

(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



PCT



(10) 国际公布号

WO 2011/063764 A1

(43) 国际公布日
2011 年 6 月 3 日 (03.06.2011)

(51) 国际专利分类号:

C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07C 215/08 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07C 215/40 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2010/079222

(22) 国际申请日: 2010 年 11 月 29 日 (29.11.2010)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

200910246554.9 2009 年 11 月 30 日 (30.11.2009) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏豪森医药集团有限公司 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 吕爱锋 (LU, Aifeng) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。 杨宝海 (YANG, Baohai) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安

街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

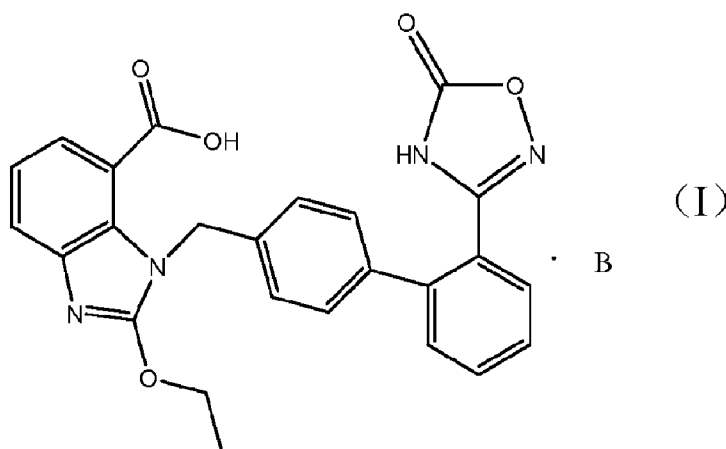
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (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))。

(54) Title: AZILSARTAN ORGANIC AMINE SALTS, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 阿齐沙坦有机胺盐及其制备方法和用途



(57) Abstract: Azilsartan organic amine salts, the preparation method and the use thereof are disclosed. Specifically, azilsartan organic amine salts represented by formula (I), their preparation method, pharmaceutical compositions containing a therapeutically effective amount of said compounds and their use for preparing antihypertensive medicines are disclosed.

(57) 摘要: 本发明涉及阿齐沙坦有机胺盐及其制备方法和用途。具体而言, 本发明涉及式 (I) 所示的阿齐沙坦有机胺盐、其制备方法, 以及含有治疗有效量的该化合物的药物组合物, 及其在制备抗高血压药物中的用途。

WO 2011/063764 A1

阿齐沙坦有机胺盐及其制备方法和用途

5 技术领域

本发明涉及阿齐沙坦有机胺盐及其制备方法，以及含有治疗有效量的该化合物的药物组合物，及其用于制备抗高血压药物中的用途。

背景技术

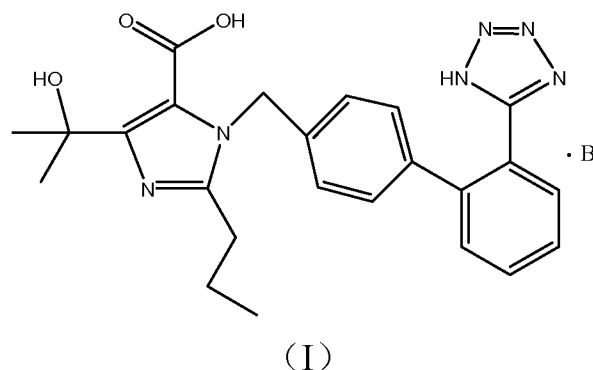
10 阿齐沙坦为选择性血管紧张素 II 1 型受体(AT1)拮抗剂，通过选择性阻断血管紧张素 II 与血管平滑肌 AT1 受体的结合而阻断血管紧张素 II 的收缩血管作用，从而降低血压。

阿齐沙坦分子结构中具有羧基，其体内吸收较差，不利于被制备成药用剂型。为了提高其生物利用度，可以通过化学修饰的方法将其
15 制成活性酯，即阿齐沙坦酯，但其生物利用度亦不理想，另外修饰使得该药物分子结构复杂化，增加了合成难度。

发明内容

本发明通过研究发现，将阿齐沙坦与有机胺成盐能够很好地改善
20 其药物动力学特征，提高其生物利用度，更适合于常规制剂工艺。

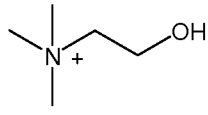
本发明的目的在于提供式 (I) 所示的阿齐沙坦有机胺盐，具有下列结构：



25

其中，B 为有机胺，选自甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、乙醇胺、哌嗪、二苄基乙二胺、葡甲胺、氨基丁三醇、四甲基

季铵、四乙基季铵或胆碱；优选为乙醇胺 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 或胆碱



本发明的另一目的在于提供制备上述化合物的方法，该方法包括在醇类有机溶剂中分别加入阿齐沙坦酸和有机胺 B，室温或者加热下使之成盐。其中所述的醇类溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇。

本发明的另一目的在于提供一种用于治疗高血压的药物组合物，其中含有作为有效成分的治疗有效量的阿齐沙坦有机胺盐和药学上可接受的载体。

进一步，本发明提供阿齐沙坦有机胺盐以及含有它们的药物组合物在制备抗高血压药物中的用途。

在药物组合物的配制过程中，重要的是药物物质是一种可方便操作和处理的形式。不仅从获得商业上可行的制备方法的角度来说，而且从随后制备含该活性化合物的药物制剂的角度来说，这都是很重要的。

此外，在制备药物组合物的过程中，重要的是患者给药后，提供一种可靠的、可再现的和恒定的药物血浆浓度曲线。

活性成分的化学稳定性、固态稳定性和“储存寿命”同样是非常重要的因素。该药物物质以及包含它的组合物应该优选能够有效地储存相当一段时间，而活性成分的物理化学特性(例如它的化学组成、密度、吸湿性和溶解度)没有表现出显著的变化。

此外，提供尽可能化学纯形式的药物同样是非常重要的。

本领域熟练技术人员可以理解，典型地，如果一种药物可以很容易地以稳定形式获得，那么可以提供如下优点：易于处理、易于制备合适的药物制剂以及具有可靠的溶解特征。

活性成分有效量是指有效无毒剂量，优选 0.001~100 mg/kg 总体重的范围，更优选 0.001~50 mg/kg。当治疗需要阿齐沙坦有机胺盐治疗的患者时，优选口服或非肠胃给药包括局部、直肠、经皮、注射或持续输液。人类口服给药剂量优选包括 0.05~3500 mg 活性成分，最优选 0.5~1000 mg 活性成分。使用较低剂量的口服给药形式为优选。然

而，在对患者安全方便时，也可以施用高剂量非肠胃给药。上述剂量涉及优选的以游离酸表示的活性成分的量。

本领域技术人员应当肯定，活性成分个体剂量的最佳给药数量及间隔视治疗疾病的性质及程度，给药剂型、途径及部位，治疗的具体患者而定，并且该最佳方案可通过常用技术确定。本领域技术人员也应当明白，最佳疗程，即既定时间内每天给予活性成分的剂量次数可经本领域技术人员使用常用的确定疗程的试验确定。

本发明的化合物可口服或非肠胃给药，可制成包括片剂、丸剂、粉剂及颗粒剂用于各种给药途径。在这些固体制剂中，活性成分至少与一种惰性稀释剂相混合。按照常规操作，口服制剂也可包括除惰性稀释剂以外的其他物质，如润滑剂、助流剂及抗氧化剂。若制成胶囊、片剂及丸剂，制剂中包括缓冲剂。片剂及丸剂还可制成持续释放剂型。

尽管也可采用乳剂的非水溶液，本发明的非肠胃给药制剂包括无菌水溶液。这些剂型也可包括佐剂，如防腐剂、润湿剂、渗透剂、缓冲剂、乳化剂及分散剂。其灭菌可采用细菌截留滤器(bacteria retaining filter)过滤，向组合物中加入灭菌剂，照射组合物或加热组合物的方法灭菌。

本发明的盐与阿齐沙坦及其酯相比，主要优点如下：

(1) 本发明的盐在常规的溶剂，如水中、甲醇和 0.1%盐酸中的溶解度明显增加，适用于常规制剂。

(2) 本发明的盐具有改善的稳定性的特性。

(3) 本发明的盐具有更好的生物利用度。

(4) 本发明的盐以高收率、高纯度、快速、方便和低成本进行制备，其中乙醇胺盐、胆碱盐在工艺路线中有优势。

具体实施方式

实施例一

阿齐沙坦乙醇胺盐的制备

将阿齐沙坦酸 (1.37 g) 加入到甲醇 (30 ml) 中，室温下加入乙醇胺 (0.183 g)，升温至回流，滤去不溶物，滤液减压浓缩去溶剂，剩余

物加丙酮（20 ml）搅拌 2h，过滤，烘干，得白色固体 1.45 克。

^1H (DMSO- d_6 + D_2O) δ : 1.35 (t, 3H, CH_3), 2.83 (t, 2H, CH_2), 3.55 (t, 2H, CH_2), 4.52 (q, 2H, CH_2), 5.65 (s, 2H, CH_2), 7.03~7.51 (m, 11H)。

5 实施例二

阿齐沙坦胆碱盐的制备

阿齐沙坦（1.37g）和 46%胆碱水溶液（0.79g）于乙醇（20ml）中回流 2h，室温搅一天，减压蒸干，加乙酸乙酯（20ml），搅 2h，过滤得白色固体。

10 ^1H NMR(DMSO- d_6 + D_2O) δ : 1.35 (t, 3H, CH_3), 3.83 (t, 2H, CH_2), 3.55 (t, 2H, CH_2), 3.06 (s, 9H), 4.52 (q, 2H, CH_2), 5.65 (s, 2H, CH_2), 7.05~7.50 (m, 11H)。

15 试验例一 在大鼠体内本发明化合物对于血管紧张素 II 诱发的增压应答的抑制作用

用戊巴比妥(50 mg/kg, i.p.)麻醉雄性 Sprague-Dawley 大鼠(9-11 周龄, CLEA Japan, Inc.), 分离股动脉和静脉并用填充了含肝素的盐水(200 U/mL)的聚乙烯管插管。该导管经皮下插入后颈并固定。恢复期后, 使用该大鼠进行试验。动脉导管与偶联了血压检测放大器的压力传感器
20 (2238, NEC San-ei Instruments) 相连, 压力被记录于记录仪 (RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments) 上。建立血管紧张素 II (AII, 100 ng/kg, i.v.) 诱发的增压应答后, 给予等摩尔剂量的测试化合物。24 小时后给予 AII, 测量血压的增加, 基于其计算相对于给药前血压值的抑制率。所有化合物均悬浮于 0.5% 甲基纤维素中并以 2 mL/kg 的体积
25 口服给药。试验结果以均值士 SEM 表示(表 1)。

表 1

测试化合物	给药后 24 小时
实施例一产物 (0.11mg/kg, p.o. n=4)	57.4±6.7
实施例二产物(0.123mg/kg, p.o. n=6)	54.3±5.1

试验结论: 本发明化合物具有显著长效且强效的药理学作用。

试验例二 在狗体内本发明化合物对于血管紧张素 II 诱发的增压应答的抑制作用

对于本试验，使用雄性比格犬(体重 12.0-14.7 kg, KITAYAMA LABES,CO., LTD.)。它们经戊巴比妥钠(50 mg/kg, i.p.)麻醉，插入气管导管以控制气道。剃光股区和后颈，并进行消毒(聚烯吡酮碘溶液，
5 MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.)。以背卧位固定狗，切开右侧股区。插入镜导管(5F, MILLER INDUSTRIES)且置于股动脉中并在股静脉中放置聚氨酯管。导管和管从皮下经过，并固定在背部。接着缝合切开的区域并肌肉注射青霉素 G 钾(MEIJ SEIKA KAISHA, LTD., 40000 单位)
10 以预防感染。从第二天开始，每天给予青霉素 G 钾(40000 单位)一次，持续 3 天。恢复 3 天后，使用狗进行试验。

在试验过程中，将狗置于小代谢笼内。为了测量，插入股动脉的镜导管与传导单元(MILLER INDUSTRIES)相连，通过 DC 放大器(N4777, NEC San-ei Instruments)和血压监测放大器(N4441, NEC San-ei
15 Instruments)在记录仪(RECTI-HORIZ 8K, NEC San-ei Instruments)上记录全身血压(平均血压)。插入股静脉内的聚氨酯管固定于笼外并用于给予 AII (PEPTIDE INSTITUTE, INC.)。该试验在禁食下进行，在给予测试化合物之前给予 3 或 4 次 AII (100 ng/kg, i.v.)以确定血管加压药应答稳定。相应于等摩尔量化合物 A 的测试化合物悬浮于 0.5%甲基纤维素
20 中并口服给予 2 mL/kg。给药后，在各测量时间点给予 AII 并测量血压的增加，基于其计算相对于给药前血压值的抑制率。试验结果以均值士 SEM 表示(表 2)。

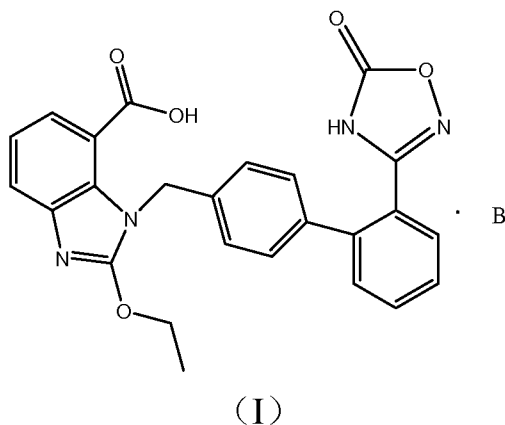
表 2

测试化合物	给药后 10 小时	给药后 24 小时
实施例一产物 (1.10mg/kg,p.o. n=6)	82.7±7.3	61.6±4.8
实施例二产物(1.23 mg/kg,p.o. n=5)	79.3±8.6	59.5±6.3

试验结论：本发明化合物具有显著长效且强效的药理学作用。

权利要求书:

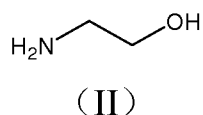
1、式 (I) 所示的阿齐沙坦有机胺盐:



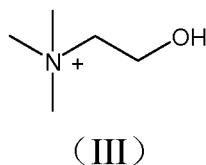
其中, B 为有机胺。

2、根据权利要求 1 所述的阿齐沙坦有机胺盐, 其中 B 选自甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、乙醇胺、哌嗪、二苄基乙二胺、葡甲胺、氨基丁三醇、四甲基季铵、四乙基季铵或胆碱。

3、根据权利要求 1 所述的阿齐沙坦有机胺盐, 其中 B 为式 (II) 所示的乙醇胺。



4、根据权利要求 1 所述的阿齐沙坦有机胺盐, 其中 B 为式 (III) 所示的胆碱。



5、一种制备如权利要求 1-4 任一项所述的阿齐沙坦有机胺盐的方法, 该方法包括在醇类有机溶剂中分别加入阿齐沙坦酸和有机胺 B, 室温或者加热下使之成盐。

6、根据权利要求 5 所述的方法，其中所述的醇类有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇。

7、一种用于治疗高血压的药物组合物，该药物组合物含有作为有效成分的治疗有效量的如权利要求 1-4 任一项所述的阿齐沙坦有机胺盐
5 盐和药学上可接受的载体。

8、如权利要求 1-4 任一项所述的阿齐沙坦有机胺盐，或如权利要求 7 所述的药物组合物在制备抗高血压药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/079222

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: C07D413/-, A61K31/-

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)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, CAPLUS, REGISTRY(STN), substructure search according to formula (I), CAS: 147403-03-0, azilsartan, amine, salt

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP1452176 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 01 Sep. 2004 (01.09.2004), see lines 38-45 on column 1 and lines 14-25 and 40-42 on column 9 of the description	1-8
X	CN101035524 A (TAKEDA PHARM CO LTD) 12 Sep. 2007 (12.09.2007), see paragraphs 4-6 on page 4 of the description	1-8
A	CN1067890 A (TAKEDA PHARM CO LTD) 13 Jan. 1993 (13.01.1993), see paragraph 3 on page 68 of the description, examples 39 and 40	1-8

☐ 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 21 Feb. 2011 (21.02.2011)	Date of mailing of the international search report 10 Mar. 2011 (10.03.2011)
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 SUN Yan Telephone No. (86-10)62086332

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/079222

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
EP1452176 A1	01.09.2004	WO03047573 A1	12.06.2003
		JP2003231636 A	19.08.2003
		AU2002349673 A1	17.06.2003
		US2005032854 A1	10.02.2005
CN101035524 A	12.09.2007	WO2006038722 A1	13.04.2006
		EP1799203 A1	27.06.2007
		NO20071889 A	26.06.2007
		AU2005290394 A1	13.04.2006
		US2007270477 A1	22.11.2007
		KR20070073872 A	10.07.2007
		JP2008515767 T	15.05.2008
		MXPA07003716 A	01.05.2007
		BRPI0516246 A	26.08.2008
		TW200616625 A	01.06.2006
		EP0520423 A2	30.12.1992
		AU1859892 A	07.01.1993
CN1067890 A	13.01.1993	NO922495 A	28.12.1992
		CA2072541 A	28.12.1992
		US5243054 A	07.09.1993
		JP5271228 A	19.10.1993
		ZA9204666 A	23.02.1994
		US5354766 A	11.10.1994
		NZ243304 A	27.01.1995
		TW251288 A	11.07.1995
		SK199592 A3	08.01.1997
		HU71218 A	28.11.1995
		JP9183778 A	15.07.1997
		US5883111 A	16.03.1999
		SG65550 A1	22.06.1999
		IL102183 A	30.11.1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/079222

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/10(2006.01)i

C07C 215/08(2006.01)i

C07C 215/40(2006.01)i

A61K 31/4245(2006.01)i

A61P 9/12(2006.01)i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2010/079222

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: C07D413/-, A61K31/-

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))

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, CAPLUS, REGISTRY(STN), 沙坦, 阿齐沙坦, 胺, 盐, 武田药品, CAS: 147403-03-0, 根据分子式 (I) 结构式检索, azilsartan, amine, salt

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	EP1452176 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 01.9 月 2004 (01.09.2004), 参见说明书第 1 栏第 38-45 行, 第 9 栏 第 14-25 行和第 40-42 行	1-8
X	CN101035524 A (武田药品工业株式会社) 12.9 月 2007 (12.09.2007), 参见说明书第 4 页第 4-6 段	1-8
A	CN1067890 A (武田药品工业株式会社) 13.1 月 1993 (13.01.1993), 参见说明书第 68 页第 3 段, 实施例 39 和 40	1-8



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

21.2 月 2011 (21.02.2011)

国际检索报告邮寄日期

10.3 月 2011 (10.03.2011)

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

孙燕

电话号码: (86-10) **62086332**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/079222

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
EP1452176 A1	01.09.2004	WO03047573 A1	12.06.2003
		JP2003231636 A	19.08.2003
		AU2002349673 A1	17.06.2003
CN101035524 A	12.09.2007	US2005032854 A1	10.02.2005
		WO2006038722 A1	13.04.2006
		EP1799203 A1	27.06.2007
		NO20071889 A	26.06.2007
		AU2005290394 A1	13.04.2006
		US2007270477 A1	22.11.2007
		KR20070073872 A	10.07.2007
		JP2008515767 T	15.05.2008
		MXPA07003716 A	01.05.2007
		BRPI0516246 A	26.08.2008
CN1067890 A	13.01.1993	TW200616625 A	01.06.2006
		EP0520423 A2	30.12.1992
		AU1859892 A	07.01.1993
		NO922495 A	28.12.1992
		CA2072541 A	28.12.1992
		US5243054 A	07.09.1993
		JP5271228 A	19.10.1993
		ZA9204666 A	23.02.1994
		US5354766 A	11.10.1994
		NZ243304 A	27.01.1995
		TW251288 A	11.07.1995
		SK199592 A3	08.01.1997
		HU71218 A	28.11.1995
		JP9183778 A	15.07.1997
		US5883111 A	16.03.1999
		SG65550 A1	22.06.1999
		IL102183 A	30.11.1999

主题的分类

C07D 413/10(2006.01)i

C07C 215/08(2006.01)i

C07C 215/40(2006.01)i

A61K 31/4245(2006.01)i

A61P 9/12(2006.01)i