

(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
2014 年 1 月 9 日 (09.01.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/005363 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/48 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/079589

(22) 国际申请日: 2012 年 8 月 2 日 (02.08.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201210224673.6 2012 年 7 月 2 日 (02.07.2012) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **西安力邦制药有限公司 (XI'AN LIBANG PHARMACEUTICAL CO., LTD)** [CN/CN]; 中国陕西省西安市高新二路 18 号, Shaanxi 710075 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **王汝涛 (WANG, Rutao)** [CN/CN]; 中国陕西省西安市高新二路 18 号, Shaanxi 710075 (CN)。 **安龙 (AN, Long)** [CN/CN]; 中国陕西省西安市高新二路 18 号, Shaanxi 710075 (CN)。 **胡慧静 (HU, Huijing)** [CN/CN]; 中国陕西省西安市高新二路 18 号, Shaanxi 710075 (CN)。 **郭树攀 (GUO, Shupan)** [CN/CN]; 中国陕西省西安市高新二路 18 号, Shaanxi 710075 (CN)。 **陈涛 (CHEN, Tao)** [CA/CN]; 中国陕西省西安市高新二路 18 号, Shaanxi 710075 (CN)。 **王惟娇 (WANG, Weijiao)** [CN/CN];

中国陕西省西安市高新二路 18 号, Shaanxi 710075 (CN)。

(74) 代理人: **北京华科联合专利事务所 (BEIJING HUAKE UNION PATENT OFFICE)**; 中国北京市西直门外南路 5 号华审宾馆 2303 室, Beijing 100044 (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, 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, 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: 2,2',6,6'-TETRAISOPROPYL-4,4'-BIPHENOL SOFT CAPSULE AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 发明名称: 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚软胶囊制剂及其制备方法

(57) Abstract: Disclosed is a 2,2',6,6'-tetraisopropyl-4,4'-biphenol soft capsule preparation, which is formed by a capsule cover and capsule internal contents. The capsule internal contents contain 2,2',6,6'-tetraisopropyl-4,4'-biphenol, solvent, antioxidant, and other ingredients.

(57) 摘要: 一种 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚软胶囊制剂, 由囊壳和囊内物组成, 囊内物中包含 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚、溶媒及抗氧化剂等成分。



WO 2014/005363 A1

2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚软胶囊制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚的新型制剂，具体涉及其软胶囊制剂，属于药物制剂领域。

背景技术

在目前的市场上，2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚（以下简称：二联苯酚）是本公司新开发的一种能够对抗癫痫发作的化合物（参见 ZL 201010160034.9，发明名称：二联苯酚及其衍生物在治疗癫痫药物中的应用），其能够治疗全身性强直痉挛发作（大发作）、失神发作（小发作）、单纯部分性发作、复杂部分性发作（精神运动性发作）和植物神经性发作（间性发作）等多种癫痫症状。

实验研究表明，二联苯酚对 GABA 受体具有很强的亲和力，并且具有 GABA 激动作用，还能拮抗 NMDA 受体，调节 Ca^{2+} 通道的 Ca^{2+} 内流，还对海人藻酸（kainic acid）引起的兴奋性毒性具有保护作用。

由于二联苯酚为脂溶性极强的化合物，难溶于水，且易被氧化，发明人曾研究使用环糊精、tween80、VC、DMSO 等表面活性剂助溶或增溶，均很难达到理想效果，从而影响其发挥药效，限制其临床应用。

为了更好地发挥二联苯酚的治疗作用，选择适合其的特定制剂是目前研究的重点，也是当前医药临床的迫切需要。

发明内容

本发明人通过长期创造性地研究，意外地发现，采用 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚（全文均简称：二联苯酚）制成软胶囊，不仅克服了其药物水溶性差的缺点，而且口服方便，生物利用度好。

本发明的目的之一是提供一种二联苯酚软胶囊制剂，不仅能提高药物的稳定性、生物利用度和抗癫痫效果，且更有利于药物的储存和运输。

虽然软胶囊制剂早已成为解决药物水溶性差药物的常规手段之一，但

是,如何针对二联苯酚的特殊理化性质设计合理制剂配方,以制备出安全、稳定、有效的二联苯酚软胶囊制剂却是本发明需要解决的问题,这是本发明创造性劳动所得,并非显而易见的。

一般而言,软胶囊制剂的是由囊壳和囊内物通过软胶囊机制备而成,药物的稳定性和药效的提高不但与囊内物的组成有关,也与囊壳的材质相关。

根据本发明的活性成分二联苯酚中酚羟基易氧化的性质,申请人通过研究意外发现,维生素E及其衍生物特别适于二联苯酚的抗氧化,一方面其不仅很好地提高制剂的稳定性,另一方面,加入此类抗氧化剂还出人意料地提高了该制剂的药效。

特别地,加入基于囊内物重量计,5~10%的抗氧化剂,更能保证药物在制剂中的稳定性。

作为本发明优选的实施方案之一,本发明提供一种二联苯酚软胶囊,其特征在于:所述软胶囊的囊内物,基于囊内物计,包含1%~30%的二联苯酚和1~20%的抗氧化剂。

所述的抗氧化剂选自维生素E及其衍生物,优选为生育酚、醋酸生育酚、三烯生育酚和三烯生育酚的一种或几种;特别优选醋酸生育酚。

本发明的目的是提供一种制备简单,服用方便安全的二联苯酚软胶囊,本发明优选的分散剂不仅能很好的溶解二联苯酚,同时能提高二联苯酚的稳定性。

作为本发明优选的实施方案之一,本发明提供一种二联苯酚软胶囊,其特征在于:所述软胶囊的囊内物包含二联苯酚、分散剂、抗氧化剂,基于囊内物重量计为:

二联苯酚 1%~30%

分散剂 60%~90%

抗氧化剂 1%~20%。

所述的分散剂优选为植物油、中链油或结构油(本发明所述的结构油指的是由中链脂肪酸和长链脂肪酸早高温和催化剂下共同水解再酯化,在同一甘油分子骨架上随机结构重组而成)中的一种或几种。

所述的植物油优选为紫苏油、棉子油、橄榄油、大豆油、花生油、红花油和玉米油中的一种或几种的组合。

为了进一步稳定本发明的软胶囊,也可以加入防腐剂。所述防腐剂选

自山梨酸、山梨酸甲酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯中的一种或几种。

作为本发明优选的实施方案之一，本发明提供一种二联苯酚软胶囊，其特征在于：所述软胶囊的囊内物包含二联苯酚、分散剂、抗氧化剂和防腐剂，基于囊内物重量计为：

二联苯酚 1%~30%

分散剂 60%~90%

抗氧化剂 1%~20%

防腐剂 0~0.3%。

作为本发明优选的实施方案之一，防腐剂不仅可以加入囊内物中，也可以加入囊壳中，均能很好地实现提高软胶囊稳定性的作用。

本发明的另一个目的，是提供一种适于二联苯酚中软胶囊的囊壳，所述囊壳可选自本领域的常规囊壳材料即可。

作为本发明的优选实施方案之一，本发明所述的囊壳由胶料、增塑剂和溶剂组成，其中胶料选自阿拉伯胶、角叉菜胶、明胶，优选明胶；增塑剂选自甘油、木糖醇、山梨醇、山梨酸甲酯中的一种或几种；溶剂选择水；且各组分重量比例优选为：胶料：增塑剂：水为 1: 0.3~0.6: 1。

作为本发明的优选实施方案之一，本发明所述的囊壳由胶料、增塑剂、防腐剂和溶剂组成，且各组分重量比例优选为：胶料：增塑剂：防腐剂：水为 1: 0.3~0.6: 0.005~0.05: 1。

本发明的目的之一是提供了一种制备二联苯酚软胶囊制剂的方法，包括以下步骤：

(1) 囊壳的制备：取胶料和水适量，混合均匀；另取增塑剂与适量水混合均匀，加热至熔融后，加入配制好的胶料溶液，搅拌下加热至熔融状态，混合均匀并抽真空后，保温备用；

(2) 囊内物的制备：取二联苯酚与分散剂、抗氧化剂混合，加入防腐剂，氮气保护下加热至约 55~80℃，搅拌均匀至溶解，保温备用；

(3) 软胶囊制剂的制备：将上述制的囊内物及囊壳物料经软胶囊机制得软胶囊，干燥后，即得。

本发明的目的之一是提供了一种制备二联苯酚软胶囊制剂的方法，包括以下步骤：

(1) 囊壳的制备：取胶料和水适量，混合均匀；另取增塑剂与适量

水混合均匀，加热至熔融后，加入配制好的胶料溶液，搅拌下加入防腐剂，加热至熔融状态，混合均匀并抽真空后，保温备用。

(2) 囊内物的制备：取二联苯酚与分散剂、抗氧化剂混合，氮气保护下加热至约 55~80℃，搅拌均匀至溶解，保温备用。

(3) 软胶囊制剂的制备：将上述制的囊内物及囊壳物料经软胶囊机制得软胶囊，干燥后，即得。

其中，(2) 中的保温温度优选为约 60~75℃。

本发明中的植物油分散剂能够很好地溶解二联苯酚，由于药物完全溶解于可被消化的油类中，从而获得安全性极高的制剂。归因于其生物相容性，能很快被消化成为游离脂肪酸，从而提高生物利用度高，具有很好地抗癫痫效果。

本发明软胶囊的囊内物中加入的维生素 E 及其衍生物，不仅从结构上能很好地提高二联苯酚的稳定性。更为重要地，通过加入植物油之后，其与抗氧化剂维生素 E 等组合在一起成为复合溶媒溶解二联苯酚，得到一种分子态二联苯酚的稳定型液体。

本发明的目的之一，提供了一种二联苯酚软胶囊治疗和对抗各种不同类型的癫痫症状的用途。所制备制剂用于口服，可用于治疗全身性强直痉挛发作（大发作）、失神发作（小发作）、单纯部分性发作、复杂部分性发作（精神运动性发作）和植物神经性发作（间性发作）等多种癫痫症状。本发明制备的软胶囊制剂制备工艺简单易行，所得软胶囊制剂稳定性好、服用方便、符合临床用药安全性的要求。

具体实施方式

以下实施例是对本发明的进一步说明，但绝不是对本发明范围的限制。下面参照实施例进一步详细阐述本发明，但是本领域技术人员应当理解，本发明并不限于这些实施例以及使用的制备方法。而且，本领域技术人员根据本发明的描述可以对本发明进行等同替换、组合、改良或修饰，但这些都将包括在本发明的范围内。

第一部分 不同二联苯酚浓度制备的软胶囊制剂

实施例1 20%二联苯酚软胶囊制剂:

二联苯酚	100 g
大豆油	350 g
醋酸生育酚	50 g
对羟基苯甲酸甲酯	1 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺:

1. 囊内物的制备: 取二联苯酚 100g 与 350g 大豆油、50g 醋酸生育酚混合, 添加 1g 对羟基苯甲酸甲酯, 氮气保护下加热至 70℃, 搅拌至溶解, 保温备用。

2. 囊壳的制备: 取明胶 100g, 水适量, 混合均匀; 另取甘油 40g 与水混合均匀, 加入配制好的胶料溶液, 搅拌下加热至熔融状态, 混合均匀并抽真空后, 保温备用。

3. 软胶囊的制备: 将上述制的囊内物及胶囊壳物料经软胶囊机制得软胶囊, 经干燥后, 即得。

实施例2 10%二联苯酚软胶囊制剂:

二联苯酚	50 g
玉米油	400 g
三烯生育酚	50 g
对羟基苯甲酸乙酯	1 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺:

1. 囊内物的制备: 取 50g 二联苯酚与 400g 玉米油、50g 三烯生育酚混合, 氮气保护下加热至 70℃, 搅拌至溶解, 保温备用。

2. 囊壳的制备: 取明胶 100g, 水适量, 混合均匀; 另取甘油 40g 与水混合均匀, 加入配制好的胶料溶液, 搅拌下加入 1g 对羟基苯甲酸甲酯, 并加热至熔融状态, 混合均匀并抽真空后, 保温备用。

3. 软胶囊的制备: 将上述制的囊内物及胶囊壳物料经软胶囊机制得软胶囊, 经干燥后, 即得。

。

实施例3 30%二联苯酚软胶囊制剂:

二联苯酚	150 g
大豆油	300 g
醋酸生育酚	50 g
对羟基苯甲酸丙酯	1.5 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 1。

实施例 4 5%二联苯酚软胶囊制剂:

二联苯酚	25 g
玉米油	450 g
生育酚	25 g
对羟基苯甲酸甲酯	0.5 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 2。

第二部分 不同含量分散剂制备的软胶囊制剂

实施例 5 含 60%大豆油二联苯酚软胶囊制剂:

二联苯酚	60 g
大豆油	180 g
生育酚	60 g
对羟基苯甲酸甲酯	0.5 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 1。

实施例 6 含 70%红花油二联苯酚软胶囊制剂:

二联苯酚	100 g
红花油	350 g
醋酸生育酚	50 g
对羟基苯甲酸乙酯	0.5 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 2。

实施例 7 含 80%玉米油二联苯酚软胶囊制剂:

二联苯酚	75 g
------	------

玉米油	400 g
醋酸生育酚	25 g
对羟基苯甲酸丙酯	1 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 1。

实施例 8 含 90%紫苏油二联苯酚软胶囊制剂:

二联苯酚	30 g
紫苏油	450 g
三烯生育酚	20 g
对羟基苯甲酸甲酯	0.5 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 2。

第三部分 不同含量抗氧化剂制备的软胶囊制剂

实施例 9 5%维生素 E 软胶囊制剂:

二联苯酚	50 g
大豆油	425 g
醋酸生育酚	25 g
对羟基苯甲酸乙酯	1 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 1。

实施例 10 10%维生素 E 软胶囊制剂:

二联苯酚	100 g
大豆油	350 g
生育酚	50 g
对羟基苯甲酸甲酯	1 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 2。

实施例 11 20%维生素 E 软胶囊制剂:

二联苯酚	100 g
玉米油	300 g

三烯生育酚	100 g
对羟基苯甲酸乙酯	0.5g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 1。

第四部分 不同含量防腐剂制备的软胶囊制剂

实施例 12 含 0.3%防腐剂的软胶囊制剂

二联苯酚	100 g
玉米油	350 g
醋酸生育酚	50 g
对羟基苯甲酸甲酯	1.5g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 1。

实施例 13 含 0.1%防腐剂的软胶囊制剂

二联苯酚	50 g
玉米油	400 g
三烯生育酚	50 g
对羟基苯甲酸乙酯	0.5 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 2。

实施例 14 不含防腐剂的软胶囊制剂

二联苯酚	50 g
玉米油	400 g
生育酚	50 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 1。

实施例 15 1%二联苯酚软胶囊制剂:

二联苯酚	5 g
玉米油	450 g
生育酚	25 g

对羟基苯甲酸甲酯	0.5 g
----------	-------

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 2。

实施例 16 1%维生素 E 软胶囊制剂:

二联苯酚	50 g
大豆油	425 g
生育酚	5 g
对羟基苯甲酸乙酯	1 g

共制成 1000 粒软胶囊

制备工艺同实施例 1。

试验例 1 二联苯酚在中链油、结构油和植物油中的溶解度:

按照溶解度测定法分别测定二联苯酚在中链油、结构油和植物油中的溶解度, 结果如下:

油类	二联苯酚在油内溶解度 (mg/g)
紫苏油	440
棉子油	420
橄榄油	370
大豆油	480
花生油	420
红花油	410
玉米油	390
中链油	340
结构油	330

二联苯酚在所有以上油中溶解度均大于 300mg 二联苯酚/g 油, 其中在大豆油中溶解度最好, 为 480mg 二联苯酚/g 大豆油。

试验例 2 抗氧化剂作用试验:

由于二联苯酚含有酚羟基,易发生氧化破坏。处方中应该加入抗氧化剂,分别考察大豆油中加入 5%醋酸生育酚抗氧化的效果。配制 100mg/g 二联苯酚油溶液,80℃加速破坏 3 天,结果如下:

	稳定测试条件	二联苯酚含量(为标示量的%)
二联苯酚软胶囊	未受热破坏 0 时	99.56
二联苯酚软胶囊(不含醋酸生育酚)	80℃破坏 72h	71.04
二联苯酚软胶囊(含 5%醋酸生育酚)	80℃破坏 72h	98.34

结果表明,加 5%抗氧化剂的二联苯酚软胶囊经过稳定测试后几乎无含量下降,未加抗氧化剂的二联苯酚软胶囊含量约下降 30%。

试验例 3 抗氧化剂浓度的筛选:

我们对维生素 E(醋酸生育酚)在本发明制剂中抗氧化的作用进行深入研究,分别考察醋酸生育酚浓度为 0%、1%、5%、10%、20%和 30%时,80℃破坏 3 天,HPLC 测定(样品溶液为每 1g 大豆油溶解 100mg 二联苯酚)。结果如下:

	醋酸生育酚浓度	二联苯酚含量(为标示量的%)
二联苯酚软胶囊	0%	70.39%
二联苯酚软胶囊	1%	75.12%
二联苯酚软胶囊	2%	81.3%
二联苯酚软胶囊	5%	98.23%
二联苯酚软胶囊	10%	99.31%
二联苯酚软胶囊	20%	99.54%
二联苯酚软胶囊	30%	99.52%

结果显示,维生素 E 含量 5%以上时其抗氧化效果更明显,20%以上时药物含量无变化,考虑到维生素 E 作为抗氧化剂用量不宜过大,因此建议选择 5%~10%浓度。其中维生素 E 的浓度时按照(维生素 E/大豆油)×100%计算。

试验例 4 苯酚软胶囊制剂稳定性试验:

1. 影响因素试验

将二联苯酚软胶囊分别在高温（40℃）、高温（60℃）、高湿（相对湿度90%±5%）、强光（4500lx±500 lx）条件下放置10天，于第5天和第10天取样测定。结果见下表：

考察条件	时间（天）	囊内物性状	崩解时限（分）	含量（为标示量的%）
高温 40℃	0	黄色油状液体	7.7	99.97
	5	黄色油状液体	8.6	99.65
	10	黄色油状液体	8.8	99.46
高温 60℃	0	黄色油状液体	8.7	99.87
	5	黄色油状液体	7.9	99.65
	10	黄色油状液体	8.4	99.13
高湿 90%±5%	0	黄色油状液体	8.9	99.96
	5	黄色油状液体	6.8	99.78
	10	黄色油状液体	7.6	99.67
强光照射	0	黄色油状液体	8.6	99.89
	5	黄色油状液体	9.1	99.91
	10	黄色油状液体	8.3	99.83

以上结果看出二联苯酚软胶囊在性状、崩解时限和含量均和0天对照基本一致，说明二联苯酚软胶囊在高温、高湿和强光条件下质量稳定。

2. 加速实验

选取实施例1、3、5、9、11、14所制备样品在温度40℃±2℃、相对湿度75%±5%下放置6个月进行加速实验，结果如下表：

样品	时间（月）	囊内物性状	崩解时限（分）	含量（为标示量的%）
实施例1	0	黄色油状液体	7.7	99.97
	1	黄色油状液体	8.6	99.65
	2	黄色油状液体	8.8	99.76
	3	黄色油状液体	8.4	99.54
	6	黄色油状液体	9.3	99.12
实施例3	0	黄色油状液体	8.7	99.87

	1	黄色油状液体	7.9	99.85
	2	黄色油状液体	8.4	99.73
	3	黄色油状液体	7.9	99.12
	6	黄色油状液体	8.9	98.77
实施例 5	0	黄色油状液体	8.9	99.96
	1	黄色油状液体	6.8	99.78
	2	黄色油状液体	7.6	99.67
	3	黄色油状液体	7.9	99.32
	6	黄色油状液体	8.6	99.07
实施例 9	0	黄色油状液体	8.6	99.89
	1	黄色油状液体	9.1	99.91
	2	黄色油状液体	8.3	99.83
	3	黄色油状液体	8.8	99.41
	6	黄色油状液体	7.9	99.43
实施例 11	0	黄色油状液体	7.6	99.96
	1	黄色油状液体	8.5	99.88
	2	黄色油状液体	8.7	99.83
	3	黄色油状液体	8.8	99.65
	6	黄色油状液体	8.5	99.44
实施例 14	0	黄色油状液体	8.5	99.88
	1	黄色油状液体	9.2	99.87
	2	黄色油状液体	8.2	99.68
	3	黄色油状液体	8.4	99.32
	6	黄色油状液体	7.3	99.22

以上结果看出二联苯酚软胶囊在性状、崩解时限和含量均和 0 月对照基本一致,说明二联苯酚软胶囊质量稳定。

3. 长期试验

将实施例 1、3、5、9、11、14 制备样品在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 60% $\pm 10\%$ 下放置 12 个月进行长期试验,结果如下表:

样品	时间 (月)	囊内物性状	崩解时限 (分)	含量 (为标示量的%)
----	--------	-------	-------------	-------------

实施例 1	0	黄色油状液体	7.7	99.97
	3	黄色油状液体	8.6	99.65
	6	黄色油状液体	8.6	99.43
	9	黄色油状液体	9.3	99.17
	12	黄色油状液体	9.1	98.65
实施例 3	0	黄色油状液体	8.7	99.87
	3	黄色油状液体	8.4	99.73
	6	黄色油状液体	7.6	99.23
	9	黄色油状液体	8.6	99.01
	12	黄色油状液体	9.3	98.86
实施例 5	0	黄色油状液体	8.9	99.96
	3	黄色油状液体	7.6	99.67
	6	黄色油状液体	7.9	99.45
	9	黄色油状液体	8.4	99.27
	12	黄色油状液体	8.5	99.18
实施例 9	0	黄色油状液体	8.6	99.89
	3	黄色油状液体	8.3	99.83
	6	黄色油状液体	8.6	99.76
	9	黄色油状液体	7.9	99.21
	12	黄色油状液体	9.2	98.67
实施例 11	0	黄色油状液体	7.9	99.97
	3	黄色油状液体	8.6	99.78
	6	黄色油状液体	8.6	99.56
	9	黄色油状液体	8.3	99.38
	12	黄色油状液体	9.3	98.90
实施例 14	0	黄色油状液体	8.2	99.87
	3	黄色油状液体	8.4	99.76
	6	黄色油状液体	9.3	99.62
	9	黄色油状液体	8.8	99.39
	12	黄色油状液体	9.5	98.66

以上结果看出二联苯酚软胶囊在性状、崩解时限和含量均和 0 月对照基本一致，说明二联苯酚软胶囊质量稳定。

试验例 5 药效学实验:

实验分为模型组、对照组 (CMC-Na-二联苯酚组)、给药组 1、给药组 2 和给药组 3 (给药组均选自实施例 1 制备软胶囊) 共五组, 每组各 20 只昆明小鼠。

1. 不同浓度二联苯酚软胶囊制剂对抗戊四唑 (PTZ) 致痫小鼠的药效学实验

实验分为 5 组, 给药方式、给药种类和给药剂量如下表, 给药 2 小时后 PTZ (75mg/kg) 腹腔注射造模, 结果如下表:

分组	给药方式	给药种类	给药剂量 (mg/kg)	发作级别						有效率 (≤ III)
				0	I	II	III	IV	V	
模型组 (n=20)	灌胃	空白软胶囊 内容液	等体积	0	0	0	0	18	2	0
对照组 (n=20)	灌胃	CMC-Na-二联 苯酚	200	0	0	2	3	15	0	25%
给药组 1 (n=20)	灌胃	二联苯酚软 胶囊内容液	200	20	0	0	0	0	0	100%
给药组 2 (n=20)	灌胃	二联苯酚软 胶囊内容液	100	17	3	0	0	0	0	100%
给药组 3 (n=20)	灌胃	二联苯酚软 胶囊内容液	50	14	3	3	0	0	0	100%

发作级别评价参照 Racine 标准对癫痫模型动物进行评价 (0 级 无反应 I 级 节律性

嘴或面部抽动 II级 点头或者甩尾 III级 单肢抽动 IV级 多肢抽动或强直 V级 全面性强直-阵挛发作)

2. 不同浓度二联苯酚软胶囊制剂对抗荷包牡丹碱致痫小鼠的药效学实验

实验分为 5 组，给药方式、给药种类和给药剂量如下表，给药 2 小时后 Bic (2.7mg/kg) 皮下注射造模，结果如下表：

分组	给药方式	给药种类	给药剂量 (mg/kg)	发作级别						有效率 (≤ IV)
				0	I	II	III	IV	V	
模型组 (n=20)	灌胃	空白软胶囊 内容液	等体积	0	0	0	0	0	20	0
对照组 (n=20)	灌胃	CMCNa-二联 苯酚	200	0	0	2	4	2	14	30%
给药组 1 (n=20)	灌胃	二联苯酚软 胶囊内容液	200	20	0	0	0	0	0	100%
给药组 2 (n=20)	灌胃	二联苯酚软 胶囊内容液	100	15	3	2	0	0	0	100%
给药组 3 (n=20)	灌胃	二联苯酚软 胶囊内容液	50	12	3	3	2	0	0	100%

荷包牡丹碱(Bic)模型评价标准：该模型造模死亡率为 100%，故给药后不死亡即为有效。

3. 不同浓度二联苯酚软胶囊制剂对抗 3-巯基丙酸致痫小鼠的药效学实验

实验分为 5 组，给药方式、给药种类和给药剂量如下表，给药 2 小时后 3-MP (60mg/kg) 皮下注射造模，结果如下表：

分组	给药方式	给药种类	给药剂量 (mg/kg)	发作级别				有效率 (< III)
				0	I	II	III	
模型组 (n=20)	灌胃	空白软胶囊内容液	等体积	0	0	0	20	0%
对照组 (n=20)	灌胃	CMCNa-二联苯酚	200	1	1	3	15	25%
给药组 1 (n=20)	灌胃	二联苯酚软胶囊内容液	200	20	0	0	0	100%
给药组 2 (n=20)	灌胃	二联苯酚软胶囊内容液	100	20	0	0	0	100%
给药组 3 (n=20)	灌胃	二联苯酚软胶囊内容液	50	18	1	1	0	100%

3-巯基丙酸 (3-MP) 模型评价标准：I 潜伏期 II 阵挛性惊厥发作（前肢阵挛） III 强直性惊厥发作（后肢强直）

4. 不同浓度二联苯酚软胶囊制剂对抗电击致痫小鼠的药效学实验

实验分为 5 组，给药方式、给药种类和给药剂量如下表，给药 2 小时后 MES 造模，结果如下表：

分组	给药方式	给药种类	给药剂量 (mg/kg)	发作级别		对抗有效率
				未发作	发作	
模型组 (n=20)	灌胃	空白软胶囊内容液	等体积	0	20	0%
对照组 (n=20)	灌胃	CMCNa-二联苯酚	200	3	17	15%
给药组 1 (n=20)	灌胃	二联苯酚软胶囊内容液	200	17	3	85%
给药组 2 (n=20)	灌胃	二联苯酚软胶囊内容液	100	14	6	70%
给药组 3 (n=20)	灌胃	二联苯酚软胶囊内容液	50	12	8	60%

电击发作 (MES) 模型评价标准：以动物是否出现四肢强直作为评价标准。

5. 不同浓度二联苯酚软胶囊制剂对抗青霉素致痫小鼠的药效学实验

实验分为 5 组，给药方式、给药种类和给药剂量如下表，给药 2 小时后青霉素 (600 万 U/kg) 腹腔注射造模，结果如下表：

分组	给药方式	给药种类	给药剂量 (mg/kg)	发作级别						有效率 (≤ III)
				0	I	II	III	IV	V	
模型组 (n=20)	灌胃	空白软胶囊 内容液	等体积	0	0	0	0	16	4	0
对照组 (n=20)	灌胃	CMCNa-二联 苯酚	200	0	0	2	2	16	0	20%
给药组 1 (n=20)	灌胃	二联苯酚软 胶囊内容液	200	18	1	1	0	0	0	100%
给药组 2 (n=20)	灌胃	二联苯酚软 胶囊内容液	100	15	2	2	1	0	0	100%
给药组 3 (n=20)	灌胃	二联苯酚软 胶囊内容液	50	12	3	1	2	2	0	90%

青霉素发作级别评价参照 Racine 标准对癫痫模型动物进行评价 (0 级 无反应 I 级 节律性嘴或面部抽动 II 级 点头或者甩尾 III 级 单肢抽动 IV 级 多肢抽动或强直 V 级 全面性强直-阵挛发作)

实验结果表明，二联苯酚软胶囊制剂较 CMC-Na-二联苯酚的药效有了数倍的提高。说明将二联苯酚用本发明处方油类溶解后，药物的吸收得到改善，疗效显著提高。

对比例 1-8

组份	对比例 1	对比例 2	对比例 3	对比例 4	对比例 5	对比例 5	对比例 7	对比例 8
二联苯酚	100	100	100	100	100	100	100	100

肌醇	50				50			
苹果酸		50				50		
丁基羟基茴香醚			50				50	
没食子酸丙酯				50				50
大豆油	350							350
玉米油		350			350			
红花油			350				350	
紫苏油				350		350		

其中对比例 1-4 制备工艺同实施例 1；对比例 5-8 制备工艺同实施例 2。

稳定性试验比较

选取实施例 1、2、5、6、9、10、12、13 和对比例 1-8 所制备样品在温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 下放置 6 个月进行加速实验，结果如下表：

样品	时间（月）	囊内物性状	崩解时限（分）	含量（为标示量的%）
实施例 1	0	黄色油状液体	7.8	99.87
	1	黄色油状液体	7.6	99.75
	2	黄色油状液体	8.3	99.67
	3	黄色油状液体	8.1	99.45
	6	黄色油状液体	8.3	99.13
实施例 2	0	黄色油状液体	7.7	99.97

	1	黄色油状液体	8.1	99.91
	2	黄色油状液体	8.5	99.82
	3	黄色油状液体	8.4	99.55
	6	黄色油状液体	9.1	98.37
实施例 5	0	黄色油状液体	8.5	99.88
	1	黄色油状液体	7.1	99.74
	2	黄色油状液体	7.3	99.61
	3	黄色油状液体	7.7	99.55
	6	黄色油状液体	8.2	99.17
实施例 6	0	黄色油状液体	8.3	99.94
	1	黄色油状液体	9.3	99.88
	2	黄色油状液体	7.5	99.73
	3	黄色油状液体	8.2	99.34
	6	黄色油状液体	7.5	99.32
实施例 9	0	黄色油状液体	8.2	99.83
	1	黄色油状液体	8.4	99.82
	2	黄色油状液体	8.9	99.69
	3	黄色油状液体	8.7	99.66
	6	黄色油状液体	8.4	99.23
实施例 10	0	黄色油状液体	7.8	99.97
	1	黄色油状液体	8.2	99.82
	2	黄色油状液体	8.3	99.76
	3	黄色油状液体	9.2	99.69
	6	黄色油状液体	8.9	99.42
实施例 12	0	黄色油状液体	8.6	99.83
	1	黄色油状液体	8.4	99.81
	2	黄色油状液体	8.9	99.64
	3	黄色油状液体	8.4	99.45
	6	黄色油状液体	9.3	99.12
实施例 13	0	黄色油状液体	8.3	99.85
	1	黄色油状液体	7.8	99.78
	2	黄色油状液体	8.4	99.56

	3	黄色油状液体	8.8	99.47
	6	黄色油状液体	9.1	99.04
对比例 1	0	黄色油状液体	8.3	99.98
	1	黄色油状液体	7.7	99.75
	2	黄色油状液体	8.5	99.32
	3	黄色油状液体	8.3	98.92
	6	黄色油状液体	8.6	97.01
对比例 2	0	黄色油状液体	8.7	99.86
	1	黄色油状液体	8.4	99.54
	2	黄色油状液体	7.6	99.13
	3	黄色油状液体	8.6	98.42
	6	黄色油状液体	7.8	96.26
对比例 3	0	黄色油状液体	7.6	99.93
	1	黄色油状液体	8.8	99.44
	2	黄色油状液体	8.3	99.25
	3	黄色油状液体	8.9	98.76
	6	黄色油状液体	8.4	98.18
对比例 4	0	黄色油状液体	7.8	99.79
	1	黄色油状液体	8.4	98.88
	2	黄色油状液体	8.9	98.64
	3	黄色油状液体	9.3	97.37
	6	黄色油状液体	8.7	95.96
对比例 5	0	黄色油状液体	8.3	99.76
	1	黄色油状液体	7.7	99.17
	2	黄色油状液体	8.6	98.45
	3	黄色油状液体	8.5	98.12
	6	黄色油状液体	8.3	97.09
对比例 6	0	黄色油状液体	7.6	99.88
	1	黄色油状液体	8.7	99.87
	2	黄色油状液体	8.1	99.68
	3	黄色油状液体	8.0	99.32
	6	黄色油状液体	8.2	99.22

对比例 7	0	黄色油状液体	8.1	99.89
	1	黄色油状液体	8.7	99.65
	2	黄色油状液体	8.9	99.11
	3	黄色油状液体	9.1	98.56
	6	黄色油状液体	9.2	98.02
对比例 8	0	黄色油状液体	8.1	99.78
	1	黄色油状液体	8.2	99.18
	2	黄色油状液体	7.5	98.26
	3	黄色油状液体	8.6	97.23
	6	黄色油状液体	9.3	96.66

以上结果显示实施例二联苯酚软胶囊在性状和崩解时限与对比例基本一致,但含量稳定性明显优于对比例,说明本发明所采用的处方和工艺使二联苯酚软胶囊质量更加稳定。

药效学试验比较

选取实施例 1、2、5、6、9、10、12、13 和对比例 1-8 所制备样品试验对 PTZ 诱导癫痫小鼠模型的药效。实验分为 17 组,给药方式、给药种类和给药剂量如下表,给药 2 小时后 PTZ (75mg/kg) 腹腔注射造模,结果如下表:

分组	给药方式	给药种类	给药剂量 (mg/kg)	发作级别						有效率 (≤ III)
				0	I	II	III	IV	V	
模型组 (n=20)	灌胃	空白软胶囊内容液	等体积	0	0	0	0	17	3	0
实施例 1 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	19	0	1	0	0	0	100%

实施例 2 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	18	1	1	0	0	0	100%
实施例 5 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	17	3	0	0	0	0	100%
实施例 6 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	18	0	2	0	0	0	100%
实施例 9 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	17	1	1	1	0	0	100%
实施例 10 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	18	2	0	0	0	0	100%
实施例 12 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	16	1	2	1	0	0	100%
实施例 13 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	17	1	2	0	0	0	100%
对比例 1 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	12	2	1	3	2	0	90%

对比例 2 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	13	1	2	1	3	0	85%
对比例 3 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	14	2	2	1	1	0	95%
对比例 4 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	11	1	3	2	3	0	85%
对比例 5 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	11	2	3	1	3	0	85%
对比例 6 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	10	3	1	2	4	0	80%
对比例 7 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	15	1	2	1	1	0	95%
对比例 8 (n=20)	灌胃	二联苯酚 软胶囊内 容液	200	12	2	1	2	3	0	85%

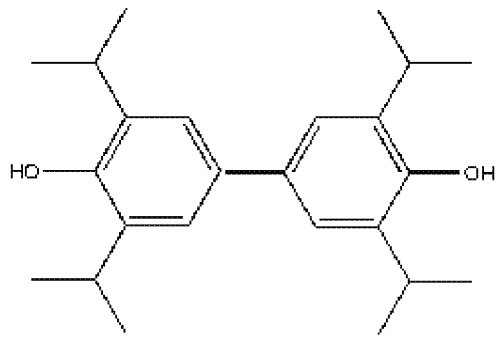
发作级别评价参照 Racine 标准对癫痫模型动物进行评价 (0 级 无反应 I 级 节律性嘴或面部抽动 II 级 点头或者甩尾 III 级 单肢抽动 IV 级 多肢抽动或强直 V 级 全面性强直-阵挛发作)

试验结果证明: 实施例制备二联苯酚软胶囊均比对比例药效更好。

权 利 要 求 书

1、一种 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚的软胶囊制剂，其特征在于：所述软胶囊制剂由囊壳和囊内物组成，囊内物中含有有效成分 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚。

2、根据权利要求 1 所述的制剂，其特征在于：所述的 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚的化学结构式为：



3、根据权利要求 1 所述的软胶囊制剂，其特征在于，每粒软胶囊含有 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚 5~150mg。

4、一种 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚的软胶囊制剂，其特征在于：所述软胶囊的囊内物，基于囊内物计，包含 1%~30%的 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚和 1~20%的抗氧化剂。

5、根据权利要求 4 所述的软胶囊制剂，其特征在于，所述抗氧化剂为维生素 E，所述的维生素 E 为醋酸生育酚、三烯生育酚、生育酚和三烯生育酚的衍生物的一种或几种。

6、一种 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚的软胶囊制剂，其特征在于：所述软胶囊的囊内物，基于囊内物计，包含：

2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚 1%~30%

分散剂 60%~90%

抗氧化剂 1%~20%

防腐剂 0%~0.3%

7、根据权利要求 6 所述的软胶囊制剂，其特征在于，所述分散剂选自植物油、中链油和结构油中的一种或几种的混合物，所述植物油选自紫苏油、棉子油、橄榄油、亚麻酸、大豆油、花生油、红花油、玉米油。

8、根据权利要求 1 所述的软胶囊制剂，其特征在于，所述囊壳由胶料、增塑剂、溶剂组成，其中胶料选自阿拉伯胶、角叉菜胶、明胶，优选明胶；增塑剂选自甘油、木糖醇、山梨醇、山梨酸甲酯中的一种或几种；溶剂选择水；囊壳中，各组分重量比例为：胶料：增塑剂：水为 1: 0.3~0.6: 1。

9、权利要求 1 所述的 2,2',6,6'-四异丙基-4,4'-二联苯酚软胶囊制剂在治疗癫痫药物中的应用，所述包括治疗全身性强直痉挛发作、失神发作、单纯部分性发作、复杂部分性发作和植物神经性发作等多种癫痫症状。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/079589

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: 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)

DWPI, EPODOC, CPRS, CNTXT, CNKI, CA, EMBASE: tetraisopropyl, diphenol, biphenol, xenol, dowicide, topame, soft w capsule, epilepsy, vitamin E, tocopherol, shell, oil

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101804043 A (XIAN LIBANG PHARM CO., LTD.) 18 August 2010 (18.08.2010) see description, page 2, paragraphs [0010] to [0021]	1, 2, 9
Y		3-8
Y	CN 102475770 A (XI'AN FUDI MEDICAL TECHNOLOGY DEV CO., LTD.) 30 May 2012 (30.05.2012) see claim 1	3-8

☐ 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 25 March 2013 (25.03.2013)	Date of mailing of the international search report 18 April 2013 (18.04.2013)
Name and mailing address of the ISA 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 ZHANG, Lingling Telephone No. (86-10) 62411987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/079589

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.:9

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

Claim 9 relates to the use of a soft capsule preparation in treating epilepsy. It is not required to carry out an international search report (Rule 39. 1 (iv) PCT). However, it can be expected that claim 9 may be revised as “the use of 2, 2’, 6, 6’-tetraisopropyl-4, 4’-biphenol soft capsule preparation as claim 1 in preparing medicine for the treatment of epilepsy” by the applicant. Thus, the international search report is made on the basis of above mentioned expectation.

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).

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/CN2012/079589

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101804043 A	18.08.2010	CN 101804043 B	11.04.2012
CN 102475770 A	30.05.2012	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/079589

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/48 (2006.01) i

A61K 31/05 (2006.01) i

A61K 47/44 (2006.01) i

A61K 47/36 (2006.01) i

A61K 47/22 (2006.01) i

A61K 47/10 (2006.01) i

A61P 25/08 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2012/079589

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: 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))

数据库: WPI, EPODOC, CNPAT, CNTXT, CNKI, EMBASE。

检索词: 四异丙基, 二联苯酚, 软胶囊, 癫痫, 维生素 E, 生育酚, 囊壳, 油, tetraisopropyl, diphenol, biphenol, xenol, dowicide, topane, soft w capsule, epilepsy, vitamin E, tocopherol, shell, oil

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 101804043 A(西安力邦制药有限公司), 18. 8 月 2010 (18.08.2010); 参见说明书第 2 页第[0010]-[0021]段	1, 2, 9
Y		3-8
Y	CN 102475770 A(西安福迪医药科技开发有限公司), 30. 5 月 2012 (30.05.2012); 参见权利要求 1	3-8

☐ 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

25.03 月 2013 (25.03.2013)

国际检索报告邮寄日期

18.4 月 2013 (18.04.2013)

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

张玲玲

电话号码: (86-10) **62411987**

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：9
因为它涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求9要求保护一种软胶囊制剂在治疗癫痫药物中的应用，该权利要求涉及治疗方法，属于PCT细则第39条第(iv)项规定的无需检索的主题。但是，预期申请人对权利要求9可能作出的修改为“权利要求1所述的2, 2', 6, 6'-四异丙基-4, 4'-二联苯酚软胶囊制剂在制备治疗癫痫药物中的应用”，故在此基础上对权利要求9作出国际检索报告。
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。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/079589

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 101804043 A	18.08.2010	CN 101804043 B	11.04.2012
CN 102475770 A	30.05.2012	无	

主题的分类

A61K 9/48(2006.01)i

A61K 31/05(2006.01)i

A61K 47/44(2006.01)i

A61K 47/36(2006.01)i

A61K 47/22(2006.01)i

A61K 47/10(2006.01)i

A61P 25/08(2006.01)i