%，具有可观的经济实用价值。

本发明中涉及的缩写具有以下含义:

Fmoc-:芴甲氧羰基

Gly: 甘氨酸

Orn:鸟氨酸

Pro:脯氨酸,

Cys:半胱氨酸

Asn:天冬酰胺

Thr:苏氨酸

IIe:异亮氨酸

Tyr:酪氨酸

Mpa:巯基丙酸

Boc:叔丁氧羰基

Trt:三苯甲基

tBu:叔丁基

Et:乙基

HOBt: 1-羟基苯并三氮唑

DIC: 二异丙基碳二亚胺

TFA:三氟乙酸

PyBOP:六氟磷酸苯并三唑-1-氧基三吡咯烷基磷

HBTU: 苯并三氮唑-N，N，N’，N’-四甲脲六氟磷酸酯

H_2O_2: 双氧水

DMF:N,N-二甲基甲酰胺

DCM:二氯甲烷

具体实施方式

实施例 1、线性阿托西班肽树脂制备

①将 6.25g Rink Amide 树脂（替代度=0.8mmol/g）于反应瓶中，加入 DMF 洗涤两次，再用 DMF 溶胀 30 分钟。用 30-40ml 20%DBLK 脱除 Rink Amide 树脂的 Fmoc 保护基，脱除完毕用 DMF 洗涤 4 次，DCM 洗涤 2 次，并用茚三酮检测法进行检测，树脂呈红褐色。

②称取 4.46g Fmoc-Gly-OH 和 2.43g HOBt，加入适量 DMF 和 3.05ml DIC，溶解，加入反应瓶中，反应 2h，并用茚三酮检测法进行检测树脂呈阴性,结束反应，DMF 洗涤 4 次,DCM 洗涤 2 次,假若树脂呈阳性则重复上面缩合反应直到反应呈阴性。

③ 依 次 偶 联 Fmoc-Orn(Boc)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-IIe-OH, Fmoc-D-Tyr(ET)-OH, Mpa(Trt)-OH。

实施例 2、线性阿托西班肽树脂的切割

将实施例 1 中得到的线性阿托西班肽树脂,用 30ml 甲醇洗涤 3 次,干燥, 将得到的干燥树脂加入到 150ml 的体积比为 TFA:H_20=95:5 的混合液中,在 25℃下反应 2 小时，过滤，树脂用少量三氟乙酸洗涤 3 次，合并滤液，将滤液倒入 1500ml 冰乙醚中，静置 2 小时，离心分离出线性阿托西班，洗涤 3 次，置于真空干燥器干燥得线性阿托西班

5.15g,MS:995.3, HPLC:91.5%,含量 65.5%,合成收率 68%。

实施例 3、线性阿托西班肽树脂的氧化

将实施例 2 中得到的线性阿托西班溶解在 250ml 的 5%乙腈的水溶液中，用 30%的氨水调节 pH 在 8-9,滴加 0.60g H_2O_2,在 25℃下反应 10 分钟, 用 HPLC 监测, HPLC:75.6%，反应结束后过滤, 滤液用制备型反相 HPLC(C18 或 C8 柱)进行纯化,转盐,冻干得醋酸阿托西班,得 2.85g,MS:994.5,HPLC:99.4%。

实施例 4、线性阿托西班肽树脂的氧化

将实施例 2 中得到的线性阿托西班溶解在 250ml 的 10%乙腈的水溶液中，用 30%的氨水调节 pH 在 8-9,滴加 0.85g H_2O_2,在 25℃下反应 30 分钟, 用 HPLC 监测, HPLC:89.5%，反应结束后过滤, 滤液用制备型反相 HPLC(C18 或 C8 柱)进行纯化,转盐,冻干得醋酸阿托西班,得 3.01g,MS:994.5,HPLC:99.6%。

实施例 5、线性阿托西班肽树脂的氧化

将上述实施例 2 中得到的线性阿托西班溶解在 250ml 的 10%乙腈的水溶液中，用 30%的氨水调节 pH 在 8-9,滴加 0.85g H_2O_2,在 25℃下反应 60 分钟, 用 HPLC 监测, HPLC:83.5%，反应结束后过滤, 滤液用制备型反相 HPLC(C18 或 C8 柱)进行纯化,转盐,冻干得醋酸阿托西班,得 2.95g,MS:994.5,HPLC:99.4%。

以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。

权利要求书

1、 一种制备醋酸阿托西班的方法，包括以下步骤：

1） 合成获得线性阿托西班；

2） 将线性阿托西班溶于乙腈水溶液中，用氨水调节 pH，加入 H_2O_2 氧化，过滤，纯化，转盐，得到醋酸阿托西班。

2、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于：H_2O_2 用量与线性阿托西班用量的摩尔比为 2 至 8。

3、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于：所述的乙腈水溶液，其中乙腈的体积浓度为 5%-15%。

4、如权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于：所述的乙腈水溶液，其中乙腈的体积浓度为 5%-15%。

5、如权利要求 1-4 任意一项所述的制备方法，其特征在于：将线性阿托西班溶于乙腈水溶液中，其中线性阿托西班浓度为 0.01-0.03g/ml。

6、如权利要求 1-4 任意一项所述的制备方法，其特征在于：所述用氨水调节 pH，其中 pH 值为 8-9。

7、如权利要求 1-4 任意一项所述的制备方法，其特征在于：所述 H_2O_2 氧化，氧化时间为 5-60 分钟。

8、如权利要求 1-4 任意一项所述的制备方法，其特征在于：所述步骤 2）的反应温度为 10-40℃。

9、如权利要求 1-4 任意一项所述的制备方法，其特征在于：将线性阿托西班溶于乙腈水溶液中，用氨水调节 pH，加入 H_2O_2 氧化，经硅藻土过滤后再经滤膜过滤，滤液用反

相 HPLC 进行纯化，转盐，冻干得醋酸阿托西班。

10、如权利要求 1-4 任意一项所述的制备方法，其特征在于：所述的合成获得，为固相合成法获得，采用的偶联剂为 DIC/HOBt、PyBOP/HOBt、HATU/HOBt 或 HBTU/HOBt。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2011/084414

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: C07K, 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, CPRS (CN), CNKI, CHINA CHEMICAL MEDICINE PATENT DATABASE, CHINESE PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, STN: atosiban acetate, CAS:914453-95-5

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 102127146 A (SHENZHEN HANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 July 2011 (20.07.2011), see the whole document	1-10
A	IN 2010MU01265 A (EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED, INDIA), 01 October 2010 (01.10.2010), see the whole document, particularly claims 1-14, and embodiment 12	1-10
A	IN 2004MU00284 A (CADILA HEALTHCARE LIMITED, INDIA), 07 July 2006 (07.07.2006), see the whole document, particularly claim 30	1-10
A	WO 2006119388 A2 (NOVETIDE, LTD., et al.), 09 November 2006 (09.11.2006), see the whole document, particularly embodiments 49-51	1-10
A	US 4504469 A (FERRING AB), 12 March 1985 (12.03.1985), see the whole document, particularly embodiment 11	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 March 2012 (14.03.2012)	**22 March 2012 (22.03.2012)**
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, Chanjuan** Telephone No.: (86-10) **62411209**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2011/084414

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102127146 A	20.07.2011	None	
IN 2010 MU 01265 A	01.10.2010	None	
IN 2004 MU 00284 A	07.07.2006	None	
WO 2006119388 A2	09.11.2006	US 2006276626 A1	07.12.2006
		EP 1773870 A2	18.04.2007
		WO 2006119388 A8	17.04.2008
		JP 2008534628 A	28.08.2008
		EP 2119724 A1	18.11.2009
		EP 2119725 A1	18.11.2009
		EP 1773870 B1	16.12.2009
		DE 602006011099 E	28.01.2010
US 4504469 A	12.03.1985	EP 0112809 A	04.07.1984
		SE 8207277 A	23.07.1984
		SE 8302505 A	23.07.1984
		AU 2257783 A	28.06.1984
		N0834691 A	16.07.1984
		DK 8305867 A	06.08.1984
		JP 59139350 A	10.08.1984
		FI 834634 A	31.08.1984
		EP 0112809 B	28.05.1986
		DE 3363830 G	03.07.1986
		ES 8607990 A	16.11.1986
		CA 1216843 A	20.01.1987
		IL 70498 A	16.09.1987
		JP 3064516 B	07.10.1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/084414

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

C07K 7/06 (2006.01) i

A61K 38/08 (2006.01) i

A61P 15/06 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2011/084414

A. 主题的分类

参见附加页

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)

IPC: C07K, 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）)

WPI, EPODOC, CPRS (CN), 中国期刊网(CNKI)，中国药物专利数据库，中国药学文摘，STN：醋酸阿托西班，atosiban acetate, CAS:914453-95-5

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
P,X	CN102127146A（深圳翰宇药业股份有限公司），20.7 月 2011（20.07.2011），参见全文	1-10
A	IN2010MU01265A （Emcure Pharmaceuticals Limited, India），01.10 月.2010 (01.10.2010)，参见全文，特别是权利要求 1-14，实施例 12	1-10
A	IN2004MU00284A（Cadila Healthcare Limited, India），07.7 月 2006（07.07.2006），参见全文，特别是权利要求 30	1-10
A	WO2006119388A2（Novetide, Ltd.等），09.11 月 2006（09.11.2006），参见全文，特别是实施例 49-51	1-10
A	US4504469A（Ferring AB）, 12.3 月 1985（12.03.1985），参见全文，特别是实施例 11	1-10

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
14.3 月 2012（14.03.2012）	**22.3 月 2012 (22.03.2012)**
ISA/CN 的名称和邮寄地址： 中华人民共和国国家知识产权局 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 樊婵娟 电话号码：(86-10) **62411209**

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/084414

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN102127146A	20.07.2011	无	
IN2010MU01265A	01.10.2010	无	
IN2004MU00284A	07.07.2006	无	
WO2006119388A2	09.11.2006	US2006276626A1	07.12.2006
		EP1773870A2	18.04.2007
		WO2006119388A8	17.04.2008
		JP2008534628A	28.08.2008
		EP2119724A1	18.11.2009
		EP2119725A1	18.11.2009
		EP1773870B1	16.12.2009
		DE602006011099E	28.01.2010
US4504469A	12.03.1985	EP0112809A	04.07.1984
		SE8207277A	23.07.1984
		SE8302505A	23.07.1984
		AU2257783A	28.06.1984
		NO834691A	16.07.1984
		DK8305867A	06.08.1984
		JP59139350A	10.08.1984
		FI834634A	31.08.1984
		EP0112809B	28.05.1986
		DE3363830G	03.07.1986
		ES8607990A	16.11.1986
		CA1216843A	20.01.1987
		IL70498A	16.09.1987
		JP3064516B	07.10.1991

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2011/084414

主题的分类（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）

C07K 7/06 (2006.01) i

A61K 38/08 (2006.01) i

A61P 15/06 (2006.01) i