

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-508191

(P2012-508191A)

(43) 公表日 平成24年4月5日(2012.4.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/353 (2006.01)	A 6 1 K 31/353	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-534985 (P2011-534985)	(71) 出願人	506417359
(86) (22) 出願日	平成20年11月11日 (2008.11.11)		石薬集団中奇制薬技術(石家庄)有限公司
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月23日 (2011.5.23)		中華人民共和国河北省石家庄市中山西路2
(86) 国際出願番号	PCT/CN2008/073011		7 6 号
(87) 国際公開番号	W02010/054507	(71) 出願人	504466591
(87) 国際公開日	平成22年5月20日 (2010.5.20)		中国医学科学院薬物研究所
			中華人民共和国、北京市宣武区先農壇1号
		(74) 代理人	100089118
			弁理士 酒井 宏明
		(72) 発明者	呉松
			中華人民共和国、北京市宣武区先農壇1号
		(72) 発明者	杜冠華
			中華人民共和国、北京市宣武区先農壇1号
		(72) 発明者	戚燕
			中華人民共和国、北京市宣武区先農壇1号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体

(57) 【要約】

【課題】良好な水溶解性を有するピノセンブリンの医薬処方物を提供すること。

【解決手段】シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体、およびそれらの調製物が、提供される。封入複合体は、薬物を作製するために使用することができる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ピノセンブリンおよびシクロデキストリンまたはその誘導体を含み、好ましくは、ピノセンブリンとシクロデキストリンまたはその誘導体とのモル比が、 $1:1 \sim 1:100$ 、好ましくは $1:1 \sim 1:10$ である、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体。

【請求項 2】

前記ピノセンブリンが、L - ピノセンブリン、S - ピノセンブリン、ラセミ型ピノセンブリンまたはそれらの任意の組合せからなる群より選ばれる、請求項 1 に記載のシクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体。

10

【請求項 3】

前記シクロデキストリンまたはその誘導体が、 α - シクロデキストリン、 β - シクロデキストリン、 γ - シクロデキストリン、ヒドロキシエチル - β - シクロデキストリン、ジメチル - β - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン、メチル - β - シクロデキストリン、グルコース シクロデキストリン、マルトース シクロデキストリン、マルトトリオース シクロデキストリン、カルボキシメチル シクロデキストリン、スルホブチル シクロデキストリン、スルホブチルエーテル - β - シクロデキストリンおよびそれらの任意の組合せからなる群より選ばれる、請求項 1 または 2 に記載のシクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体。

20

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のシクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの有効量の封入複合体、および必要に応じて、医薬として許容され得る担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

医薬組成物が、経口投与、あるいは静脈内、筋肉内、腹腔内または皮下注射の経路により投与される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

医薬組成物が、輸液剤、注射剤、注射用粉末剤、経口用液剤、シロップ剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、分散性錠剤、経口用崩壊性錠剤、パッカル用錠剤などの形態である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7】

医薬組成物が、 $0.01 \sim 3\%$ (g/ml) の濃度を有する、ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の注射剤である、請求項 4、5 または 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

医薬組成物が、ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の注射用粉末剤であり、かつ、前記注射用粉末剤が溶解される溶液が、 $3 \sim 10$ の pH を有する、請求項 4、5 または 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

以下の工程を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のシクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体を調製するための方法：

40

(1) シクロデキストリンまたはその誘導体を溶媒中に添加して、 $1 \sim 60\%$ の重量濃度を示すシクロデキストリンまたはその誘導体の溶液または懸濁液を得ること；

(2) ピノセンブリンを前記溶液または懸濁液に添加し、かつ、攪拌または研磨により混合して前記封入複合体を得ること；ならびに、必要に応じて

(3) 工程 (2) で得られた封入複合体の混合液から溶媒を除去すること。

【請求項 10】

溶媒が、水、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール、グリセリン、アセトン、またはそれらの任意の組合せからなる群より選ばれる

50

、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

疾患または障害、特に、心血管性もしくは脳血管性疾患、または脳卒中、あるいは細菌性および／もしくは真菌性感染を予防および／または治療するための医薬用薬物の調製のための、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載のシクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体の使用。

【請求項 1 2】

請求項 4 ～ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、被験体における疾患または障害、特に、心血管性もしくは脳血管性疾患、または脳卒中、あるいは細菌性および／もしくは真菌性感染を予防または治療するための方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体、その調製方法、それを含有する医薬組成物、および当該封入複合体または当該医薬組成物の使用に関する。

【背景技術】

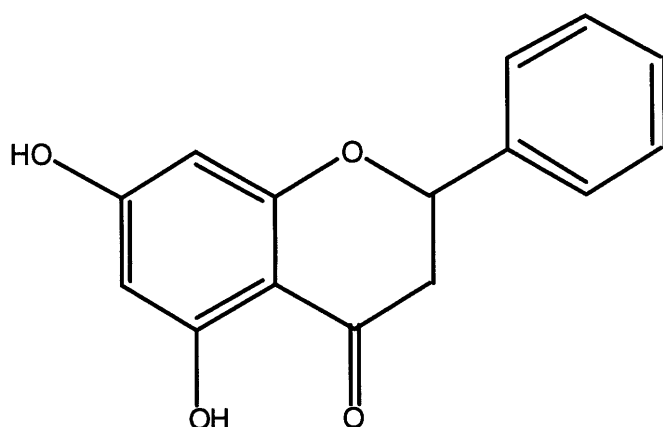
【0002】

5, 7 - ジヒドロキシフラバノンまたは 2, 3 - ジヒドロ - 5, 7 - ジヒドロキシ - 2 - フェニル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オンとして知られるピノセンブリン (pinocembrin) は、以下の式を有する、水不溶性のフラバノン化合物である：

20

【0003】

【化 1】



30

【0004】

ピノセンブリンの構造中には 1 つのキラル中心が存在し、天然ピノセンブリンは、 $[\alpha]_D^{15}$ が - 45.3 (c, 0.9, 溶媒としてアセトン) である、その S - 立体配置である。

40

【0005】

(S) - ピノセンブリンは、プロポリスから抽出される天然産物である。それはまた、松、ユーカリの葉、アカシアゴム等に、低濃度で見出される (非特許文献 1)。現在、ピノセンブリンは、合成により入手することができ、それ故、豊富である (非特許文献 2)。

【0006】

ピノセンブリンは、多くの悪性細菌および真菌に対して感受性であり、特に幾つかの薬

50

物耐性株に対して比較的良好な抗細菌効果を奏することが文献中に報告されている（非特許文献３）。特許文献１は、レボピノセンブリンが脳卒中に対して良好な効果を有することを開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】中国特許出願公開第２００４１００３７８６０．９号

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Combined Chemical Dictionary 2004 10

【非特許文献２】Yonghao Cheng, Yabo Duan, Yan Qi, Xiaoyun Guo, Yuanfeng Tong, Guanhua Du, Song Wu, chemical reagent, 2006 Vol. 28, No. 7: 437

【非特許文献３】Hyun Koo, Pedro L. Rosalen, Jaime A. Cury, Yong K. Park, およびWilliam H. Bowen, Antimicrob. Agents & Chemother. 2002, 46(5), 1302-1309

【発明の概要】 20

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

ピノセンブリンは、その水不溶性およびその比較的低い経口吸収性のために、低い経口バイオアベイラビリティを有する。さらに、その水不溶性のために、それを注射剤にすることが困難である。特に、医薬処方物は、脳卒中等の急性疾患を治療するために用いられる場合、速やかに活性剤を放出し、かつ迅速に効果を発揮することが必要とされるので、急性障害を治療する最も一般的な臨床方法は、静脈内注射である。したがって、注射用の投薬形態を達成するためには、ピノセンブリンの溶解性の課題が、先ず解決されなければならない。

【００１０】 30

そこで、良好な水溶解性を有するピノセンブリンの医薬処方物を得ることは、急務である。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

本発明の発明者らは、驚くべきことに、シクロデキストリンまたはその誘導体を用いてピノセンブリンの封入複合体を生成することにより、ピノセンブリンの水溶解性を大いに向上できることを見出した。

【００１２】

したがって、本発明は、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体を提供する。封入複合体は、ピノセンブリンおよびシクロデキストリンまたはその誘導体を任意の割合で含む。好ましくは、ピノセンブリンとシクロデキストリンまたはその誘導体とのモル比は、１：１～１：１００の範囲であり、より好ましくは１：１～１：１０の範囲である。

【００１３】 40

別の局面では、本発明は、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体を作製する方法を提供する。

【００１４】

本発明はまた、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの当該封入複合体、および必要に応じて、医薬として許容され得る担体または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 5 】

本発明はさらに、被験体における疾患または障害を予防および／または治療するための、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体、あるいは封入複合体を含有する医薬組成物の使用を提供する。一実施形態では、当該疾患は、心血管性もしくは脳血管性疾患、または脳卒中、あるいは細菌性および／もしくは真菌性感染である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 6 】

【図 1】図 1 は、通常の生理食塩水を注射したウサギ耳の病理組織学の代表的な写真（H E 染色）を示す。図中に示されるように、滑らかな静脈内膜があり、血管の周辺において炎症応答を呈していない。

10

【図 2】図 2 は、ピノセンブリン封入複合体注射剤を注射したウサギ耳の組織病理学の代表的な写真（H E 染色）を示す。図中に示されるように、滑らかな静脈内膜があり、血管の周辺において炎症応答を呈していない。

【図 3】図 3 は、M C A O 手術傷害ラットのベダーソン（B e d e r s o n）スコアに対する、D L 0 1 0 8（ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体）の効果を示す。

【図 4】図 4 は、M C A O 手術傷害動物の神経学的症状スコア（N S S）に対する D L 0 1 0 8 の効果を示す。

【図 5】図 5 は、M C A O 手術傷害後の種々の時間での、皮質の中型動脈血供給領域における r C B F（局所脳血流）値（A）、および M C A O 手術傷害ラットの r C B F 値に対する D L 0 1 0 8 の効果（B）を示す。

20

図 3 ~ 図 5 のデータは、平均 $\pm$ S . E . M として表わされる。これらの結果は、1 元配置 A N O V A およびデュネット（D u n e t t ' s）検定により解析されている。N = 1 0 , P < 0 . 0 1 v s . ブランクコントロール群 , * P < 0 . 0 5 , * * P < 0 . 0 1 v s . ビヒクルコントロール群。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 7 】

1 つの局面では、本発明は、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体を提供する。ここで、当該封入複合体は、ピノセンブリンおよびシクロデキストリンまたはその誘導体を含み、ピノセンブリンとシクロデキストリンまたはその誘導体とのモル比は、1 : 1 ~ 1 : 1 0 0、好ましくは 1 : 1 ~ 1 : 1 0 の範囲である。

30

【 0 0 1 8 】

本発明では、用語「ピノセンブリン」としては、L - ピノセンブリン、S - ピノセンブリン、ラセミ型ピノセンブリン、またはそれらの任意の組合せが挙げられる。ピノセンブリンは、天然資源から、または化学合成により入手することができる。

【 0 0 1 9 】

本発明では、シクロデキストリンまたはその誘導体は、 α - シクロデキストリン、 β - シクロデキストリン、 γ - シクロデキストリン、ならびに、ヒドロキシエチル - β - シクロデキストリン、ジメチル - β - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン、メチル - β - シクロデキストリン、グルコース シクロデキストリン、マルトース シクロデキストリン、マルトトリオース シクロデキストリン、カルボキシメチル シクロデキストリン、スルホブチル シクロデキストリン、スルホブチルエーテル - β - シクロデキストリンおよびそれらの任意の組合せが挙げられるがこれらに限定されない、種々の置換基を有するその誘導体からなる群より選ぶことができる。一実施形態では、当該シクロデキストリンまたはその誘導体は、 β - シクロデキストリンまたはヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンである。別の実施形態では、当該シクロデキストリンまたはその誘導体は、ジメチル - β - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン、スルホブチルエーテル - β - シクロデキストリン、ヒドロキシエチル - β - シクロデキストリンまたは

40

50

それらの任意の組合せである。

【0020】

本発明では、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体は、液状または固形状の形態、あるいは半固形状の形態であってもよく、これは、処方される投薬形態または処置適用の要件に依存する。

【0021】

別の局面では、本発明は、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの有効量の当該封入複合体、および必要に応じて、医薬として許容され得る担体または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。特に、医薬組成物の単位投薬量は、1 ~ 1000 mg、好ましくは50 ~ 250 mgの活性剤ピノセンブリンを含有する。シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体は、当業者に周知の方法により、哺乳動物、特にヒトに対する適当な医薬組成物の形態に製造することができる。

10

【0022】

医薬組成物は、経口投与、ならびに静脈内、筋肉内、腹腔内または皮下注射等の種々の経路において適用することができる。

【0023】

医薬組成物は、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの当該封入複合体を液状形態において用いることにより、注射剤等の液状投薬形態（輸液剤、注射用水溶液剤および注射用粉末剤を含む）、経口用液剤およびシロップ剤に調製することができる；医薬組成物は、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの当該封入複合体を固形状形態において用いることにより、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、分散性錠剤、経口用崩壊性錠剤、パッカル用錠剤などのような固形状投薬形態に調製することができる。

20

【0024】

好ましい液状投薬形態は、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の注射剤、例えば、その注射用水溶液剤を含む。一実施形態では、当該注射用水溶液剤は、0.01 ~ 3% (g/ml)の濃度、および3 ~ 10、好ましくは4 ~ 9、より好ましくは5 ~ 8、特に6 ~ 8のpHを有する；注射用水溶液剤はさらに、塩化ナトリウムおよびグルコース等の浸透圧調節剤、ならびに塩酸および水酸化ナトリウム等のpH調節剤を含むことができる。

30

【0025】

当該注射剤はまた、注射用粉末剤の形態であってもよい。一実施形態では、当該注射用粉末剤が溶解している溶液は、3 ~ 10のpHを有する；当該注射用粉末剤はさらに、マンニトールおよびラクトース等の支援剤、ならびに塩酸および水酸化ナトリウム等のpH調節剤を含むことができる。

【0026】

別の局面では、本発明は、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの当該封入複合体を調製するための方法を提供し、これは、シクロデキストリンまたはその誘導体を溶媒またはビヒクル中に添加して、1 ~ 60%、好ましくは5 ~ 60%の重量濃度を有するシクロデキストリンまたはその誘導体の溶液または懸濁液を得る工程；ピノセンブリンを当該溶液または懸濁液に添加する工程；ならびに、攪拌または研磨により混合して、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの当該液状封入複合体を得る工程を含む。シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの液状封入複合体は、液剤または懸濁剤であってもよい；シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体の液剤は、攪拌して清澄かつ透明な状態にした場合に、入手することができる。

40

【0027】

シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの固形状封入複合体は、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体の液剤から溶媒を除去することにより、例えば、凍結乾燥、スプレー乾燥または蒸留濃縮により、入手され

50

る。

【0028】

シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの固形状封入複合体を調製するための方法では、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体の液剤を、先ず、シクロデキストリンまたはその誘導体の濃度に関して10～15重量%の範囲に濃縮し、続いて、凍結乾燥することにより、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの固形状封入複合体を入手することができる。

【0029】

本発明の一実施形態では、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの固形状封入複合体は、シクロデキストリンまたはその誘導体をコロイドミルまたは乳鉢中に添加し、適切な量の溶媒を添加し、攪拌してペーストを生成し、当該ペーストにピノセンブリンを添加し、1～5時間研磨して粘稠なペーストを生成し、続いて、濾過、濃縮または凍結乾燥することにより、入手することができる。

【0030】

シクロデキストリンまたはその誘導体を溶解し得る適切な溶媒は、水、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール、グリセリン、アセトン、またはそれらの任意の組合せからなる群より選ばれる。好ましくは、溶媒は、水である。

【0031】

上述した調製方法では、当該ピノセンブリンは、ピノセンブリンの固体、または適切な量の有機溶媒中に溶解したピノセンブリンの液体として、添加される。

【0032】

別の局面では、本発明は、疾患または障害を予防および/または治療するための医薬用薬物の調製のための、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体の使用に関する。

【0033】

ある実施形態では、当該疾患または障害は、心血管性または脳血管性疾患である。好ましい実施形態では、当該心血管性または脳血管性疾患は、脳卒中である。別の実施形態では、当該疾患または障害は、細菌性および/または真菌性感染である。

【0034】

さらに、本発明は、有効量の医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、被験体における疾患または障害を予防および/または治療するための方法を提供する。被験体は、ネコ、イヌ、ウマ、ヒツジ、ウシ、サル、オランウータン等のような哺乳動物であってもよく、好ましくはヒトである。一実施形態では、当該疾患または障害は、心血管性または脳血管性疾患、特に脳卒中である。別の実施形態では、当該疾患または障害は、細菌性および/または真菌性感染である。本発明における医薬組成物の有効量に関して、それは、従来の方法により当業者により容易に決定され、例えば、それは、被験体の体重の0.001mg～10mg/kgであってもよい。さらに、当該医薬組成物の投与経路は、適切に選択することができ、経口投与または非経口投与（静脈内、筋肉内、腹腔内または皮下注射を含む）が挙げられる。

【0035】

本発明の実施形態により、以下の有益な効果を得ることができる。

【0036】

ピノセンブリンを含み、シクロデキストリンまたはその誘導体の管状構造中にピノセンブリン分子を補足させ、それにより、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体を得るための、シクロデキストリンまたはその誘導体の使用を通じて、ピノセンブリンの水溶解性は、大きく向上する。25℃では、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の水溶解性は、2000mg/100mlと高く、封入しないピノセンブリンの水溶解性よりもはるかに高い。特定の結果は、実施例10に示される。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 7 】

シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの本発明の封入複合体により、封入複合体の形態にある活性ピノセンブリンは、固形状または液状の投薬形態に直接的に使用することができる。シクロデキストリンまたはその誘導体は、低毒性の水溶性医薬アジュバントであり、それらから作製される、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体は、種々の液状または固形状の投薬形態への調製に適切である。シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの本発明の封入複合体は、良好な水溶性および低い血管刺激性を有し、液状投薬形態への調製に適切である。本発明の実施形態により、ピノセンブリンの低い水溶性、および液状投薬形態、特に、注射用投薬形態における直接的な適用の不可能性等の課題が、解決された。さらに、水溶性の向上については、それらから生成される固形状投薬形態は、速い崩壊性、良好な溶解、および高いバイオアベイラビリティを示し、臨床用途に適切である。

10

【 0 0 3 8 】

さらに、本発明の封入複合体は、良好な安全性を有する。急性毒性試験は、シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体がマウス静脈内注射について 700 mg/kg を超える LD_{50} 値を有する（これは、有効投薬量よりも 100 倍高い）ことを示す。安全性試験（局所血管刺激試験、溶血試験、アナフィラキシー試験および筋肉内注射局所刺激試験）は、本発明の封入複合体が、血管に対して如何なる刺激も、如何なる溶血およびアナフィラキシーも有さず、かつ非常に低い筋肉内注射局所刺激を有することを示す。したがって、封入複合体は、安全であり、注射用投薬形態への調製に適切である。

20

【 0 0 3 9 】

薬理的アッセイは、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの本発明の封入複合体が、ラットにおける急性の限局的な脳虚血により誘導される神経行動傷害を大きく改善でき、皮質の中型動脈血管供給領域における脳血流の減少の程度を軽減できることを示す。本発明の封入複合体は、心血管性または脳血管性疾患、好ましくは脳卒中を予防および/または治療するための医薬用薬物に調製することができる。

【 0 0 4 0 】

ピノセンブリンが多くの悪性細菌および真菌に感受性であり、特に幾つかの薬物耐性株に対して比較的良好な抗細菌効果を示すことが、当該分野において知られている。したがって、シクロデキストリンまたはその誘導体によるピノセンブリンの封入複合体はまた、細菌性および/または真菌性感染を予防および/または治療するための医薬用薬物を調製するために用いることができる。

30

【 0 0 4 1 】

以下に示される実施例は、本発明の例示であり、如何なる様式にも、本発明の範囲を限定することが意図されない。本発明の精神および範囲から逸脱することなく当業者によりなされ得る種々の改変、変更または置換は、本発明の範囲内に含まれる。

【 実施例 】

【 0 0 4 2 】

実施例 1：ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンによるピノセンブリンの液状封入複合体（溶液）の調製

40

（ 1 ） 40 g ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンを秤量し、それを 400 ml 蒸留水中に添加し、攪拌しつつ溶解させる。

（ 2 ） 1 g ピノセンブリンを別に秤量し、それを 20 ml 無水エチルアルコールに添加して溶液を生成し、それを当該ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン溶液に添加して混合溶液を生成する；ならびに

（ 3 ）混合溶液を $40 \sim 50^\circ\text{C}$ で 20 分間、磁氣的に攪拌して、ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の清澄かつ透明な溶液を得る。

【 0 0 4 3 】

実施例 2：ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンによるピノセンブリンの固形状封入複合体の調製

50

工程(1)～(3)は、実施例1のものと同一であった。

(4) ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の得られた溶液を凍結乾燥させて、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの固形状封入複合体を得る。

【0044】

実施例3：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの固形状封入複合体の調製

(1) 20g ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを乳鉢中に秤り採り、それに100ml 蒸留水を添加し、ペーストに研磨する；

(2) 3g ピノセンブリンを別に秤量し、それを20ml 無水エチルアルコールに添加して溶液を生成し、それを当該ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンペーストに添加して混合溶液を生成する；ならびに

(3) 混合溶液を2時間研磨して、均一なペーストを生成し、濾過し、乾燥するまで減圧下で蒸発させて、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの固形状封入複合体を得る。

【0045】

実施例4：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の塩化ナトリウム輸液剤の調製

(1) 20g ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを秤量し、それを200ml 蒸留水中に添加し、攪拌しつつ溶解させ、0.5g 注射用活性炭を添加し、攪拌しつつ80℃に加熱し、15分間隔離し、濾過して活性炭を除去する；

(2) 2g ピノセンブリンを別に秤量し、それを20ml 無水エチルアルコールに添加して溶液を生成し、それを当該ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液に添加して混合溶液を生成する；

(3) 混合溶液を40～50℃で20分間、磁気的に攪拌して、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の清澄かつ透明な溶液を得る；

(4) 水を補充して800mlの容量にし、7～8g 注射用塩化ナトリウムを添加し、pHを8～9に調整し、0.05MのHClまたは0.05MのNaOHによりpHを3.5～7に調整し、水を補充して1000mlの容量にし、0.1g 注射用活性炭を添加し、20分間攪拌する；ならびに

(5) 活性炭を除去し、溶液をボトル中に満たし、115℃で30分間オートクレーブする。

【0046】

実施例5：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体のグルコース輸液剤の調製

工程(1)～(3)は、実施例4のものと同一であった。

(4) 50g 注射用グルコースを秤量し、攪拌しつつ水を添加して溶解させて100mlの容量にし、0.1g 活性炭を添加し、わずかに沸騰するまで15分間加熱し、濾過して活性炭を除去する；

(5) グルコース溶液を封入複合体の溶液に添加し、水を補充して800mlの容量にし、0.05MのHClまたは0.05MのNaOHによりpHを6～7に調整し、水を補充して1000mlの容量にし、0.1g 注射用活性炭を添加し、20分間攪拌する；

(6) フィルターおよびフィルタースティック(1.0μm、0.45μmおよび0.22μmの孔径)により溶液を粗くかつ細くろ過し、溶液をボトル中に満たし、115℃で30分間オートクレーブする。

【0047】

実施例6：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体を用いた無菌性注射用粉末剤の調製

(1) 40g ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを無菌手術室中で秤量し、それを水中に溶解して80mlの容量にし、0.1g 活性炭を添加し、わずかに沸騰す

10

20

30

40

50

るまで15分間加熱し、濾過して活性炭を除去する；

(2) 1g ピノセンブリンを別に秤量し、それを20ml 無水エチルアルコール中に溶解させ、この溶液を当該ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン封入複合体の溶液に添加する；

(3) 混合液を40～50℃で20分間、磁氣的に攪拌して、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の清澄かつ透明な溶液を得る；

(4) 水を補充して100mlの容量にし、0.22μm膜を通してろ過し、10mlバイアル中に満たし(バイアルあたり2～3ml)、凍結乾燥および蓋をして無菌性注射用粉末剤を得る。

【0048】

10

実施例7：β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の調製

40g β-シクロデキストリンを秤量し、それを100ml 蒸留水中に添加し、40～50℃に加熱して、β-シクロデキストリンを溶解させる。20ml 無水エチルアルコール中に溶解させた1g ピノセンブリンを添加し、2～3時間、磁氣的に攪拌し、濾過および凍結乾燥して、β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体を得る。

【0049】

実施例8：β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の経口用カプセル剤の調製

β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの20gの封入複合体を秤量し、それを均等倍増法により80g ラクトースと混合し、結合剤としてのHPMCと共に水中に溶解して、軟材料を製造し、軟材料を20メッシュ篩により顆粒化し、60℃で乾燥させて、乾燥顆粒剤を製造し、乾燥顆粒剤を30メッシュ篩により選別し、中間製造物を検査する；カプセルあたり50mgの活性剤をカプセル中に満たし、サンプルを検査し、包装する。

20

【0050】

実施例9：β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の経口用錠剤の調製

β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの20gの封入複合体を秤量し、それを均等倍増法により80g ラクトースおよび5g カルボキシメチルスターチナトリウムと混合し、結合剤としてのHPMCと共に水中に溶解して、軟材料を製造し、軟材料を20メッシュ篩により顆粒化し、60℃で乾燥させて、乾燥顆粒剤を製造し、乾燥顆粒剤を30メッシュ篩により選別し、1g アラビアゴムを添加し、それらを均一に混合し、錠剤あたり50mgの活性剤で打錠し、サンプルを検査し、包装する。

30

【0051】

実施例10：ピノセンブリンの溶解性の決定

注射に有用な共溶媒性の非水性溶媒である溶解剤をスクリーニングするために、一連の実験をそれらの一般的な投薬量に関してそれぞれ行って、ピノセンブリンの溶解効果を決定した。

結果を表1に示す：

40

【表 1】

表 1. ピノセンブリンの溶解性の決定

溶解剤	溶解剤または非水性溶媒の水中濃度 (g/100ml)	溶液の清澄性	溶解性 (mg/ml)
水	--	濁り、不溶性	< 0.2
グリセリン	50	濁り、不溶性	< 1
エチルアルコール	10	濁り、不溶性	< 1
プロピレングリコール	50	濁り、不溶性	< 1
PEG400	30	濁り、不溶性	< 1
Tween-80	1	濁り、不溶性	< 1
ポリビドン	1	濁り、不溶性	< 1
β-シクロデキストリン	1.8	清澄	> 2
ジメチル-β-シクロデキストリン	10	清澄	> 10
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	10	清澄	> 10
スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン	10	清澄	> 10
ヒドロキシエチル-β-シクロデキストリン	10	清澄	> 10

10

20

30

表 1 中の溶解性は、ピノセンブリンの溶解性である。これらの結果は、ピノセンブリンの溶解性がシクロデキストリンまたはその誘導体により大きく改善できるものの、共溶媒性の非水性溶媒である他の汎用の界面活性剤または溶解剤がピノセンブリンの良好な溶解効果を奏さないことを示す。

【0052】

安全性試験

ピノセンブリン封入複合体注射剤に対する動物の安全性試験

ピノセンブリン封入複合体注射剤は、実施例 4 にしたがって調製されたヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の塩化ナトリウム輸液剤を、0.9%塩化ナトリウム溶液で10倍に希釈することにより調製した。

40

【0053】

1. 局所血管刺激試験

10mLのピノセンブリン封入複合体注射剤(2mg ピノセンブリンを含有する)を、3日間にわたる一日一回による耳静脈でのIV注射により、ラットに投与した。注射部位および血管周辺は、炎症、および発赤またはうっ血等の刺激応答を伴わないことが完全かつ明確に確認され、通常の生理食塩水を注射した部位と如何なる有意な差異もなかった。如何なる異常な組織病理学的変化も観察されなかった。結果を、図1および2に示す。

【0054】

2. 溶血試験

赤血球懸濁液、通常の生理食塩水、種々の容量のピノセンブリン封入複合体注射剤(0

50

、20mg/mlの濃度を有する)または蒸留水を、表2中に列挙した処方にしたがって、7個のチューブに添加した。これらのチューブを少し振盪させて十分に混合し、次いで、37℃にて温水浴中で維持した。溶血現象を、混合の0.5、1、2および3時間後に観察した。臨床濃度でピノセンブリン封入複合体注射剤を含有するチューブにおける結果と、通常の生理食塩水のブランクコントロールチューブにおけるものとの間に、如何なる有意な差異もなかった。結果を表3に示す。

【0055】

【表2】

表2. 溶血試験におけるサンプル分布リスト

チューブ番号	1	2	3	4	5	6	7
2%赤血球懸濁液(mL)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
通常の生理食塩水(mL)	2.4	2.3	2.2	2.1	2.0	2.5	-
蒸留水(mL)	-	-	-	-	-	-	2.5
ピノセンブリン封入複合体注射剤(0.2mg/ml)(mL)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	-	-

10

20

【0056】

【表3】

表3. 溶血に対するピノセンブリン封入複合体注射剤の効果

時間	1	2	3	4	5	6	7
0.5h	-	-	-	-	-	-	+
1h	-	-	-	-	-	-	+
2h	-	-	-	-	-	-	+
3h	-	-	-	-	-	-	+

30

注記:「+」完全な溶血、「-」溶血無し。

【0057】

3. アナフィラキシー試験

試験薬物(ピノセンブリン封入複合体注射剤)および陽性コントロール薬物(卵アルブミン)がそれぞれ14日間および21日間にわたり静脈内投与されたモルモットのアナフィラキシーの重篤度を、観察し、表4にしたがって決定した。結果を表5に示す。

40

【0058】

【表 4】

表 4. アナフィラキシー判断基準

程度	症状
0	異常な応答無し
1	僅かな鼻の引っ掻き，振戦，立毛のみ
2	数回の咳、鼻の引っ掻き，振戦，立毛を伴う
3	多数または持続的な咳、呼吸困難，痙攣および攣縮を伴う
4	痙攣，攣縮，尿尿失禁，ショック，および死

10

【0059】

【表 5】

表 5. モルモットの能動的全身性アナフィラキシー（ASA）に対するピノセンプリン封入複合体注射剤の効果

薬物	アナフィラキシーの程度	
	14 日	21 日
試験薬物（ピノセンプリン封入複合体注射剤）	0	0
陽性コントロール薬物（卵アルブミン）	4	4

20

【0060】

4. 筋肉内注射に対する局所刺激応答試験

筋肉応答の重篤度を、表 6 にしたがって決定した。ピノセンプリン封入複合体注射剤をウサギに注射した 48 時間後に、僅かなうっ血（直径 $< 0.5 \text{ cm}$ ）のみが注射部位に生じ、如何なる有意な刺激応答も、注射部位に生じず、刺激応答の平均の程度は、2.0 以下であった。このことは、ピノセンプリン封入複合体注射剤の筋肉内注射が低い局所刺激を有することを実証する。これらの結果を表 7 に示す。

30

【0061】

【表 6】

表 6. 筋肉応答の判断基準

程度	症状
0	試験薬物とコントロール薬物との間の注射部位で、如何なる有意差も観察されない
1	試験薬物を注射した筋肉部位における僅かなうっ血 (0.5×1.0cm よりも小さい)
2	試験薬物を注射した筋肉部位における中度のうっ血 (0.5×1.0 cm よりも大きい)
3	試験薬物を注射した筋肉部位における重度のうっ血 (筋変性を伴う)
4	試験薬物を注射した筋肉部位における壊死 (褐色萎縮症を伴う)
5	試験薬物を注射した筋肉部位における広範な壊死

10

【0062】

【表 7】

表 7. ピノセンブリン封入複合体注射剤の筋肉内注射からの局所刺激

群	動物の数	程度					平均程度
通常の生理食塩水	4	0	1	1	0		0.50
ピノセンブリン封入複合体注射剤	4	1	0	1	1		0.75

20

30

【0063】

薬理学的アッセイ

ラットにおける脳虚血の急性局所傷害に対する、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体の保護効果

アッセイ方法：アッセイは、文献 (Zhang Juntian, Modern Experimental Methods in Pharmacology, October 1998, the First Edition, the United Press of Beijing Medical University and Peking Union Medical College) 中に報告されているような MCAO モデル方法にしたがって行った。

40

【0064】

ベダーソンスコア

偽手術群の動物行動スコアは、0 であった。ビヒクルコントロール群 (本明細書中以降、ビヒクル群とも称される) における動物行動スコアの平均値は、 3.4 ± 0.6 であった。殆どの動物は、手術の反対側での前肢の内旋または嗜癖、反対への側方押出の間における伸展力の低下、屈曲、または輪における時折の歩行を示し、行動スコアは、3 であった。また、少数の動物のみが、前肢の内旋または抵抗力の低下を示し、行動スコアは、2 であった。幾つかの動物は、重篤な症状を有し、自律性の活動を欠いており、行動スコアは 4 であった。

【0065】

50

ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンによるピノセンブリンの封入複合体 (1 mg / kg、3 mg / kg、および 10 mg / kg、活性成分ピノセンブリンの含量に対して算出、DL0108 と省略、本明細書中以降同様) は、用量 - 効果の関係性で、動物のポスト (post) 脳虚血後に、神経損傷症状を顕著に寛解でき ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)、ニモジピンの陽性コントロールよりも優れる (図 3 を参照)。

【0066】

運動性の評価 (傾斜スロープ試験)

ラットが傾斜スロープに留まった平均時間は、偽群では 79.3 ± 10.4 秒であった。ビヒクル群では、急性脳虚血傷害を有するラットが傾斜スロープに留まった平均時間は、 4.01 ± 1.42 秒であり、それは、有意に低下した。ビヒクル群と比較すると、DL0108 (3 mg / kg、10 mg / kg) は、用量 - 効果の関係性で、動物が傾斜スロープに留まる時間を顕著に延長できた ($P < 0.01$)。DL0108 (3 mg / kg、10 mg / kg) は、ニモジピンの陽性コントロールよりも優れている (図 4)。

10

【0067】

ラット急性脳虚血組織の rCBF に対する DL0108 の効果

皮質の中型動脈血供給領域における rCBF (局所脳血流) 値は、MCAO 手術のために、手術前の基礎レベルの 20 ~ 30 % に急速に低下した。虚血 24 時間後 (断頭前)、側枝循環代償が確立され、rCBF (regional cerebral blood flow) 値は、手術の間の値と比較して少し増加したが、依然として基礎レベルの 50 % 以下であった。これらの結果を図 5 A に示す。

20

【0068】

脳虚血の 30 分後、ビヒクル群の rCBF 値は、基礎値の 31.09 ± 5.35 % であり、投与群、即ち、封入複合体 DL0108 群 (1 mg / kg、3 mg / kg、10 mg / kg) およびニモジピン群の rCBF 値は、それぞれ、基礎値の 40.76 ± 6.58 %、 50.09 ± 7.09 %、 53.28 ± 8.03 %、 55.58 ± 6.09 % であった。これらの結果は、投与群が脳虚血の血流において急速な回復を有したことを示し、ビヒクル群に対する顕著な改善を示した。DL0108 (3、10 mg / kg) 群およびニモジピン (3 mg / kg) 群は、ビヒクル群と有意差を有した ($P < 0.05$)。これらの結果を図 5 B に示す。

【0069】

結論として、ヒドロキシ - β - シクロデキストリンによるピノセンブリンの本発明の封入複合体は、ラットにおける急性の限局的な脳虚血により誘導される神経行動傷害を大いに改善でき、皮質の中型動脈血供給領域における脳血流の減少の程度を軽減できる。

30

【 図 1 】

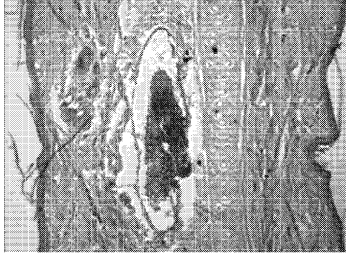


図 1

【 図 2 】

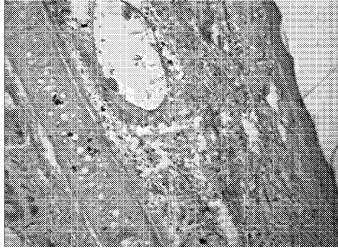
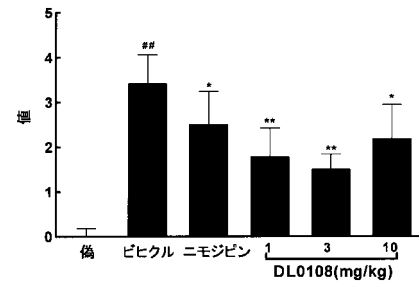
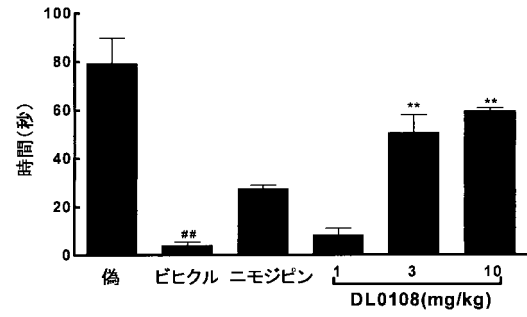


図 2

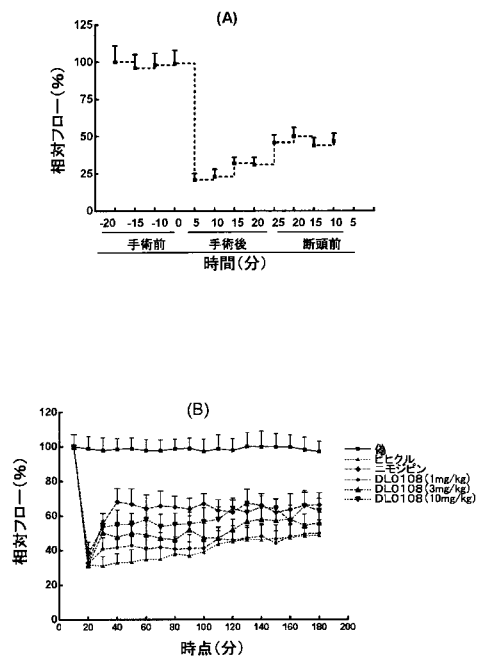
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【 国际調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2008/073011		
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: A61K47/, A61K31/, A61K9/, A61P31/, A61P9/				
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, PAJ, CNPAT, CNKI, CA, GOOGLE, China Medicine Patent Database pinocembrin, flavone, propolis, cyclodextrin, CD, CYD, inclusion-compound, occlusion-compound, adducts, clathrate				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	CN 1879656 A (WEI, Chunhua) 20 Dec. 2006 (20.12.2006) page 2, line 22-page 4, line 4	1-6, 9-12		
A	CN 1711992 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 28 Dec. 2005 (28.12.2005) the whole document	1-12		
A	CN 1424112 A (SHANGHAI MEDICAL POLYTECHNIC ACAD) 18 June 2003 (18.06.2003) the whole document	1-12		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> * 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 </td> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			* 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
* 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 30 July 2009 (30.07.2009)		Date of mailing of the international search report 13 Aug. 2009 (13.08.2009)		
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 Wang Hong Telephone No. (86-10)62414006		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/073011

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. ☒ Claim No.: 12
because it relates to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject-matter of claim 12 relates to the method of therapeutic treatment of the human or animal body, and does not meet the criteria set out in Rule 39.1(iv) Regulations Under the PCT.
The search report is made on the basis of the following subject matter: the use of pharmaceutical compositions restricted in claims 4-8 in the manufacture of a medicament for treating or preventing angiocardopathy, apoplexy, bacteria or fungus infection.
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 an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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

International application No.

PCT/CN2008/073011

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-234005 A (TAKEDA YAKKAGAKU KENKYUSHO KK) 09 Sept. 1997 (09.09.1997) the whole document	1-12
A	KR 2006-0040226 A (KIM H S et. al) 10 May 2006 (10.05.2006) the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/CN2008/073011

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1879656 A	20.12.2006	none	
CN 1711992 A	28.12.2005	CN 1311815 C	25.04.2007
CN 1424112A	18.06.2003	none	
JP 9-234005 A	09.09.1997	JP 2782335 B2	30.07.1998
KR 2006-0040226 A	10.05.2006	none	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/073011

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/40 (2006.01)i

A61K9/00 (2006.01)i

A61K31/352 (2006.01)i

A61P9/00 (2006.01)i

A61P31/04 (2006.01)i

A61P31/10 (2006.01)i

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2008/073011
A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类表(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: A61K47/, A61K31/, A61K9/, A61P31/, A61P9/		
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,PAJ,CNPAT,CNKI,CA,GOOGLE,中国药物专利数据库 松属素、乔松素、生松素、黄酮、蜂胶、环糊精、包合物、加合物、包藏物、pinocembrin, flavone, propolis, cyclodextrin, CD, CYD, inclusion-compound, occlusion-compound, adducts, clathrate		
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 1879656 A (魏春华) 20.12 月 2006 (20.12.2006) 说明书第 2 页第 22 行至第 4 页第 4 行	1-6, 9-12
A	CN 1711992 A (浙江大学) 28.12 月 2005 (28.12.2005) 全文	1-12
A	CN 1424112A (上海医药工业研究院) 18.6 月 2003 (18.06.2003) 全文	1-12
A	JP 9-234005 A (TAKEDA YAKKAGAKU KENKYUSHO KK) 09.9 月 1997 (09.09.1997) 全文	1-12
A	KR 2006-0040226 A (KIM H S 等) 10.5 月 2006 (10.05.2006) 全文	1-12
☐ 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 “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 30.7 月 2009 (30.07.2009)		国际检索报告邮寄日期 13.8 月 2009 (13.08.2009)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 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 王宏 电话号码: (86-10) 62414006

国际检索报告	国际申请号 PCT/CN2008/073011
第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)	
按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下：	
1. ☒ 权利要求：12 因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题，即： 权利要求 12 涉及人体或动物体的治疗方法，属于专利合作条约实施细则第 39.1(iv)规定的无须检索的情况。本报告是在假设该权利要求的主题为“权利要求 4—8 中任一项药物组合物在制备预防和/或治疗疾病或者病症尤其是心脑血管疾病或者脑卒中或细菌和/或真菌感染的药物中的用途”的基础上作出的。	
2. ☐ 权利要求： 因为它们涉及到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 关于缺乏发明单一性时的意见(接第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，本国际检索报告针对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，本国际检索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的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明；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，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/CN2008/073011
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 1879656 A	20.12.2006	无	
CN 1711992 A	28.12.2005	CN 1311815 C	25.04.2007
CN 1424112A	18.06.2003	无	
JP 9-234005 A	09.09.1997	JP 2782335 B2	30.07.1998
KR 2006-0040226 A	10.05.2006	无	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2008/073011

主题的分类:

A61K47/40 (2006.01)i

A61K9/00 (2006.01)i

A61K31/352 (2006.01)i

A61P9/00 (2006.01)i

A61P31/04 (2006.01)i

A61P31/10 (2006.01)i

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 高梅
中華人民共和国、北京市宣武区先農壇 1 号

(72) 発明者 楊慶雲
中華人民共和国、北京市宣武区先農壇 1 号

(72) 発明者 光紅梅
中華人民共和国、北京市宣武区先農壇 1 号

(72) 発明者 李薇
中華人民共和国、北京市宣武区先農壇 1 号

(72) 発明者 王月華
中華人民共和国、北京市宣武区先農壇 1 号

(72) 発明者 童元峰
中華人民共和国、北京市宣武区先農壇 1 号

F ターム (参考) 4C076 AA12 AA22 AA29 AA31 AA36 AA53 BB01 BB11 CC11 CC31
CC47 EE39E EE59E FF15
4C086 AA01 AA02 BA08 MA02 MA05 MA17 MA23 MA35 MA37 MA52
MA66 NA02 NA11 ZA36 ZB35