

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2012 年 10 月 11 日 (11.10.2012) WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/136125 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/357 (2006.01) A61K 47/06 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01) A61K 9/52 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/073436
- (22) 国际申请日: 2012 年 3 月 31 日 (31.03.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201110089000.X 2011 年 4 月 8 日 (08.04.2011) CN
- (72) 发明人: 及
- (71) 申请人: 石雁羽 (SHI, Yanyu) [CN/CN]; 中国四川省成都市锦江区牛沙路 7 号 1 栋 2 单元 11 号, Sichuan 610066 (CN)。
- (74) 代理人: 成都中亚专利代理有限公司 (CHENGDU CENTRAL ASIA PATENT AGENCY CO., LTD); 中国四川省成都市高新区九兴大道 6 号 C 幢第 5 层 507 室陈亚石, Sichuan 610014 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, 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: COMPOUND DUAL-RELEASE CAPSULE FORMULATION COMPRISED OF BROMODIHYDROARTEMISININ AND A Fe^{2+} AGENT

(54) 发明名称: 由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂

(57) Abstract: Disclosed is a compound dual-release capsule formulation consisting of bromodihydroartemisinin and a Fe^{2+} agent, and comprising micropills dissolving in the intestine and micropills for rapid dissolution in the stomach, said micropills dissolving in the intestine consisting of cores of bromodihydroartemisinin and pharmaceutically acceptable excipients enrobed in intestinal-release coating, and said rapid-release micropills dissolving in the stomach consisting of Fe^{2+} agent and pharmaceutically acceptable excipients. The micropills of intestinal-release bromodihydroartemisinin and the micropills of rapid-release Fe^{2+} agent are packaged together in gelatin capsules dissolving in the stomach, thus constituting a dual-release formulation.

(57) 摘要:

一种由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方胶囊制剂, 包括肠溶微丸和胃溶速释微丸, 所述肠溶微丸由溴代双氢青蒿素与药学上可接受的赋形剂制成丸芯再包肠溶衣而成, 所述胃溶速释微丸由 Fe^{2+} 剂与药学上可接受的赋形剂制成, 然后将溴代双氢青蒿素肠溶微丸和 Fe^{2+} 剂胃溶速释微丸装于胃溶胶囊壳中制成复方胶囊制剂。

WO 2012/136125 A1

说明书

发明名称: 由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂

[1] 技术领域

[2] 本发明属于药学领域，涉及一种将溴代双氢青蒿素制成肠溶微丸与 Fe^{2+} 剂制成胃溶速释微丸后装入同一胶囊的双释复方制剂。本发明的制剂主要用于治疗广谱的癌症。

[3] 背景技术

[4] 我们早期的研究表明：溴代双氢青蒿素具有比母核-青蒿素更加高效的抗癌作用（详见'授权公告号为：CN100480250C 中国专利号：CN200610144186.3'的发明专利）。作用机理是由于癌症细胞分裂时需要大量 Fe^{2+} 质才能复制 DNA，因此癌细胞的 Fe^{2+} 质含量比正常细胞高出许多。而溴代双氢青蒿素的青蒿素分子中带有独特的内氧桥结构，它和 Fe^{2+} 接触以后内氧桥断裂产生称为'自由基'的带电原子，此带电自由基会向细胞膜发起攻击，造成癌细胞的胀亡或凋亡。由此可见， Fe^{2+} 和氧桥基团在抗癌功能上具有不可分割性，在临床上，为了患者服用方便，同时起到较好的抗癌效果，最好是将 Fe^{2+} 剂和溴代双氢青蒿素制成复方制剂。但是， Fe^{2+} 剂和溴代双氢青蒿素在胃里面直接碰面（起反应）极易对胃壁细胞造成伤害。

[5] 发明内容

[6] 鉴于上述问题，本发明的目的是提供一种由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂。根据 Fe^{2+} 剂是在胃酸条件下、在胃里面吸收，而溴代双氢青蒿素是在空肠开始吸收的特点，将溴代双氢青蒿素包肠溶衣制丸，铁剂为普通胃溶微丸。溴代双氢青蒿素为缓释、铁剂为速释，在时间上和组织部位上将两种成份分开就可避免伤胃的副作用。

[7] 为了达到上述目的，本发明采用了以下技术方案：一种由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂，包括肠溶微丸和胃溶速释微丸，肠溶微丸是由溴代双氢青蒿素与药学上可接受的赋形剂制成丸芯后再由肠溶包衣料包肠溶衣而成； Fe^{2+} 剂则与药学上可接受的赋形剂制成胃溶速释微丸，然后将溴代双氢青

蒿素肠溶微丸和 Fe^{2+} 剂胃溶速释微丸装于普通胃溶胶囊壳中制成复方双释胶囊制剂，按质量百分比计，此复方双释胶囊制剂中溴代双氢青蒿素含量为 15-20%， Fe^{2+} 含量为 1.5~2.0%，余量为赋形剂。

[8] 本发明中 Fe^{2+} 剂可以为硫酸亚铁，乳酸亚铁或琥珀酸亚铁，我们优选硫酸亚铁（ $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ），按质量百分比计，在由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂中，溴代双氢青蒿素含量为 15-20%，硫酸亚铁含量为 7.5~10%，余量为赋形剂。

[9] 本发明提供了溴代双氢青蒿素肠溶微丸的丸芯及包衣配方：溴代双氢青蒿素肠溶微丸的丸芯由溴代双氢青蒿素与乳糖，淀粉，硬脂酸镁按常规微丸丸芯制备法制成。溴代双氢青蒿素肠溶微丸的肠溶包衣料由肠溶丙烯酸，苯二甲酸乙二酯，吐温 -80，蓖麻油，80% 乙醇制成。最后按照常规制微丸法进行包衣制备得到溴代双氢青蒿素肠溶微丸。

[10] 上述溴代双氢青蒿素肠溶微丸的肠溶包衣料也适合用市售肠溶包衣料作为缓释微丸的包衣。

[11] 本发明还提供了 Fe^{2+} 剂胃溶速释微丸的丸芯配方， Fe^{2+} 剂胃溶速释微丸的丸芯由 Fe^{2+} 剂与乳糖，糊精及 10%PVP 乙醇液按现有微丸丸芯制备法制成。所制微丸为胃溶速释。本发明中，可根据需要对 Fe^{2+} 剂胃溶速释微丸进行包胃溶衣或者不包衣处理。

[12] 上述两种微丸（溴代双氢青蒿素肠溶微丸和 Fe^{2+} 剂胃溶速释微丸）可分别包不同的彩衣以示区别或不包彩衣，但堆比要一致，然后按各自的临床所需含量比例进行干混，装填胶囊。本剂型临床应用适合于广谱的癌症用药。

[13] 我们选取硫酸亚铁和溴代双氢青蒿素组合（复方制剂）做以下体外抗肿瘤试验：

[14] 方法：取对数生长期的肝癌 MHCC97 细胞，按常规消化后调成 8×10^3 的悬液接种于 96 孔板细胞培养板中。培养 24h 后吸出培养液，按一定比例将硫酸亚铁和溴代双氢青蒿素（Br-DHA）与细胞培养液调配后再加入。设空白对照孔和 Br-DHA 对照孔，于培养箱内继续培养 3 天。常规方法细胞计数结果见表 1。

[15] 表 1 Fe^{2+} 剂（硫酸亚铁）和溴代双氢青蒿素对人癌细胞株 MHCC97 体外抗肿

瘤活性

[16] [Table 1]

组别	样本数	药物剂量		细胞存活率 %
		硫酸亚铁 (nM)	溴代双氢青蒿素 (nM)	
空白对照	4	-	-	100.0 ± 8.9
溴代双氢青蒿素	4	-	400	80.2 ± 16.5
复方制剂	4	100	400	16.3 ± 3.8
	4	100	200	23.7 ± 8.9
	4	100	100	26.6 ± 12.1
	4	100	50	33.1 ± 4.5

[17] 本实验显示，Fe²⁺ 剂（硫酸亚铁）和 Br-DHA 的复方有显著的体外抗肿瘤作用。

[18] 本发明的有益效果在于：本发明实现了在同一胶囊制剂中患者可同时服用溴代双氢青蒿素肠溶微丸和 Fe²⁺ 剂胃溶速释微丸，服用方便，并且溴代双氢青蒿素肠溶微丸和 Fe²⁺ 剂胃溶速释微丸装成胶囊剂，Fe²⁺ 剂胃溶速释微丸在胃酸条件下、在胃里面吸收，溴代双氢青蒿素肠溶微丸是在空肠开始吸收，避免了溴代双氢青蒿素和 Fe²⁺ 剂在胃部作用，对胃壁细胞造成伤害的后果。同时，溴代双氢青蒿素为缓释、Fe²⁺ 剂为速释，在时间上和组织部位上将两种成份分开就可避免伤胃的副作用。

[19] 具体实施方式

[20] 本发明用以下实施例加以说明。制丸和包衣均为药学的公知技术，以下实施例主要描述复方双释制剂的组方。但本发明不限于以下实施例：

[21] 实施例 1

[22] 制备溴代双氢青蒿素肠溶微丸：称取溴代双氢青蒿素 33g，与乳糖 50g、淀粉

28g、硬脂酸镁 3g，按常规制微丸法制成丸芯；其包衣料选用肠溶丙烯酸 62g，苯二甲酸乙二酯 1g，吐温 -80 0.8g，蓖麻油 10ml，80% 乙醇 20ml；先将肠溶丙烯酸溶于 80% 乙醇后，再加入其余包衣料成分，待完全混匀后得到包衣料，用此包衣料对前述丸芯进行包衣制备溴代双氢青蒿素肠溶微丸，微丸粒径 30 目。该配方的包衣料缓释时间为 2-3 小时，溶解 PH 为 5.3-6.5，并与包衣层厚无关，符合不能在胃酸中溶解而要在肠道中溶解的临床要求。

[23] 制备 Fe^{2+} 剂（琥珀酸亚铁）胃溶速释微丸：称取琥珀酸亚铁 20g，乳糖 25g 及糊精 15g 为固体分散体系载体，适量 10%PVP 乙醇液为黏合剂，溶剂法制粒得到琥珀酸亚铁胃溶速释微丸，微丸粒径 30 目。

[24] 溴代双氢青蒿素肠溶微丸包彩衣，琥珀酸亚铁胃溶速释微丸不包外衣，然后进行干混（充分混合均匀），装填 1000 粒胶囊。

[25] 按《中国药典 2005 版二部附录》配制胃液及肠溶液，按溶出度测定法检测：

[26] 表 2

[27] [Table 2]

检测项目	胃液中溶出度	肠溶液中溶出度
琥珀酸亚铁 胃溶速释微丸	1 小时， 60%	2 小时， 87%
溴代双氢青蒿素肠溶微丸	8 小时， 未溶出	2 小时， 62%

[28] 实施例 2

[29] 制备溴代双氢青蒿素肠溶微丸：称取溴代双氢青蒿素 40g，与乳糖 72g，硬脂酸镁 5g，制成丸芯；其包衣料用肠溶丙烯酸 6g，苯二甲酸乙二酯 0.8g，吐温 -80 1g，蓖麻油 10ml，80% 乙醇 20ml；肠溶丙烯酸溶于 80% 乙醇后，再加入其余包衣料成分，完全混匀后进行包衣，粒径 30 目。

[30] 制备 Fe^{2+} 剂（硫酸亚铁）胃溶速释微丸：称取硫酸亚铁 20g，乳糖 30g 及糊精 10g 为固体分散体系载体，适量 10%PVP 乙醇液为黏合剂，溶剂法制粒，粒径 30 目。

[31] 溴代双氢青蒿素肠溶微丸包彩衣，硫酸亚铁胃溶速释微丸包素衣，然后进行干

混（充分混合均匀），装填 1000 粒胶囊。

[32] 按《中国药典 2005 版二部附录》配制胃液及肠溶液，按溶出度测定法检测：

[33] 表 3

[34] [Table 3]

检测项目	胃液中溶出度	肠溶液中溶出度
硫酸亚铁 胃溶速释微丸	1 小时， 95%	2 小时， 90%
溴代双氢青蒿素肠溶微丸	8 小时， 未溶出	2 小时， 90%

[35] 实施例 3

[36] 制备溴代双氢青蒿素肠溶微丸：称取溴代双氢青蒿素 44g，与乳糖 50g、淀粉 23g、硬脂酸镁 3g，制成丸芯；其包衣料用肠溶丙烯酸 6g，苯二甲酸乙二酯 1.2g，吐温 -80 0.8g，蓖麻油 5ml，80% 乙醇 25ml；肠溶丙烯酸溶于 80% 乙醇后，加入其余包衣料成分，完全混匀后进行包衣，粒径 30 目。

[37] 制备 Fe^{2+} 剂（乳酸亚铁）胃溶速释微丸：称取乳酸亚铁 22g，乳糖 20g 及糊精 20g 为固体分散体系载体，适量 10%PVP 乙醇液为黏合剂，溶剂法制粒，粒径 30 目。

[38] 将上述溴代双氢青蒿素肠溶微丸和乳酸亚铁胃溶速释微丸进行干混（充分混合均匀），装填 1000 粒胶囊。

[39] 按《中国药典 2005 版二部附录》配制胃液及肠溶液，按溶出度测定法检测：

[40] 表 4

[41] [Table 4]

检测项目	胃液中溶出度	肠溶液中溶出度
乳酸亚铁剂胃溶速释微丸	1 小时， 80%	2 小时， 85%
溴代双氢青蒿素肠溶微丸	8 小时， 未溶出	2 小时， 86%

[42] 用本发明复方双释胶囊制剂做了以下体内抗肿瘤试验：

[43] 方法：大鼠 40 只，雌雄各半。人肺癌细胞株 A549 接种于肩背皮下。2 周后瘤体积约为 1cm^3 时，随机分成 4 组：模型组，紫杉醇对照组，双氢青蒿素对照

组，实施例 2 所制备的复方双释胶囊制剂组。紫杉醇按临床剂量折算后注射；双氢青蒿素按每日 0.898mg/ 只的剂量配成羧甲基纤维素悬浊液灌胃；将实施例 2 所制备的复方双释胶囊制剂拆散，取出溴代双氢青蒿素肠溶微丸和硫酸亚铁胃溶速释微丸，按每日每只大鼠同时灌胃含 4.4mg 溴代双氢青蒿素肠溶微丸的羧甲基纤维素悬浊液，和含 1.74mg 硫酸亚铁胃溶速释微丸的羧甲基纤维素悬浊液。上、下午各灌一次，模型组羧甲基纤维素悬浊液灌胃。每周测瘤体积 2 次，4 周处死，取瘤称重。结果见表 5。

[44] 表 5 硫酸亚铁和溴代双氢青蒿素双释制剂对人肺癌 A549 的抗肿瘤活性

[45] [Table 5]

组别	瘤体积 (mm ³)	瘤重量 (g)
模型组	2059.52 ± 23.35	24.40 ± 17.13
紫杉醇组	1769.36 ± 10.11	18.35 ± 9.99
双氢青蒿素组	2285.62 ± 17.66	23.90 ± 5.51
复方双释胶囊（实施例 2）制剂组	1008.53 ± 12.21	13.50 ± 8.78

[46] 本实验显示，Fe²⁺ 制剂和溴代双氢青蒿素的双释制剂在体内有显著的抗肿瘤活性，效果明显优于紫杉醇。

[47] 对服用实施例 2 复方双释胶囊制剂组的大鼠分离瘤体后做了组织切片的观察：瘤体切面灰白色，中心呈絮状。无细胞结构区域面积大，内部坏死面积约 76.47%。坏死周边局部有粘液水肿。切片进一步显示，该制剂有明显的杀灭癌细胞功能。

权利要求书

- [权利要求 1] 一种由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂，其特征在于：包括肠溶微丸和胃溶速释微丸，肠溶微丸是由溴代双氢青蒿素与药学上可接受的赋形剂制成丸芯后再由肠溶包衣料包肠溶衣而成； Fe^{2+} 剂则与药学上可接受的赋形剂制成胃溶速释微丸，然后将溴代双氢青蒿素肠溶微丸和 Fe^{2+} 剂胃溶速释微丸装于普通胃溶胶囊壳中制成复方双释胶囊制剂，按质量百分比计，此复方双释胶囊制剂中溴代双氢青蒿素含量为 15-20%， Fe^{2+} 含量为 1.5~2.0%。
- [权利要求 2] 根据权利要求 1 所述的由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂，其特征在于 Fe^{2+} 剂为硫酸亚铁，乳酸亚铁或琥珀酸亚铁。
- [权利要求 3] 根据权利要求 2 所述的由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂，其特征在于：按质量百分比计，此复方双释胶囊制剂中溴代双氢青蒿素含量为 15-20%，硫酸亚铁含量为 7.5~10%。
- [权利要求 4] 根据权利要求 1 或 3 所述的由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂，其特征是溴代双氢青蒿素肠溶微丸的丸芯由溴代双氢青蒿素与乳糖，淀粉，硬脂酸镁制成。
- [权利要求 5] 根据权利要求 1 或 3 所述的由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂，其特征是溴代双氢青蒿素肠溶微丸的肠溶包衣料由肠溶丙烯酸，苯二甲酸乙二酯，吐温 -80，蓖麻油，80% 乙醇制成。
- [权利要求 6] 根据权利要求 1 或 3 所述的由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂，其特征是溴代双氢青蒿素肠溶微丸的肠溶包衣料也适合用市售肠溶包衣料作为缓释微丸的包衣。
- [权利要求 7] 根据权利要求 1 或 3 所述的由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂，其特征是 Fe^{2+} 剂胃溶速释微丸的丸芯

由 Fe^{2+} 剂与乳糖，糊精及10%PVP 乙醇液制成。

[权利要求 8]

一种由溴代双氢青蒿素和 Fe^{2+} 剂组成的复方双释胶囊制剂作为抗肿瘤药物的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073436**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)

CNPRSABS, CNTXT, DWPI, CNABS, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI

KW: ferrous, ferralium, delayed release, quick release, pellets, gelatin capsule, tumor, Brominated, Bromodihydro, artemisinin, ferro-, ferrous sulfate, iron sulfate, ferrous lactate, iron lactate, ferrous succinate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1679587 A (SICHUAN DALURONGDONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 October 2005 (12.10.2005), see claims 1-4, and description, pages 7-15	1-8
A	CN 1923192 A (ZHU, Qishun et al.), 07 March 2007 (07.03.2007), see claims 1-8, and description, embodiments 1-5	1-8
A	CN 1668293 A (UNIVERSITY OF WASHINGTON), 14 September 2005 (14.09.2005), see claims 13, 14, and 19, and description, pages 14-15	1-8
PX	CN 102038677 A (SHI, Yanyu), 04 May 2011 (04.05.2011), see claims 1-10	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 24 June 2012 (24.06.2012)	Date of mailing of the international search report 05 July 2012 (05.07.2012)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHANG, Wei Telephone No.: (86-10) 62411128

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073436

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.:8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
According to the requirements in PCT Rule 39.1(iv), the method for treatment of diseases is not a subject matter that warrants an international search.
This search report is made on the basis of expectations of pharmaceutical use.
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/CN2012/073436

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1679587 A	12.10.2005	CN 1311832 C	25.04.2007
CN 1923192 A	07.03.2007	None	
CN 1668293 A	14.09.2005	EP 1531851 A2	25.05.2005
		JP 2005535606 A	24.11.2005
		RU 2325156 C2	27.05.2008
		JP 4440768 B2	24.03.2010
		AU 2003243418 B2	29.02.2009
		AU 2003243418 A1	22.12.2003
		BR 0311627 A	30.08.2005
		ZA 200500023 A	28.12.2005
		IN 200403028P4 P4	17.02.2006
		CN 1313145 C	02.02.2007
		WO 03103592 A2	18.12.2003
		NZ 537114 A	23.02.2007
		US 2004067875 A1	08.04.2004
		CN 101843904 A	29.09.2010
		US 8048850 B2	01.11.2011
		EP 1531851 B1	14.12.2011
		WO 03103592 A3	12.08.2004
CN 102038677 A	04.05.2011	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073436

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/357 (2006.01) i

A61K 33/26 (2006.01) i

A61K 47/02 (2006.01) i

A61K 47/06 (2006.01) i

A61K 9/52 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/073436

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))

CNPRSABS, CNTXT, DWPI, CNABS, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI

KW: 溴代双氢, 青蒿素, 亚铁, 硫酸亚铁, 乳酸亚铁, 琥珀酸亚铁, 铁剂, 缓释, 速释, 微丸, 胶囊, 肿瘤, Brominated, Bromodihydro, artemisinin, ferro-, ferrous sulfate, iron sulfate, ferrous lactate, iron lactate, ferrous succinate

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
A	CN1679587A (四川大陆蓉东制药有限公司), 12.10 月 2005(12.10.2005), 参见权利要求 1-4, 说明书第 7-15 页	1-8
A	CN1923192A (朱启顺等), 07.3 月 2007(07.03.2007), 参见权利要求 1-8, 说实施例 1-5	1-8
A	CN1668293A (华盛顿大学), 14.9 月 2005(14.09.2005), 参见权利要求 13、14、19, 说明书 14-15 页	1-8
PX	CN102038677A (石雁羽), 04.5 月 2011(04.05.2011), 参见权利要求 1-10	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

24.6 月 2012 (24.06.2012)

国际检索报告邮寄日期

05.7 月 2012 (05.07.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

张伟

电话号码: (86-10) 62411128

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：8

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

根据细则39.1(iv)的规定，疾病治疗方法属于不进行检索的主题。

本报告基于制药用途的预期对其进行了检索。

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/CN2012/073436

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1679587A	12.10.2005	CN1311832C	25.04.2007
CN1923192A	07.03.2007	无	
CN1668293A	14.09.2005	EP1531851A2	25.05.2005
		JP2005535606 A	24.11.2005
		RU2325156C2	27.05.2008
		JP4440768B2	24.03.2010
		AU2003243418B2	29.02.2009
		AU2003243418A1	22.12.2003
		BR0311627A	30.08.2005
		ZA200500023A	28.12.2005
		IN200403028P4 P4	17.02.2006
		CN1313145C	02.02.2007
		WO03103592A2	18.12.2003
		NZ537114A	23.02.2007
		US2004067875A1	08.04.2004
		CN101843904A	29.09.2010
		US8048850B2	01.11.2011
		EP1531851B1	14.12.2011
		WO03103592A3	12.08.2004
CN102038677A	04.05.20115	无	

主题的分类

A61K 31/357 (2006.01) i
 A61K 33/26 (2006.01) i
 A61K 47/02 (2006.01) i
 A61K 47/06 (2006.01) i
 A61K 9/52 (2006.01) i
 A61P 35/00(2006.01) i