

## (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 11 日 (11.02.2016)



(10) 国际公布号  
**WO 2016/019845 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
*C07D 403/12* (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)  
*A61K 31/4035* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/086017
- (22) 国际申请日: 2015 年 8 月 4 日 (04.08.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201410380532.2 2014 年 8 月 4 日 (04.08.2014) CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。
- (72) 发明人: 杨玲 (YANG, Ling); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 顾红梅 (GU, Hongmei); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 刘飞 (LIU, Fei); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 陈智林 (CHEN, Zhilin); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 田心 (TIAN, Xin); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 彭岩 (PENG, Yan); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 朱金蕾 (ZHU, Jinlei); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu

222006 (CN)。 吕鹏 (LV, Peng); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。

- (74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (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: SODIUM SALT OF HCV NS3 PROTEASE INHIBITOR

(54) 发明名称: HCV NS3 蛋白酶抑制剂的钠盐

(57) Abstract: Disclosed are a sodium salt of HCV NS3 protease inhibitor, preparation method therefor, pharmaceutical compositions thereof, and use thereof in preventing or treating the infection of Hepatitis C Virus (HCV). Compared with other salts, the sodium salt of HCV NS3 protease inhibitor of the present invention has better fluidity, higher stability and better pharmacokinetic parameters.

(57) 摘要: 本发明公开了 HCV NS3 蛋白酶抑制剂的钠盐、其制备方法、其药物组合物及其在预防或治疗丙型肝炎病毒 (HCV) 感染中的用途。本发明的 HCV NS3 蛋白酶抑制剂的钠盐与其他盐相比, 具有较好的流动性、更高的稳定性、更好的药代动力学参数。



WO 2016/019845 A1

## HCV NS3 蛋白酶抑制剂的钠盐

### 技术领域

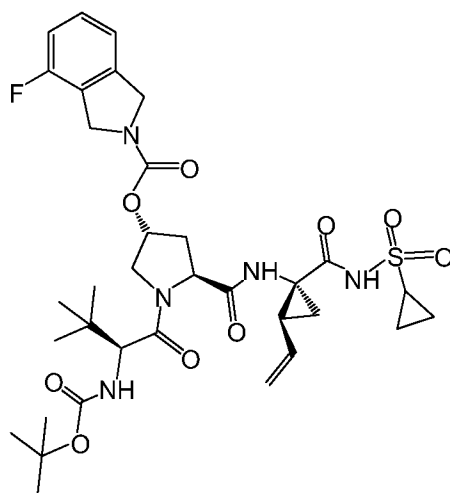
本发明属于药物化学领域，具体涉及式 I 化合物的钠盐、其制备方法、其药物组  
5 合物及其在预防或治疗丙型肝炎病毒（HCV）感染中的用途。

### 背景技术

丙型肝炎呈全球性流行，感染丙型肝炎病毒（HCV）后常呈慢性化，且易使病情  
进一步发展为肝硬化、肝功能衰竭或肝细胞癌，至今仍缺少理想的治疗药物和方案。

目前对于 HCV 感染的治疗主要包括单独用重组干扰素- $\alpha$  或其与核苷类似物利巴  
10 韦林组合的免疫治疗，这些治疗具有有限的临床益处。几种病毒编码的酶被公认为是  
治疗 HCV 感染的靶标，其中的 HCV NS3 蛋白酶在病毒体的成熟和复制中起着重要的  
作用，是目前抗 HCV 感染药物研究的重要靶点。

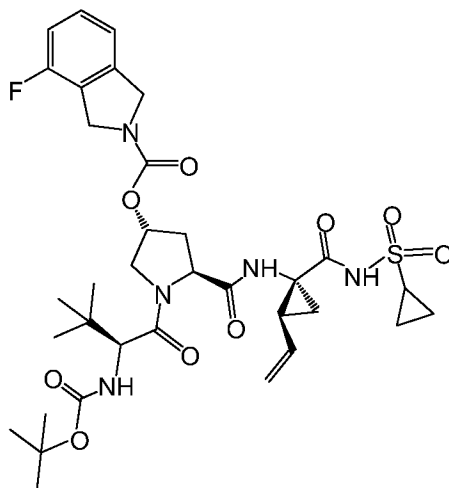
中国专利申请 CN103328466 公开了一系列 HCV NS3 蛋白酶抑制剂，它们可用于  
治疗 HCV 感染和/或降低 HCV 感染的可能性或症状严重性。申请人发现 CN103328466  
15 公开的一系列 HCV NS3 蛋白酶抑制剂中，选择具有如下结构的式 I 化合物，并在其  
成钠盐后作为治疗剂可成为更好成药特性的药物。



式 I。

### 发明内容

本发明一方面提供了一种式 I 化合物的钠盐，



式 I。

作为本发明的一种实施方式，本发明的式 I 化合物的钠盐为式 I 化合物的单钠盐。

另一方面，本发明提供一种制备式 I 化合物的钠盐的方法，包括将式 I 化合物与含钠的碱在溶剂中反应，分离得到式 I 化合物的钠盐。

作为本发明的一些实施方式，上述方法中：

含钠的碱为氢氧化钠。式 I 化合物与含钠的碱的摩尔比为 1: 1-5，优选摩尔比为 1:1-2，最优选摩尔比为 1:1-1.2。

反应温度为从 0℃ 至溶剂系统的沸点，优选为 0-25℃。

反应可以在惰性气体的保护下进行；在本发明的一个具体实施方案中，惰性气体为氮气。

反应时间为 1-5h。

所述溶剂选自水、醚类、醇类、酮类、腈类、酯类、烷烃类和卤代烷烃类，具体的溶剂例如水、乙醚、异丙醚、乙醇、甲醇、异丙醇、丁醇、丙酮、丁酮、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、己烷、戊烷、乙酸乙酯、乙酸甲酯。

本发明的药学上可接受的盐可以使用本领域公知的技术进行分离，例如过滤、浓缩、喷雾干燥等。进一步地还可以使用标准技术进行干燥，还可以对本发明的药学上可接受的盐进行提纯。

再一方面，本发明提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的式 I 化合物钠盐和药学上可接受的载体。具体地，式 I 化合物钠盐可以为式 I 化合物单钠盐。

进一步地，本发明提供式 I 化合物钠盐以及含有它们的药物组合物在制备预防和/或治疗丙型肝炎病毒感染药物中的用途。具体地，式 I 化合物钠盐可以为式 I 化合

物单钠盐。

进一步地，本发明提供一种预防和/或治疗丙型肝炎病毒感染的方法，其中，所述方法包括对患者给药式 I 化合物的钠盐或本发明所述的药物组合物。

本发明的式 I 化合物的钠盐与其他盐相比，具有出乎意料的优势：

5        1、式 I 化合物的钠盐具有较好的流动性，在制备和提纯过程中、以及在制剂过程中具有重要的意义。

2、式 I 化合物的钠盐在制备过程中很容易得到纯度高的盐，而其它盐例如式 I 化合物的锂盐等则需多次重结晶才能达到与式 I 化合物的钠盐同样的纯度，在未来的工业化生产过程中能有效节约成本。

10       3、式 I 化合物的钠盐在不同条件下均具有更高的稳定性。

4、式 I 化合物的钠盐具有更好的药代动力学参数，例如在不同动物体内均呈现较高的生物利用度。

### 具体实施方式

15       以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

按照中国专利申请 CN103328466 中公开的方法，制备得到式 I 化合物。

#### 实施例 1 式 I 化合物单钠盐的制备

0-5℃，氮气保护下，氢氧化钠（8.51g）水溶液（21.2ml，10mol/L）于二氯甲烷（1800ml）中，搅拌 10min。加入 150g 式 I 化合物，缓慢升温至 10-15℃，持续搅拌  
20    3h，直至反应液澄清。反应结束后，反应液经无水硫酸钠干燥，后 45℃下减压蒸干至粉末状，转移至真空烘箱 45℃减压干燥 4h，得式 I 化合物单钠盐（154.5g）。收率 99.8%，纯度 99.1%，钠含量：3.1 %（质量）。

#### 实施例 2 在水中溶解度实验

表 1 式 I 化合物单钠盐在 pH 为 6.8 水溶液(磷酸盐缓冲液调 pH)中的溶解度

| 样品         | 含量（mg/ml） |
|------------|-----------|
| 式 I 化合物单钠盐 | 2.926     |

25       实施例 3 稳定性实验

1、式 I 化合物单钠盐在室温下不同 pH 溶液中的稳定性(按归一化统计总杂,%),  
下表为式 I 化合物单钠盐在不同溶液中放置时的杂质含量:

| 时间 (小时) | 水溶液   | pH7.8 水溶液(磷酸盐缓冲液调 pH) | pH10.97 水溶液(硼砂-碳酸钠缓冲液调 pH) |
|---------|-------|-----------------------|----------------------------|
| 0       | 1.12% | 1.11%                 | 1.12%                      |
| 24      | 1.15% | 1.19%                 | 1.20%                      |

2、式 I 化合物的不同盐在高温下的稳定性 (按归一化统计总杂,%), 结果如下表所示:

| 考察项目                | 0 天  | 高温 60℃下 10 天后    |
|---------------------|------|------------------|
| 式 I 化合物单钠盐所含总杂质 (%) | 0.92 | 0.96 (总杂增加了 4%)  |
| 式 I 化合物单钾盐所含总杂质 (%) | 0.93 | 1.10 (总杂增加了 18%) |
| 式 I 化合物单锂盐所含总杂质 (%) | 1.92 | 2.50 (总杂增加了 30%) |

5        实施例 4 药代动力学研究

1、SD 大鼠中的药代动力学研究

实验过程:

20 只 201-228g 雄性大鼠随机分为 4 组, 每组 5 只。其中,

A 组: 静脉注射给予式 I 化合物注射液组 10mg/kg,

10        B组: 灌胃给予式 I 化合物单钠盐溶液灌胃组60mg/kg (以式 I 化合物计, 其中溶液为5%葡萄糖水溶液),

C 组: 灌胃给予式 I 化合物单钾盐溶液灌胃组 60mg/kg (以式 I 化合物计, 其中溶液为 5%葡萄糖水溶液),

15        D 组: 灌胃给予式 I 化合物单锂盐溶液灌胃组 60mg/kg (以式 I 化合物计, 其中溶液为 5%葡萄糖水溶液),

给药后采血时间点为: 5min、10min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、12h 及 24 h。血样采集后置 EDTA-K2 离心管中, 在 4℃, 4000rpm, 10min 条件下离心分离血浆。血浆经过前处理后以 LC-MS/MS 测定其中式 I 化合物的浓度。药代动力学参数采用 DAS 软件 (版本号: 3.1), 按统计矩理论计算。

20        实验结果:

| PK 参数        | Mean(平均值) |       |       |
|--------------|-----------|-------|-------|
|              | B 组       | C 组   | D 组   |
| F% (绝对生物利用度) | 12%       | 5.80% | 8.41% |

## 2、Beagle 犬中的药代动力学研究

实验过程：

6 只 201-228g 雄性 Beagle 犬随机分为 2 组，每组 3 只，其中

A 组：灌胃给予式 I 化合物单钠盐普通胶囊 300mg/只（以式 I 化合物计，其中  
5 普通胶囊含有重量比为 1:3.5 的式 I 化合物单钠盐和葡萄糖粉），

B 组：灌胃给予式 I 化合物单锂盐普通胶囊 300mg/只（以式 I 化合物计，其中  
普通胶囊含有重量比为 1:3.5 的式 I 化合物单钠盐和葡萄糖粉），

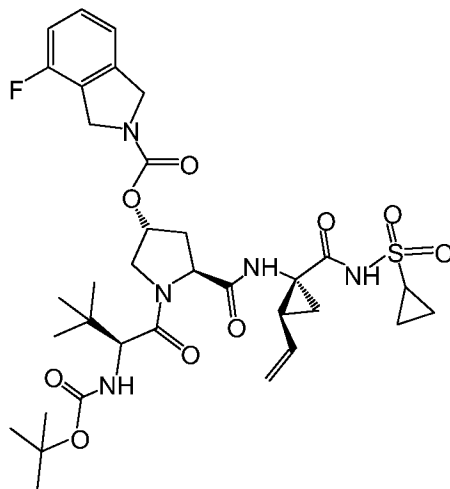
给药后采血时间点为：10min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h 及 24 h。血样  
采集后置 EDTA-K2 离心管中，在 4℃，4000rpm，10min 条件下离心分离血浆。血浆  
10 经过前处理后以 LC-MS/MS 测定其中式 I 化合物的浓度。药代动力学参数采用 DAS  
软件（版本号：3.1），按统计矩理论计算。

实验结果：

| PK 参数       | 平均值 |      |
|-------------|-----|------|
|             | A 组 | B 组  |
| AUC(0-t)/剂量 | 167 | 55.7 |

## 权利要求书

1. 式 I 化合物的钠盐，



式 I。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物的钠盐，其中式 I 化合物的钠盐为式 I 化合物的单钠盐。

3. 一种权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物的钠盐的制备方法，包括将式 I 化合物与含钠的碱在溶剂中反应，分离得到式 I 化合物的钠盐。

4. 权利要求 3 所述的式 I 化合物的钠盐的制备方法，其中含钠的碱为氢氧化钠。

5. 权利要求 3 所述的式 I 化合物的钠盐的制备方法，其中式 I 化合物与含钠的碱的摩尔比为 1:5。

6. 权利要求 5 所述的式 I 化合物的钠盐的制备方法，其中式 I 化合物与含钠的碱的摩尔比为 1:2。

7. 权利要求 3 所述的式 I 化合物的钠盐的制备方法，其中所述溶剂选自水、醚类、醇类、酮类、腈类、酯类、烷烃类和卤代烷烃类。

8. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的式 I 化合物的钠盐和药学上可

接受的载体。

9. 权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物的钠盐或权利要求 8 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗丙型肝炎病毒感染药物中的用途。

10. 一种预防和/或治疗丙型肝炎病毒感染的方法，其中，所述方法包括对  
5 患者给药权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物的钠盐或权利要求 8 所述的药物组合物。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2015/086017**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/12 (2006.01) i; A61K 31/4035 (2006.01) i; A61P 31/14 (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)

C07D 403, A61K 31, A61P 31

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)

CNKI, CPRSABS, VEN, STN: hepatitis C, sodium salt, HCV, hepatitis C virus, sodium, preparation, prep

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | CN 103328466 A (RFS PHARMA, LLC et al.), 25 September 2013 (25.09.2013), claims 1, 6 and 7, description, page 5, paragraph [0040], and embodiment 2 | 1-9                   |
| X         | WO 2012176149 A1 (PANMED LTD. et al.), 27 December 2012 (27.12.2012), claims 1-3 and 10                                                             | 1-9                   |
| A         | CN 102140100 A (AIBO NEW MEDICATION RESEARCH AND DEVELOPMENT (SHANGHAI) CO., LTD.), 03 August 2011 (03.08.2011), the whole document                 | 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  
27 October 2015 (27.10.2015)

Date of mailing of the international search report  
**11 November 2015 (11.11.2015)**

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  
**XING, Weiwei**  
Telephone No.: (86-10) **62086316**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/086017

### 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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.: 10  
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:  
[1] Claim 10 relates to a method for preventing and/or treating diseases, and the subject matter does not warrant a search under PCT Rule 39.1.
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).

### Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

#### Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2015/086017**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date  | Patent Family    | Publication Date  |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| CN 103328466 A                             | 25 September 2013 | MX 2013004906 A  | 06 December 2013  |
|                                            |                   | WO 2012061248 A8 | 01 August 2013    |
|                                            |                   | EP 2635570 A2    | 11 September 2013 |
|                                            |                   | JP 2013542955 A  | 28 November 2013  |
|                                            |                   | US 2012129765 A1 | 24 May 2012       |
|                                            |                   | CA 2815855 A1    | 10 May 2012       |
|                                            |                   | EP 2635570 A4    | 16 April 2014     |
|                                            |                   | WO 2012061248 A2 | 10 May 2012       |
|                                            |                   | WO 2012061248 A3 | 02 August 2012    |
|                                            |                   | IL 225908 D0     | 27 June 2013      |
|                                            |                   | AU 2011323658 A1 | 23 May 2013       |
|                                            |                   | US 8729014 B2    | 20 May 2014       |
| WO 2012176149 A1                           | 27 December 2012  | US 2014135259 A1 | 15 May 2014       |
|                                            |                   | EP 2723337 A1    | 30 April 2014     |
|                                            |                   | US 8912141 B2    | 16 December 2014  |
| CN 102140100 A                             | 03 August 2011    | PE 15262012 A1   | 06 December 2012  |
|                                            |                   | EP 2528922 A4    | 16 October 2013   |
|                                            |                   | CA 2788155 A1    | 04 August 2011    |
|                                            |                   | CN 102140100 B   | 11 June 2014      |
|                                            |                   | CR 20120440 A    | 13 February 2013  |
|                                            |                   | KR 20120139706 A | 27 December 2012  |
|                                            |                   | US 2014005104 A1 | 02 January 2014   |
|                                            |                   | EP 2528922 A1    | 05 December 2012  |
|                                            |                   | US 2011183895 A1 | 28 July 2011      |
|                                            |                   | AU 2011209051 A1 | 23 August 2012    |
|                                            |                   | JP 2013518067 A  | 20 May 2013       |
|                                            |                   | US 8815796 B2    | 26 August 2014    |
|                                            |                   | MX 2012008745 A  | 18 January 2013   |
|                                            |                   | SG 182737 A1     | 30 August 2012    |
|                                            |                   | AU 2011209051 B2 | 15 January 2015   |
|                                            |                   | US 8653025 B2    | 18 February 2014  |
|                                            |                   | WO 2011091757 A1 | 04 August 2011    |
|                                            |                   | NZ 601629 A      | 28 November 2014  |
|                                            |                   | RU 2012136592 A  | 27 February 2014  |
|                                            |                   | RU 2535664 C2    | 20 December 2014  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                               |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| A. 主题的分类                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                      |
| C07D 403/12(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 31/14(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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                               |                      |
| C07D403, A61K31, A61P31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                               |                      |
| 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, CPRSABS, VEN, STN: 丙肝, 钠, 钠盐, 制备, HCV, hepatitis C virus, sodium, preparation, prep                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                               |                      |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CN 103328466 A (RFS制药公司 等) 2013年 9月 25日 (2013 - 09 - 25)<br>权利要求1, 6, 7, 说明书第5页第[0040]段, 实施例2 | 1-9                  |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WO 2012176149 A1 (PANMED LTD等) 2012年 12月 27日 (2012 - 12 - 27)<br>权利要求1-3, 10                  | 1-9                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CN 102140100 A (爱博新药研发上海有限公司) 2011年 8月 3日 (2011 - 08 - 03)<br>全文                              | 1-9                  |
| <input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               |                      |
| * 引用文件的具体类型:<br>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件<br>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利<br>“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)<br>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件<br>“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<br>“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<br>“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<br>“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<br>“&” 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           |
| 2015年 10月 27日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                               | 2015年 11月 11日        |
| ISA/CN的名称和邮寄地址                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                               | 授权官员                 |
| 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)<br>北京市海淀区蓟门桥西土城路6号<br>100088 中国                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                               | 邢维伟                  |
| 传真号 (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                               | 电话号码 (86-10)62086316 |

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：  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
2. ☒ 权利要求： 10  
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：  
[1] 权利要求10涉及一种疾病的预防和/或治疗方法，属于PCT.R 39.1规定的不检索的主题。
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/CN2015/086017

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |             |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|-------------|----|----------------|
| CN          | 103328466  | A  | 2013年 9月 25日   | MX   | 2013004906  | A  | 2013年 12月 6日   |
|             |            |    |                | WO   | 2012061248  | A8 | 2013年 8月 1日    |
|             |            |    |                | EP   | 2635570     | A2 | 2013年 9月 11日   |
|             |            |    |                | JP   | 2013542955  | A  | 2013年 11月 28日  |
|             |            |    |                | US   | 2012129765  | A1 | 2012年 5月 24日   |
|             |            |    |                | CA   | 2815855     | A1 | 2012年 5月 10日   |
|             |            |    |                | EP   | 2635570     | A4 | 2014年 4月 16日   |
|             |            |    |                | WO   | 2012061248  | A2 | 2012年 5月 10日   |
|             |            |    |                | WO   | 2012061248  | A3 | 2012年 8月 2日    |
|             |            |    |                | IL   | 225908      | D0 | 2013年 6月 27日   |
|             |            |    |                | AU   | 2011323658  | A1 | 2013年 5月 23日   |
|             |            |    |                | US   | 8729014     | B2 | 2014年 5月 20日   |
|             |            |    |                |      |             |    |                |
| WO          | 2012176149 | A1 | 2012年 12月 27日  | US   | 2014135259  | A1 | 2014年 5月 15日   |
|             |            |    |                | EP   | 2723337     | A1 | 2014年 4月 30日   |
|             |            |    |                | US   | 8912141     | B2 | 2014年 12月 16日  |
|             |            |    |                |      |             |    |                |
| CN          | 102140100  | A  | 2011年 8月 3日    | PE   | 15262012    | A1 | 2012年 12月 6日   |
|             |            |    |                | EP   | 2528922     | A4 | 2013年 10月 16日  |
|             |            |    |                | CA   | 2788155     | A1 | 2011年 8月 4日    |
|             |            |    |                | CN   | 102140100   | B  | 2014年 6月 11日   |
|             |            |    |                | CR   | 20120440    | A  | 2013年 2月 13日   |
|             |            |    |                | KR   | 20120139706 | A  | 2012年 12月 27日  |
|             |            |    |                | US   | 2014005104  | A1 | 2014年 1月 2日    |
|             |            |    |                | EP   | 2528922     | A1 | 2012年 12月 5日   |
|             |            |    |                | US   | 2011183895  | A1 | 2011年 7月 28日   |
|             |            |    |                | AU   | 2011209051  | A1 | 2012年 8月 23日   |
|             |            |    |                | JP   | 2013518067  | A  | 2013年 5月 20日   |
|             |            |    |                | US   | 8815796     | B2 | 2014年 8月 26日   |
|             |            |    |                | MX   | 2012008745  | A  | 2013年 1月 18日   |
|             |            |    |                | SG   | 182737      | A1 | 2012年 8月 30日   |
|             |            |    |                | AU   | 2011209051  | B2 | 2015年 1月 15日   |
|             |            |    |                | US   | 8653025     | B2 | 2014年 2月 18日   |
|             |            |    |                | WO   | 2011091757  | A1 | 2011年 8月 4日    |
|             |            |    |                | NZ   | 601629      | A  | 2014年 11月 28日  |
|             |            |    |                | RU   | 2012136592  | A  | 2014年 2月 27日   |
|             |            |    |                | RU   | 2535664     | C2 | 2014年 12月 20日  |