

(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
2011年11月3日 (03.11.2011)

PCT



(10) 国际公布号

W O 2011/134369 A 1

- (51) 国际分类号 :
 A61K 31/4365 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
 A61K 47/20 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
 A61K 47/26 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
 A61K 47/30 (2006.01) A61P 7/92 (2006.01)
 A61K 47/40 (2006.01)
- (21) 国际申请号 : PCT/CN201 1/073 162
- (22) 国际申请日 : 2011年4月22日 (22.04.2011)
- (25) 申办语言 : 中文
- (26) 公布语言 : 中文
- (30) 优先权 :
 201010158669.5 2010年4月27日 (27.04.2010) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 孙远 (SUN, Yuan) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市大浦工业区开泰路, Jiangsu 222000 (CN)。
- (72) 发明人及
 (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 岑均达 (CEN Jimda) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。 张春红 (ZHANG, Chun-hong) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市大浦工业区开泰路, Jiangsu 222000 (CN)。 张起 (ZHANG, Qi) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市大浦工业区开泰路, Jiangsu 222000 (CN)。 吕爱锋 (LU, Aifeng) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市大浦工业区开泰路, Jiangsu 222000 (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)o
- (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, MY, MW, MX, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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), 政亚 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)。

本国国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR IMPROVING SOLUBILITY OF PRASUGREL AND ITS PREPARATION METHOD

(54) 发明名称 : 提高普拉格雷溶出度的药物组合物及其制备方法

(57) Abstract: A pharmaceutical composition containing prasugrel and its salts, and its preparation method. The pharmaceutical composition improves the solubility of prasugrel and its salts at high pH by using solid dispersion technology, inclusion technology or adding surfactants.

(57) 摘要 :

一种含有普拉格雷及其盐的药物组合物及其制备方法。所述药物组合物通过采用固体分散技术、包合技术或加入表面活性剂提高了普拉格雷及其盐在较高pH值条件下的溶出度。

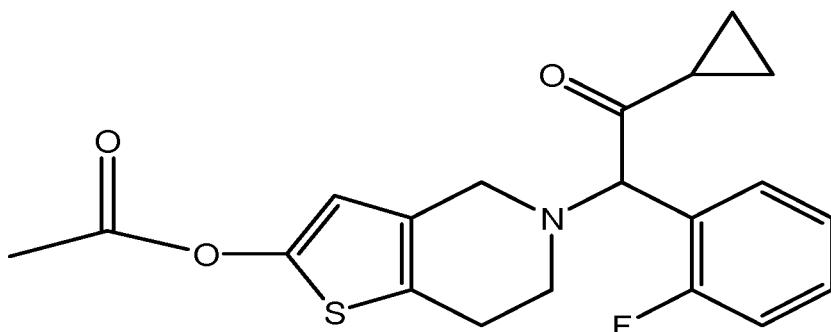
提高普拉格雷溶出度的药物组合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种含有普拉格雷及其盐的药物组合物及其制备方法，尤其涉及通过采用固体分散体技术、包合物技术或表面活性剂技术提高了普拉格雷及其盐在较高 pH 值条件下的溶出度的组合物及其制备方法。

背景技术

普拉格雷 (prasugard)，其化学名为 5-[(IRS)-2-环丙基-1-(2-氟苯基)-2-氧化乙基]-4,5,6,7-四氢噻吩[3,2-c]吡啶-2-基醋酸酯 (5-(2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-2-yl acetate)。



15

分子式： $C_{20}H_{20}FN_0O_3S$ ，分子量：373.44。

普拉格雷是一种口服的血小板抑制剂，抗凝血药物。本品最初开发用于需要经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合症的患者，包括需要进行支架置人术的患者。研究结果显示普拉格雷比氯吡格雷更能有效地降低非致死性心脏病和卒中导致的死亡，明显降低支架内血栓风险。

礼来公司于 2006 年申请了普拉格雷盐酸盐的相关专利 (US20080166893)，并在专利中提出了给药方案。目前，盐酸普拉格雷薄膜包衣片 (prasugard, Efient) 已在欧洲，美国上市，其规格为 5mg、10mg，菱形片，在 pH 1~4 中微溶，pH 5 中极微溶，pH 6~7 中不溶，单次负荷剂量 60mg，10mg 维持剂量，同时每天还应服用 75~325mg

阿司匹林。盐酸普拉格雷在较高的胃内 pH 下同碱基相比，有较高的生物利用度。根据 FDA-review 相关报道，单独服用盐酸普拉格雷或普拉格雷碱基时，生物利用度相近；当同服 α P₁ 或 H₂ 受体拮抗剂合用时，胃内 pH 升高，普拉格雷碱基的生物利用度明显低于盐酸盐。由盐酸普拉格雷及普拉格雷的溶解性可知，普拉格雷在 pH 1~7 中溶解性均比盐酸盐差，而脂溶性碱基较盐酸盐较强。所以如果提高碱基的生物利用度，可以提高碱基在不同 pH 下的溶出度。

固体分散体是指药物以分子、胶态、无定形、微晶等状态均匀分散在某一固态载体物质中所形成的分散体系。采用固体分散体技术可以增加难溶性药物的溶解度和溶出度，从而提高药物的生物利用度。固体分散体为中间产物，可以根据需要进一步制成胶囊剂、片剂等，有利于药物制剂的进一步工业化生产。

表面活性剂具有既亲水又亲油的两亲性，通过改善药物的润湿性，防止药物粒子聚结，以及胶束增溶作用，可提高疏水性药物的溶出度，从而提高药物的生物利用度。表面活性剂的种类大体可以分为四类，阴离子型表面活性剂，阳离子型表面活性剂，两性表面活性剂以及非离子型表面活性剂。

包合物是指一种药物分子结构被全部或部分包含入另一种物质的分子腔中而形成的独特形式的络合物。包合作用主要是一物理过程，形成条件取决于两分子间的范德华力，分散力，偶极子间引力。制备包合物所采用的方法很多，如共沉淀法、研磨法、超声法、冷冻干燥法等。具有包合性能的物质主要有环糊精、环糊精衍生物和尿素等。环糊精常见的为 α 、 β 和 γ 三种。环糊精包合技术在药剂学中的应用日益广泛，主要用于有效增加难溶性药物溶解度，增加不稳定性药物的稳定性，掩蔽药物刺激性气味等。

发明内容

本发明的目的在于提供一种含有普拉格雷及其盐的药物组合物，其中所述的普拉格雷及其盐以分子、离子、晶体、或无定型的形式存在于组合物中，其中：

所述药物组合物能够提高普拉格雷及其盐在较高 pH 值条件下的

溶出度；

所述的溶出度与盐酸普拉格雷相近或比之更高；

所述的pH范围为 $1.0 < \text{pH} \leq 7.0$ ；

所述的组合物含有表面活性剂；

所述的普拉格雷及其盐以包合物形式存在，所述的包合物含有环糊精及其衍生物，所述的环糊精选自 β -CD或HP- β -CD，优选 β -CD，其中普拉格雷及其盐同 β -CD的质量比为 $1:0.5 \sim 1:30$ ，优选 $1:1 \sim 1:15$ ，更优选 $1:1 \sim 1:5$ 。

所述的普拉格雷及其盐以固体分散体形式存在，其中所述的组合物还含有亲水性载体材料，该亲水性载体材料选自聚维酮(PVP)类、聚乙二醇类、甘露醇、纤维素类和/或环糊精及其衍生物，优选PVP类、纤维素类和/或甘露醇，更优选PVP类，最优选PVP-K12或PVP-K30；其中普拉格雷及其盐同载体材料的重量比选自 $1:1 \sim 1:20$ ，优选 $1:1 \sim 1:10$ ，更优选 $1:3 \sim 1:5$ ；

所述的药物组合物为固体制剂，其特征为：

(1) 药物的粒径范围：90%的药物粒径小于等于 $75\mu\text{m}$ ；

(2) 在制剂中含有一定量的表面活性剂。

其中所述的粒径范围小于等于 $50\mu\text{m}$ ，所述的粒径范围小于等于 $10\mu\text{m}$ ，优选小于等于 $5\mu\text{m}$ ，所述的表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、胆盐，吐温类、司盘、聚氧乙烯型或/和泊洛沙姆，优选十二烷基硫酸钠、胆盐或/和泊洛沙姆，更优选十二烷基硫酸钠；其中普拉格雷及其盐同表面活性剂的质量比小于等于 $1:20$ ，优选小于等于 $1:10$ ，更优选小于等于 $1:2$ ；所述的固体制剂可含填充剂，所述的填充剂选自甘露醇、淀粉、改性淀粉、微晶纤维素、乳糖或/和磷酸氢钙，优选甘露醇与微晶纤维素的组合物；所述的固体制剂包含润滑剂，所述的润滑剂选自硬脂酸金属盐、硬脂酸、氢化植物油、滑石粉或/和胶态二氧化硅，优选胶态二氧化硅、硬脂酸镁的组合物；按固体制剂的重量为100%计，所述的胶态二氧化硅的重量百分比为 $0\% \sim 5\%$ ，优选 $0\% \sim 3\%$ ，更优选 $0\% \sim 2\%$ ；按固体制剂的重量为100%计，所述的硬脂酸镁的重量百分比为 $0.5\% \sim 1\%$ ；

本发明的另一目的在于提供一种制备所述的包合物的方法，该方

法选自共沉淀法、捏合法、超声法、冷冻干燥法或喷雾干燥法优选共沉淀法、捏合法或冷冻干燥法，更优选共沉淀法或捏合法；其中采用的包含材料为环糊精及其衍生物，优选 β -CD及其衍生物，最优选 β -CD。

本发明的另一目的在于提供一种制备所述固体分散体的方法，其选自溶剂法、熔融法、溶剂-熔融法或研磨法，优选溶剂法或研磨法，更优选溶剂法；其中所述溶剂选自丙酮、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、DMF 或/和乙醚，优选丙酮、乙醇、甲醇、乙酸乙酯或/和二氯甲烷，更优选丙酮或/和乙醇。

单纯的采用药物微粉化处理后发现，药物在 pH4.5，pH6.8 条件下溶出度有所提高，但是与盐酸盐微粉化制剂相比仍有差距，故需采用其他的方法。

本发明目的通过以下技术方案实现的：

1、固体分散体制备

本发明所提及的亲水性载体材料包括 PVP 类，聚乙二醇类，表面活性剂，甘露醇，纤维素类和环糊精及其衍生物。PVP 类材料，按照粘度不同，分为 PVP-K12, PVP-K-17, PVP-K25, PVP-K29/32, PVP-K90, PVPP 以及共聚维酮。被用作固体分散体的聚乙二醇，按照分子量的不同，分为 PEG4000, PEG6000, PEG12000, PEG20000。所使用的表面活性剂，按照所带电荷分为阳离子型、阴离子型、两性离子表面活性剂。其中，阴离子型号表面活性剂包含十二烷基硫酸钠，硬脂酸钠，十六醇硫酸钠，二乙基琥珀酸磺酸钠，十二烷基苯磺酸钠以及胆盐。非离子型表面活性剂包含司盘类，吐温类，聚氧乙烯型，泊洛沙姆等。

由于药物溶解性差，制备固体分散体需采用非水溶剂。本发明对常用有机溶剂如：丙酮、乙醇、二氯甲烷、甲醇、氯仿、乙酸乙酯、甲醇，DMF、乙醚进行了研究。

(1) 溶剂法制备固体分散体：取载体材料和药物投料比为 1:1～1:20，分别加入适当有机溶剂搅拌溶解，溶液混合均匀，旋转蒸发，水浴 25-65 °C，蒸发 0.1-5h，真空干燥 5-30h，温度为 25-60 °C，干燥后研磨过 60 目-120 目筛。

(2) 喷雾干燥法制备固体分散体：取载体材料和药物投料比为 1:1～1:20，分别加入适当有机溶剂搅拌溶解，将溶解后的有机溶剂混

合均匀后喷雾干燥。

(3) 研磨法制备固体分散体：取载体材料和药物投料比为 1:1—1:20，混匀，置于研钵，球磨机或胶体磨中，共研磨，取出，过 80-100 目筛。

5 所得的固体分散体可制备成片剂、胶囊剂、颗粒剂等，其中制备片剂或胶囊剂，可加入助流剂和润滑剂，包括滑石粉，聚乙二醇，胶体二氧化硅，硬脂酸镁，十二烷基硫酸钠的混合物，用量为片重或胶囊的 0.1%—5%，可加入崩解剂，包括交联羧甲基纤维素钠，交联聚维酮，羧甲基淀粉钠，可加入填充剂包括淀粉、改性淀粉、甘露醇、微晶纤维素。

2、药物组合物中加入表面活性剂

单纯的采用原料微粉化处理后发现，同盐酸普拉格雷制剂溶出度进行比较，溶出度提高较明显，而在 pH6.8 条件下溶出度低于盐酸普拉格雷，通过加入一定比例的表面活性剂，使微粉化原料的溶出度在高 pH 值下，能达到同盐酸盐微粉化制剂相同或是更高的溶出度。

15 表面活性剂为本领域技术人所熟知的，分为阴离子表面活性剂十二烷基硫酸钠、胆盐；非离子型表面活性剂 吐温类、司盘、聚氧乙烯型、泊洛沙姆。本发明在筛选过程中发现所用的表面活性剂中，对于普拉格雷增溶的效果优选十二烷基硫酸钠、胆盐、泊洛沙姆，更优选十二烷基硫酸钠和胆盐，最优选十二烷基硫酸钠。

20 对于药物粒径，本发明亦进行了研究。药物粒径发现药物粒径越小，越有利于药物的溶出。药物粒径范围小于等于 75μm，优选小于等于 50μm，更优选小于等于 10μm，最优选小于等于 5μm。

关于表面活性剂用量，本发明亦进行了筛选，实验发现药物同表面活性剂用量比例范围小于等于 1:20，对药物的增溶效果比较好，该范围内优选小于等于 1:10，更优选小于等于 1:2。

填充剂为甘露醇、淀粉、改性淀粉、微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙中的一种或几种的组合物，优选甘露醇与微晶纤维素的组合物。

30 润滑剂为硬脂酸金属盐、硬脂酸、氢化植物油、滑石粉、胶态二氧化硅中的一种或几种的组合物，优选胶态二氧化硅、硬脂酸镁的组合物。所述的微粉硅胶的重量百分比为 0%—5%，优选 0%—3%，更优

选 0~2%。硬脂酸镁的重量百分比为 0.5%~1%。

该方法的制备工艺可以为干法制粒技术，把除润滑剂外的所有成分，包括活性成分和表面活性剂，预先混合在一起，然后通过用筛选、压缩、筛分颗粒大小，加入润滑剂，再通过压片或直接填充胶囊。如果表面活性剂为油状，半固体可以先用微晶纤维素或用微粉硅胶混合，过筛后再同药物混合，干法制粒。

制备工艺也可以为湿法制粒。通过湿法制粒，把除润滑剂外的所有成分，包括活性成分和表面活性剂，混合在一起，用纯化水进行润湿、干燥，亦可以将表面活性剂加入纯化水中，以其作为润湿剂，制粒干燥。润滑剂混合后，压片或填充胶囊。

还可以采用直接进行压片法：混合除了润滑剂外的所有成分，进行过筛混合均匀后，加入润滑剂，最后直接压片或直接填充入胶囊中。

3、包合物制备

(1) 饱和水溶液法制备包合物：配置包合材料的饱和溶液，控制溶液温度为 40℃，将药物溶于丙酮，搅拌下，滴入到饱和溶液中，恒温搅拌 8h，冷却析固，将混浊液用布氏漏斗过滤，选用乙醚作为良溶剂，洗涤滤饼后，减压干燥除去水分及有机溶剂。

(2) 研磨法制备包合物：包合材料置于研钵中，加入适量水，先将研磨均匀后，将微粉化药物置于研钵中共研磨，研磨成糊状，干燥，洗涤，减压干燥。

其中所述包合材料为 β -环糊精 (β -CD) 及其 β -环糊精的衍生物，优选 β -环糊精。所述溶剂为丙酮、无水乙醇、二氯甲烷、甲醇、氯仿等。

同时，本发明也研究了采用非均相体系包合，但结果发现包合效果较差。

通过本发明制备得到的普拉格雷固体分散体及包合物，均为制剂中间体，亦可制备成相应的胶囊剂或片剂。

将固体分散体或包合物作为制剂中间体，制备的胶囊剂或片剂可含有填充剂，选用甘露醇，淀粉，改性淀粉，微晶纤维素，山梨糖醇，蔗糖。除活性成分和填充剂以外，药用固体单元剂型可以含有多种其他常规的赋形剂，如崩解剂和少量的润滑剂。润滑剂包括硬脂酸金属

盐(镁、钙、钠)，硬脂酸，蜡，氢化蓖麻油，滑石粉和胶质二氧化硅。崩解剂包括羧甲基淀粉钠，交联羧甲基纤维素钠，交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)，低取代羟丙基纤维素，改性玉米淀粉、预胶化淀粉和天然淀粉。

5 普拉格雷固体分散体及包合物的制剂工艺，可以采用粉末直接压片工艺，或干法制粒工艺进行制备。

本发明是以普拉格雷和亲水性载体材料为材料，分别采用加入表面活性剂的方法、固体分散体技术以及包合物技术，提高普拉格雷碱基及其盐制剂在高pH值中的溶出度，从而提高普拉格雷碱基在高pH值的生物利用度，该发明具有以下优点：

(1) 采用加入表面活性剂的方法、固体分散体技术及包合技术制备普拉格雷碱基制剂，可以提高普拉格雷碱基在较高pH值中的生物利用度，可以提高到和普拉格雷盐酸盐在较高pH值中的将近或更高的溶出度，从而提高生物利用度。

15 (2) 制备的普拉格雷固体分散体及包合物为中间产物，可以根据需要进一步制成胶囊剂、片剂等，有利于药物制剂的进一步工业化生产。

具体实施方式

20 以下将结合实施例具体说明本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质。

实施例 1

药物组合物：

25	药物(普拉格雷)	5g
	十二烷基硫酸钠	10g
	甘露醇	73g
	微晶纤维素	50g
	交联羧甲基纤维素钠	7.5g
30	羟丙甲基纤维素	3g
	硬脂酸镁	1.5g

工艺：

将药物(普拉格雷)微粉化处理，同十二烷基硫酸钠同药物混合，加入处方量微粉硅胶，等量递增依次加入微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素混合，过60目筛5次，最后加入硬脂酸镁(过60目筛预处理)混合均匀，压片。

实施例2：**药物组合物：**

药物(普拉格雷)	5g
10 十二烷基硫酸钠	5g
甘露醇	71.5g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	7.5g
羟丙甲基纤维素	3g
15 微粉硅胶	1.5g
硬脂酸镁	1.5g

工艺：

将药物(普拉格雷)微粉化处理，同除表面活性剂、润滑剂外其它辅料混合均匀。将处方量十二烷基硫酸钠溶解于适量纯化水中，以其作为润湿剂。加入至混合后的辅料中，制备软材，过30目筛制粒，烘干，40目整粒后混入硬脂酸镁，压片。

实施例3：**药物组合物：**

25 药物(普拉格雷)	5g
泊洛沙姆	5g
甘露醇	70g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	7.5g
30 羟丙甲基纤维素	3g
微粉硅胶	3g

硬脂酸镁 1.5g

工艺：

将药物(普拉格雷)微粉化处理，同除表面活性剂、润滑剂外其它辅料混合均匀。将处方量泊洛沙姆溶解于适量纯化水中，以其作为润湿剂。加入至混合后的辅料中，制备软材，过30目筛制粒，烘干，40目整粒后混入硬脂酸镁，压片。

实施例4

药物组合物：

药物:载体	1:1	1:3	1:5	1:8	1:10
药物 (普拉格雷)	2g	2g	2g	2g	2g
PVPK30	2g	6g	10g	16g	20g
丙酮	30ml	30ml	45ml	60ml	90ml
无水乙醇	5ml	10ml	15ml	20ml	30ml

工艺：

称取处方量药物(普拉格雷)溶于丙酮中，PVPK30为载体材料，溶于无水乙醇中，将丙酮和乙醇混合均匀，水浴40℃旋转蒸发，40℃真空干燥24h，研磨过80目筛，即得普拉格雷固体分散体。

实施例5

药物组合物：

药物:载体	1:1	1:3	1:5	1:8	1:10
药物 (普拉格雷)	2g	2g	2g	2g	2g
PVPK30	2g	6g	10g	16g	20g
丙酮	30ml	30ml	45ml	60ml	90ml
无水乙醇	5ml	10ml	15ml	20ml	30ml
PVPP	24g	40g	45g	60g	84g

工艺：

称取处方量药物(普拉格雷)溶于丙酮中，PVPK30为载体材料，

溶于无水乙醇中，将 PVPK30 醇溶液加入至丙酮溶液中，混合均匀。以混合溶液作粘合剂，加入 PVPP 中，分散均匀，水浴 40℃ 旋转蒸发，40℃ 真空干燥 24h，研磨过 80 目筛，即得普拉格雷固体分散体。

5 实施例 6

药物组合物：	药物 (普拉格雷)	2g
丙酮		100ml
PVPK30		20g
无水乙醇		50ml

10 工艺：

称取处方量药物 (普拉格雷) 溶于丙酮中，PVPK30 为载体材料，溶于无水乙醇中，将两种溶剂混匀，喷雾干燥得普拉格雷固体分散体。

实施例 7

15 药物组合物：

药物 (普拉格雷)	1g
丙酮	50ml
PEG6000	3g

工艺：

称取处方量 PEG6000，40℃ 条件下，溶于丙酮中，冷却后加入主药，迅速搅拌至均匀，冷却后析固。

实施例 8

药物组合物：

药物 (普拉格雷)	1g
甘露醇	15g

工艺：

称取处方量微粉化药物 (普拉格雷) 和甘露醇，置于球磨机中，研磨 6h，取出，过 80 目筛，即得普拉格雷固体分散体。

30

实施例 9

药物组合物：

药物(普拉格雷)	1g
甘露醇	10g
微晶纤维素	5g

5 工艺：

称取处方量药物(普拉格雷)、甘露醇和微晶纤维素，置于球磨机中，研磨6h，取出，过80目筛，即得普拉格雷固体分散体。

实施例10

10 药物组合物：

药物：溶剂	药物： β -CD (1:1)	药物： β -CD (1:3)	药物： β -CD (1:5)
药物 (普拉格雷)	5g	2g	1g
丙酮	80ml	40ml	20ml
β -CD	5g	6g	5g
水	140ml	176ml	140ml

工艺：

40℃条件下， β -CD配置成饱和溶液，药物(普拉格雷)溶解于丙酮，搅拌下滴入 β -CD饱和溶液中，分散8h，保持温度40℃。冷却析固，抽滤，用乙醚洗涤，烘干即得普拉格雷包合物。

15

实施例11

药物组合物：

药物：溶剂	药物： β -CD (1:1)	药物： β -CD (1:2)	药物： β -CD (1:3)	药物： β -CD (1:5)
药物 (普拉格雷)	2g	1g	0.665g	0.526g
β -CD	2g	2g	1.995g	2.63g
水	6ml	6ml	5.99ml	7.89ml

工艺：

称取处方量 β -CD 置于研钵中，加入三倍量水，称取药物（普拉格雷）置于研钵中共研磨，研磨成糊状。干燥，洗涤，烘干即得普拉格雷包合物。

5 试验例 1

采用 PVP 为载体材料，溶剂法制备固体分散体（药物：载体=1:10），体外溶出度评价方法为：

(1) 称取含相当碱基 5mg 药物的固体分散体，照溶出度测定方法（附录 XC 第一法），以 1000ml pH4.5 磷酸缓冲液为溶出介质，转速为每分钟 50 转，依法操作，于 5min，10min，15min，20min，30min 取溶液 5ml，滤过，同时补充 5ml 溶出介质，取续滤液作为供试品溶液，液相测定。

(2) 称取含相当碱基 5mg 药物的固体分散体，照溶出度测定方法（附录 XC 第一法），以 1000ml pH6.8 磷酸缓冲溶液为溶出介质，转速为每分钟 50 转，依法操作，经 5min、15min、30min、45min、60min 取溶液 5ml，滤过，同时补充 5ml 溶出介质，取续滤液作为供试品溶液，送于液相室测定。

(3) 制备阳性药物（盐酸普拉格雷）片剂处方如下

盐酸普拉格雷	5.49g
甘露醇	79.51g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	7.5g
羟丙甲基纤维素	3g
微粉硅胶	3g
硬脂酸镁	1.5g

25 工艺：

将阳性药物盐酸普拉格雷微粉化处理，依次加入微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素等量混合，过 60 目筛 5 次，最后加入硬脂酸镁（过 60 目筛预处理）混合均匀，压片。

30 实施例 1-11 的溶出度评价依次采用上述评价体系，溶出度结果显示，普拉格雷碱基固体制剂在高 pH 值下的溶出度明显提高，在此陈列

实施例 1、实施例 5、实施例 10 产物与阳性药物（盐酸普拉格雷）片剂在 pH4.5 及 pH6.8 中溶出度对比数据，其他的就不再赘述。

PH4.5 磷酸缓冲液中的溶出度评价：

5

表 1：盐酸普拉格雷与实施例 1 产物的对比

	0min	5min	10min	15min	20min	30min
盐酸普拉格雷	0	16.71	26.66	32.45	36.78	43.42
实施例 1 产物	0	25.73	53.76	56.93	59.15	60.28

表 2：盐酸普拉格雷与实施例 5 产物的对比

	0min	5min	10min	15min	20min	30min
盐酸普拉格雷	0	16.71	26.66	32.45	36.78	43.42
实施例 5 产物 (普拉格雷:载体=1:1)	0	15.43	27.47	35.71	49.77	52.00
实施例 5 产物 (普拉格雷:载体=1:3)	0	41.30	46.66	49.91	59.45	61.96
实施例 5 产物 (普拉格雷:载体=1:5)	0	58.51	62.89	63.97	64.12	66.70
实施例 5 产物 (普拉格雷:载体=1:8)	0	60.13	64.57	65.92	67.45	68.37
实施例 5 产物 (普拉格雷:载体=1:10)	0	65.98	71.73	72.14	72.57	73.86

表 3：盐酸普拉格雷与实施例 10 产物的对比

	0min	5min	10min	15min	20min	30min
盐酸普拉格雷	0	16.71	26.66	32.45	36.78	43.42

实施例 10 产物 (普拉格雷 : P-CD=1:1)	0	22.6	29.48	36.46	39.46	41.18
实施例 10 产物 (普拉格雷 : β -CD = 1 : 3)	0	52.16	61.6	64.1	64.89	68.67
实施例 10 产物 (普拉格雷 : α -CD = 1 : 5)	0	36.83	45.09	52.23	55.88	61.32

PH6.8 磷酸缓冲液中的溶出度评价：

表 4：盐酸普拉格雷与实施例 1 产物的对比

	Omin	5min	15min	30min	45min	60min
盐酸普拉格雷	0	13.69	21.03	23.99	25.13	25.62
实施例 1 产物	0	17.31	24.92	29.57	34.32	36.97

5

表 5：盐酸普拉格雷与实施例 5 产物的对比

	Omin	5min	15min	30min	45min	60min
盐酸普拉格雷	0	13.69	21.03	23.99	25.13	25.62
实施例 5 产物 (普拉格雷 : 载体 = 1:1)	0	11.67	15.12	19.36	24.72	25.86
实施例 5 产物 (普拉格雷 : 载体 = 1:3)	0	17.82	25.51	29.09	34.57	35.80
实施例 5 产物 (普拉格雷 : 载体 = 1:5)	0	20.58	26.42	32.90	36.12	40.97
实施例 5 产物 (普拉格雷 : 载体 = 1:8)	0	21.08	28.59	34.58	37.05	42.72
实施例 5 产物 (普拉格雷 : 载体 = 1:10)	0	25.6	33.76	37.27	39.48	47.47

表 6：盐酸普拉格雷与实施例 10 产物的对比

	Omin	5min	15min	30min	45min	60min
盐酸普拉格雷	0	13.69	21.03	23.99	25.13	25.62
实施例 10 产物 (普拉格雷 P-CD=1:1)	0	14.87	22.43	25.66	26.87	26.84
实施例 10 产物 (普拉格雷 : β -CD=1 : 3)	0	15.74	25.41	28.76	29.31	30.15
实施例 10 产物 (普拉格雷 : α -CD=1 : 5)	0	16.74	26.24	27.28	28.37	29.27

权利要求书：

1、一种含有普拉格雷及其盐的药物组合物，其中所述的普拉格雷及其盐以分子、离子、晶体、或无定型的形式存在于组合物中。

5

2、根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述药物组合物能够提高普拉格雷及其盐在较高pH值条件下的溶出度。

10 3、根据权利要求2所述的药物组合物，其中所述的溶出度与盐酸普拉格雷相等或比之更高。

4、根据权利要求2所述的药物组合物，其中所述的pH范围为1.0<pH≤7.0。

15 5、根据权利要求2所述的药物组合物，其中所述的组合物含有表面活性剂。

6、根据权利要求5所述的药物组合物，其中所述的表面活性剂为十二烷基硫酸钠。

20

7、根据权利要求2所述的药物组合物，其中所述的普拉格雷及其盐以包合物形式存在。

25 8、根据权利要求7所述的药物组合物，其中所述的包合物含有环糊精及其衍生物。

9、根据权利要求8所述的药物组合物，其中所述的环糊精选自 β -CD或HP- β -CD，优选 β -CDo

30 10、根据权利要求9所述的药物组合物，其中普拉格雷及其盐同环糊精的质量比为1:0.5~1:30，优选1:1~1:15，更优选1:1~1:5。

11、根据权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述的普拉格雷及其盐以固体分散体形式存在。

5 12、根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中所述的组合物还含有亲水性载体材料。

10 13、根据权利要求 12 所述的药物组合物，其中所述的亲水性载体材料选自聚维酮 (PVP) 类、聚乙二醇类、甘露醇、纤维素类和/或环糊精及其衍生物，优选 PVP 类、纤维素类和/或甘露醇。

14、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中所述的亲水性载体材料选自 PVP-K12 或 PVP-K30。

15 15、根据权利要求 12 所述的药物组合物，其中普拉格雷及其盐同载体材料的重量比选自 1:1 ~ 1:20，优选 1:1 ~ 1:10，更优选 1:3 ~ 1:5。

20 16、一种制备如权利要求 11 所述的药物组合物的方法，其选自溶剂法、熔融法、溶剂-熔融法或研磨法，优选溶剂法或研磨法，更优选溶剂法。

25 17、根据权利要求 16 所述的方法，其中所述溶剂选自丙酮、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、DMF 或/和乙醚，优选丙酮或/和乙醇。

18、根据权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述的药物组合物为固体制剂。

30 19、根据权利要求 18 所述的药物组合物，其中所述的固体制剂特征为：

(1) 药物的粒径范围：90% 的药物粒径小于等于 75μm，优选小

于等于 50μm，更优选小于等于 10μm，更优选小于等于 5μm。

(2) 在制剂中含有一定量的表面活性剂。

20、根据权利要求 19 所述的药物组合物，其中所述的表面活性剂
5 选自十二烷基硫酸钠、胆盐，吐温类、司盘、聚氧乙烯型或/和泊洛
沙姆，优选十二烷基硫酸钠。

21、根据权利要求 19 所述的药物组合物，其中普拉格雷及其盐同
表面活性剂的质量比小于等于 1:20，优选小于等于 1:10，更优选小于
10 等于 1:2。

22、根据权利要求 18 所述的药物组合物，其中所述的固体制剂包
含填充剂。

15 23、根据权利要求 22 所述的药物组合物，其中所述的填充剂选自
甘露醇、淀粉、改性淀粉、微晶纤维素、乳糖或/和磷酸氢钙，优选甘
露醇与微晶纤维素的组合物。

20 24、根据权利要求 18 所述的药物组合物，其中所述的固体制剂包
含润滑剂。

25 25、根据权利要求 24 所述的药物组合物，其中所述的润滑剂选自
硬脂酸金属盐、硬脂酸、氢化植物油、滑石粉或/和胶态二氧化硅，优
选胶态二氧化硅和硬脂酸镁的组合物。

25 26、根据权利要求 25 所述的药物组合物，其中按固体制剂的重量
为 100% 计，所述的胶态二氧化硅的重量百分比为 0% ~5%，优选 0% ~
3%，更优选 0% ~2%。

30 27、根据权利要求 25 所述的药物组合物，其中按固体制剂的重量
为 100% 计，所述的硬脂酸镁的重量百分比为 0.5% ~1%。

28、一种制备如权利要求 7 所述的药物组合物的方法，该方法选自共沉淀法、捏合法、超声法、冷冻干燥法或喷雾干燥法，优选共沉淀法或捏合法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN20 11/073 162

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)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CHINESE PHARMACEUTICAL ABSTRACT, CAPLUS:
prasugrel, solid dispersion, inclusion, cyclodextrin, surfactant etc

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008060934 A 2 (ACUSPHERE INC et al) 22 May 2008 (22.05.2008) see description page 4 line 6 - page 5 line 10, page 11 line 6 - page 12 line 29, page 15 line 12 - page 16 line 20, claims 3, 5-17, 34-36.	1-4, 18, 22-27(partly), 5, 6, 19-21
X	CN 101456864 A (LUNAN PHARM GROUP CORP) 17 Jun. 2009 (17.06.2009) see description page 3 the second paragraph from the bottom, example 10.	1-4, 18, 22-27(partly), 5-10, 19-21, 28
X	CN 101554378 A (LUNAN PHARM GROUP CORP) 14 Oct. 2009 (14.10. 2009) see claim 10, description page 3 line 13- page 4 line 5, example 7.	1-4, 18, 22-27(partly), 5, 6, 11-17, 19-21
X	CN 101633662 A (CHAO Jie) 27 Jan. 2010 (27.01.2010) see description pages 8-12, claims 8, 9.	1-28

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* 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
19 July 2011 (19.07.2011)Date of mailing of the international search report
04 Aug. 2011 (04.08.2011)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. 86-10-62019451Authorized officer
XIAO, Ying
Telephone No. (86-10)62411195

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN20 11/073 162

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	AN: 2010:1151958 & Anon. Formulation containing a thienopyridine antiplatelet prodrug. IP.com Journal (2010), 10(8A), 32 (No. IPCOM000198165D), 28 Jul. 2010 (28.07.2010). ISSN: 1533-0001.	1-4, 18, 22-27(partly), 5, 6, 19-21
PX	CN 101810611 A (SHANDONG XINHUA PHARMACEUTICAL CO LTD) 25 Aug. 2010 (25.08.2010) see the whole document.	1-4, 18, 22-27(partly), 7-10, 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN20 11/073 162

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

2. Claims Nos.:
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:

Group 1: claims 1-4, 18, 22-27 (partly) and claims 5, 6, 19-21 drawn to the pharmaceutical composition comprising prasugrel and its salts and surfactants.

Group 2: claims 1-4, 18, 22-27 (partly) and claims 7-10, 28 drawn to the pharmaceutical composition comprising prasugrel and its salts in the form of inclusion compounds, and its preparation method.

Group 3: claims 1-4, 18, 22-27 (partly) and claims 11-17 drawn to the pharmaceutical composition comprising prasugrel and its salts in the form of solid dispersion, and its preparation method.

The three groups mentioned above relates to the pharmaceutical composition and its preparation method, which improves the solubility of prasugrel and its salts at high pH by using solid dispersion technology, inclusion technology or adding surfactants respectively. The common technical feature among three groups is prasugrel and its salts. However, the compound is well-known. Therefore, groups 1-3 lack the same or corresponding special technical features, and do not relate to a single invention concept under PCT Rule 13.1.

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 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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN201 1/073162

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2008060934A2	22.05.2008	WO2008060934A8	24.07.2008
		WO2008060934A3	12.09.2008
		US2010062066A1	11.03.2010
CN101456864A	17.06.2009	WO2010015144A1	11.02.2010
		EP2325187A1	25.05.2011
		US2011124675A1	26.05.2011
CN101554378A	14.10.2009	CN101554378B	12.01.2011
CN101633662A	27.01 .2010	None	
CN101810611A	25.08.2010	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN20 11/073 162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4365 (2006.01)i

A 61K 47/20 (2006.01)i

A 61K 47/26 (2006.01)i

A 61K 47/30 (2006.01)i

A 61K 47/40 (2006.01)i

A61K 9/16 (2006.01)i

A 61K 9/20 (2006.01)i

A 61K 9/48 (2006.01)i

A 61P 7/02 (2006.01)i

A. 主题的分类

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))

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, 中国药学文摘, CAPLUS:

普拉格雷, 固体分散体, 包合物, 环糊精, 表面活性剂 prasugrel, solid dispersion, inclusion, cyclodextrin, surfactant 等.

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	WO2008060934 A 2 (ACUSPHERE INC 等) 22.5 月 2008 (22.05.2008) 见说明书第 4 页第 6 行至第 5 页第 10 行, 第 11 页第 6 行至第 12 页第 29 行, 第 15 页第 12 行至第 16 页第 20 行, 权利要求 3, 5-17, 34-36.	1-4, 18, 22-27(部分), 5, 6, 19-21
X	CN 101456864 A (鲁南制药集团股份有限公司) 17.6 月 2009 (17.06.2009) 见说明书第 3 页倒数第 2 段, 实施例 10.	1-4, 18, 22-27(部分), 5-10, 19-21, 28
X	CN 101554378 A (鲁南制药集团股份有限公司) 14.10 月 2009 (14.10.2009) 见权利要求 10, 说明书第 3 页第 13 行至第 4 页第 5 行, 实施例 7	1-4, 18, 22-27(部分), 5, 6, 11-17, 19-21
X	CN 101633662 A (巢杰) 27.1 月 2010 (27.01.2010) 见说明书第 8—12 页, 权利要求 8 和 9.	1-28

因其余文件在 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 J3/4%

"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

19.7 月 2011 (19.07.2011)

国际检索报告邮寄日期

04.8 月 2011 (04.08.2011)

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

肖瑛

电话号码: (86-10) 62411195

c (续). 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
PX	AN: 2010: 115 1958 & Anon. Formulation containing a thienopyridine antiplatelet prodrug. IP.com Journal (2010), 10(8 A), 32 (No. IPCOM000198 165D), 28.7 月 2010 (28.07.2010). ISSN: 1533-0001 .	1-4, 18, 22-27(部分), 5, 6, 19-21
PX	CN 1018 1061 1 A (山东新华制药股份有限公司) 25.8 月 2010 (25.08.2010) 见全文 .	1-4, 18, 22-27(部分), 7-10, 28

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. 权利要求：

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. 权利要求1-4, 18, 22-27(部分)和权利要求5, 6, 19-21请求保护含有普拉格雷及其盐的药物组合物，其含有表面活性剂；
2. 权利要求1-4, 18, 22-27(部分)和权利要求7-10, 28请求保护含有以包合物形式存在的普拉格雷及其盐的药物组合物及其制备方法；
3. 权利要求1-4, 18, 22-27(部分)和权利要求11-17请求保护含有以固体分散体形式存在的普拉格雷及其盐的药物组合物及其制备方法。

以上3组权利要求分别涉及通过采用固体分散体技术、包合物技术或表面活性剂技术提高普拉格雷及其盐在较高pH值条件下的溶出度的组合物及其制备方法。这3组权利要求之间的共同技术特征是普拉格雷及其盐。但该化合物是已知化合物。因此，这3组权利要求之间没有相同或者相应的特定技术特征，技术上无相互关联，没有满足发明单一性的要求，不符合PCT细则13.1的规定。

1. K 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/CN2011/073162

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2008060934A2	22.05.2008	WO2008060934A8	24.07.2008
		WO2008060934A3	12.09.2008
		US2010062066A1	11.03.2010
CN101456864A	17.06.2009	WO2010015 144A1	11.02.2010
		EP2325 187A1	25.05.201 1
		US201 1124675 A 1	26.05.201 1
CN101554378A	14. 10.2009	CN101554378B	12.01 .201 1
CN101633662A	27.01 .2010	无	
CN1018 1061 1A	25.08.2010	无	

d19v

1(10.90(E)) 817/6.319V

1090(E) (E/6) K19V

10.0003 01/6 319V

卷之三

AeH 47/30 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 47/06 (Z06011)

16-0007) GANTICKE

10.900 31N36S (2000)

· 王顯的分類

王國學文集