(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 12 月 24 日 (24.12.2014)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2014/201914 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 47/14* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) *A61P 33/10* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61K 47/34* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2014/076699

(22) 国际申请日: 2014 年 5 月 3 日 (03.05.2014)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201310246303.7 2013 年 6 月 20 日 (20.06.2013) CN

(72) 发明人; 及
(71) 申请人 : 张晓燕 (ZHANG, Xiaoyan) [CN/CN]; 中国天津市河东区津滨大道 160 号懿德园 8 号楼 1 单元 302 门, Tianjin 300161 (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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, KM, 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))。

WO 2014/201914 A1

(54) Title: PRAZIQUANTEL-MEBENDAZOLE NANOEMULSION ORAL LIQUID MEDICATION AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称 : 一种吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液及其制备方法

(57) Abstract: A praziquantel-mebendazole nanoemulsion oral liquid medication, the diameter of the droplets thereof being between 10 nm and 100 nm, and the nanoemulsion being made from raw materials in the following percentage by weight: 15.00%-30.00% of a surfactant, 15.23%-24.00% of a cosurfactant, 5.00%-15.00% of ethyl acetate, 5.00%-18.00% of N,N-dimethylacetamide, 0.10%-1.50% of praziquantel, 0.10%-1.50% of mebendazole and 5.80%-53.40% of distilled water, the sum of the components being 100%.

(57) 摘要: 一种吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，所述纳米乳口服液的液滴粒径在 10～100nm 之间，并且由下述重量百分比的原料制成：表面活性剂 15.00%～30.00%、助表面活性剂 15.23%～24.00%、乙酸乙酯 5.00%～15.00%、N,N-二甲基乙酰胺 5.00%～18.00%、吡喹酮 0.10%～1.50%、甲苯咪唑 0.10%～1.50%和蒸馏水 5.80%～53.40%组成，总组分为 100%。

一种吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域，涉及一种吡喹酮-甲苯咪唑的新剂型，特别涉及一种透明稳定的吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液。

背景技术

[0002] 寄生虫病是一种常见的人畜共患病，研制治疗动物寄生虫疾病的新药，对于保证人类整体的身体健康和促进畜牧业的发展有着一定重要的作用。

[0003] 吡喹酮是一种广谱抗寄生虫病药物。它抗蠕虫谱很广，对日本血吸虫、埃及血吸虫、曼氏血吸虫、肺吸虫、华支睾吸虫、包虫、囊虫、阵氏裂头蚴、姜片虫、绦虫等也有杀灭作用。自问世以来，因高效、低毒、价廉等优点在血吸虫病治疗和防治工作中得到广泛应用。吡喹酮现已成为治疗多种体内寄生虫的首选药物。但其有不溶于水，生物利用度差的缺点。甲苯咪唑为一个广谱驱肠虫药，体内或体外试验均证明能直接抑制线虫对葡萄糖的摄入，导致糖原耗竭，使它无法生存，具有显著的杀灭幼虫、抑制虫卵发育的作用，但不影响人体内血糖水平。可用于防治钩虫、蛔虫、蛲虫、鞭虫、粪类回线虫等肠道寄生虫病。但其有不溶于水，生物利用度差的缺点。

[0004] 利用纳米制备技术，以纳米乳为载体，将吡喹酮和甲苯咪唑制备成纳米药物。制备出的新药可以克服吡喹酮与甲苯咪唑溶解性低、生物利用度低的缺点，并且有易吸收，治疗效果大大提高的优点。通过吡喹酮与甲苯咪唑纳米技术相结合，研制出一种广谱、高效、安全的新药，以达到

对治疗动物体内寄生虫病的目的，对于克服动物寄生虫病有着重要的生产和推广应用的意义。

发明内容

[0005] 针对上述现有技术中存在的问题与缺陷，本发明的目的在于提供一种含量均匀准确、质量稳定、生物利用度高，且制备简便的吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液。

[0006] 实现上述发明目的的技术方案是吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，包括质量百分比为：表面活性剂15.00％～30.00％、助表面活性剂15.23％～24.00％、乙酸乙酯5.00％～15.00％、N,N-二甲基乙酰胺5.00％～18.00％、吡喹酮0.10％～1.50％、甲苯咪唑0.10％～1.50％和蒸馏水5.80%～53.40%组成，总组分为100％。

本发明的吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，其优选配方包括质量百分比为：表面活性剂20.00％～30.00％、助表面活性剂18.00％～24.00％、乙酸乙酯6.00％～15.00％、N,N-二甲基乙酰胺6.50％～18.00％、吡喹酮0.50％～1.50％、甲苯咪唑0.30％～1.50％和蒸馏水5.80%～48.00%组成，总组分为100％。

[0007] 本发明的吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，其最佳配方包括质量百分比为：表面活性剂相20.38％、助表面活性剂20.00％、乙酸乙酯10.00％、N,N-二甲基乙酰胺10.00％、吡喹酮1.00％、甲苯咪唑1.00％和蒸馏水37.62%组成，总组分为100％。

[0008] 所述的表面活性剂吐温-80;

所述的助表面活性剂为乙醇。

[0009] 本发明在表面活性剂的选择上，选用无毒性和生物相容性好的非离子型表面活性剂。非离子型表面活性剂在溶液中比较稳定，不易受强电解质、无机盐类的影响，也不易受酸碱的影响，并且与其他表面活性剂的相容性好，溶血作用较小。理论上，O/W型纳米乳状液的制备需要表面活性剂的HLB值介于8～18之间，考虑到制备工艺的简单性，即纳米乳的易形成性和制备出来的纳米乳的稳定性，本发明选用HLB介于10～15之间的液态非离子型表面活性剂。表面活性剂为吐温-80。

[0010] 为了调整表面活性剂的亲水亲油值(HLB),能进一步降低界面张力，增大膜的柔性和刚性，插到界面膜中，促进曲率半径很小的膜的形成，扩大纳米乳形成区域，本发明选择刺激性小的助表面活性剂，主要有乙醇。

[0011] 本发明根据当乳化油相所需的表面活性剂的HLB与表面活性剂相近时，所形成的乳状液稳定的原则,选用的油脂为乙酸乙酯、N、N-二甲基乙酰胺。此油常温下呈液态。

[0012] 本发明的吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液的制备方法，具体包括步骤如下:

（1）表面活性剂相的配制 按配方比例称取表面活性剂，与助表面活性按比例复配，计算该体系的HLB值，充分搅拌均匀。常见乳化剂的HLB值可以在一些化工手册中查到，如化工出版社的《化学产品手册》。由于表面活性剂的亲水亲油平衡（HLB）值具有加合性，可用质量平均法求出表面活性剂的HLB值。例如，两种表面活性剂A、B混合后，其混合表面活性剂的亲水亲油平衡HLBAB值为

HLBAB = （WAHLBA + WBHLBB）/（WA + WB）

式中 WA，WB——混合物表面活性剂A、B的质量；

HLBA，HLBB——表面活性剂A、B的HLB值。

[0013] （2）油相的配制 根据表面活性剂相的HLB值，选择油，调其比例，使其乳化所需的HLB值与表面活性剂相的HLB相近。

[0014] （3）按9：1～1：9的规律改变表面活性剂相和油相的比例，向其中加入配方比例的吡喹酮、甲苯咪唑，搅拌使之全部溶解，在20℃～25℃缓慢加蒸馏水充分搅拌，直至形成澄清透明、粘度小且具有流动性淡黄色的纳米乳状液。

[0015] 本发明外观为淡黄色透明液体，具有很好的稳定性。经时稳定性是指纳米乳口服液在室温自然变化条件下贮藏时，外观随时间延长而发生变化的程度。该吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液持久透明，未发现浑浊或沉淀，则说明经时稳定性好。这是评价纳米乳口服液的一个重要指标。将吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液置于试管，密封，在12000r/min的转速下离心20分钟，没有分层，仍澄清透明。

[0016] 本发明的吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，与现有技术相比，具有以下优点：

1）热力学稳定性高。制备时操作比较简单，不分相、不沉淀，贮存稳定性提高；

2）透光性好，任何不均匀性或沉淀物的存在易被发现，感观品质提高；

3）防腐性能提高，因为分散相液体比较小，能防止细菌的侵入，同时增加一些有效成份的溶解度；

4）具有良好的增溶作用，可以有效的提高难溶性药物的溶解度;

5）能提高吡喹酮、甲苯咪唑的溶解性,延缓吡喹酮、甲苯咪唑的消退时间,从而提高了吡喹酮、甲苯咪唑的生物利用度;

6）方法工艺简单,适合规模化生产。

具体实施方式

[0017] 以下通过发明人给出的实施例来进一步阐述本发明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液的制备方法 。

[0018] 实施例1

精确称取吐温-80 30.00g，乙醇15.23g，乙酸乙酯15.00g，N,N-二甲基乙酰胺15.15放入烧杯，在20℃室温条件下，手动搅拌将其充分混合均匀，将1.5g吡喹酮、1.5g甲苯咪唑直接加入,搅拌充分,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌，开始时体系黏度较小，随着蒸馏水量的增加，体系会变黏稠，继续滴加并不断搅拌，当体系突然变稀时，此时产生的即是稳定的淡黄色透明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，称其总重量为100.0g。

[0019] 实施例2

精确称取吐温-80 30.00g，乙醇24.00g，乙酸乙酯15.00g，N,N-二甲基乙酰胺18.00，放入烧杯，在20℃室温条件下，手动搅拌将其充分混合均匀，将0.1g吡喹酮、0.1g甲苯咪唑直接加入，搅拌直至全部溶解,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌，开始时体系黏度较小，随着蒸馏水量的增加，体系会变黏稠，继续滴加并不断搅拌，当体系突然变稀时，此时产生的即是稳定的淡黄色透明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服

液，称其总重量为100.0g。

[0020] 实施例3

精确称取吐温-80 21.00g，乙醇21.00g，乙酸乙酯7.00g，N,N-二甲基乙酰胺7.00，放入烧杯，在20℃室温条件下，手动搅拌将其充分混合均匀，将0.2g吡喹酮、0.2g甲苯咪唑直接加入，搅拌直至全部溶解,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌，开始时体系黏度较小，随着蒸馏水量的增加，体系会变黏稠，继续滴加并不断搅拌，当体系突然变稀时，此时产生的即是稳定的淡黄色透明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，称其总重量为100.0g。

[0021] 实施例4

精确称取吐温-80 15.00g，乙醇20.00g，乙酸乙酯6.00g，N,N-二甲基乙酰胺5.00，放入烧杯，在20℃室温条件下，手动搅拌将其充分混合均匀，将0.3g吡喹酮、0.3g甲苯咪唑直接加入，搅拌直至全部溶解,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌，开始时体系黏度较小，随着蒸馏水量的增加，体系会变黏稠，继续滴加并不断搅拌，当体系突然变稀时，此时产生的即是稳定的淡黄色透明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，称其总重量为100.0g。

[0022] 实施例5

精确称取吐温-80 18.00g，乙醇24.00g，乙酸乙酯5.00g，N,N-二甲基乙酰胺6.50，放入烧杯，在20℃室温条件下，手动搅拌将其充分混合均匀，将0.4g吡喹酮、0.4g甲苯咪唑直接加入，搅拌直至全部溶解,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌，开始时体系黏度较小，随着

蒸馏水量的增加，体系会变黏稠，继续滴加并不断搅拌，当体系突然变稀时，此时产生的即是稳定的淡黄色透明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，称其总重量为100.0g。

[0023] 实施例6

精确称取吐温-80 30.00g，乙醇20.00g，乙酸乙酯15.00g，N,N-二甲基乙酰胺8.33，放入烧杯，在20℃室温条件下，手动搅拌将其充分混合均匀，将0.5g吡喹酮、1.5g甲苯咪唑直接加入，搅拌直至全部溶解,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌，开始时体系黏度较小，随着蒸馏水量的增加，体系会变黏稠，继续滴加并不断搅拌，当体系突然变稀时，此时产生的即是稳定的淡黄色透明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，称其总重量为100.0g。

[0024] 实施例7

精确称取吐温-80 21.00g，乙醇16.00g，乙酸乙酯7.00g，N,N-二甲基乙酰胺7.00，放入烧杯，在20℃室温条件下，手动搅拌将其充分混合均匀，将0.6g吡喹酮、0.6g甲苯咪唑直接加入，搅拌直至全部溶解,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌，开始时体系黏度较小，随着蒸馏水量的增加，体系会变黏稠，继续滴加并不断搅拌，当体系突然变稀时，此时产生的即是稳定的淡黄色透明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，称其总重量为100.0g。

[0025] 实施例8

精确称取吐温-80 22.00g，乙醇18.00g，乙酸乙酯7.00g，N,N-二甲基乙酰胺7.00，放入烧杯，在20℃室温条件下，手动搅拌将其充分混合均匀，

将0.7g吡喹酮、0.7g甲苯咪唑直接加入，搅拌直至全部溶解,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌，开始时体系黏度较小，随着蒸馏水量的增加，体系会变黏稠，继续滴加并不断搅拌，当体系突然变稀时，此时产生的即是稳定的淡黄色透明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，称其总重量为100.0g。

[0026] 实施例9

精确称取吐温-80 24.00g，乙醇21.00g，乙酸乙酯12.00g，N,N-二甲基乙酰胺12.00，放入烧杯，在20℃室温条件下，手动搅拌将其充分混合均匀，将0.8g吡喹酮、0.8g甲苯咪唑直接加入，搅拌直至全部溶解,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌，开始时体系黏度较小，随着蒸馏水量的增加，体系会变黏稠，继续滴加并不断搅拌，当体系突然变稀时，此时产生的即是稳定的淡黄色透明吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，称其总重量为100.0g。

权利要求

1. 一种吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，其特征在于，由下述重量百分比的原料制成：表面活性剂15.00％～30.00％、助表面活性剂15.23％～24.00％、乙酸乙酯5.00％～15.00％、N,N-二甲基乙酰胺5.00％～18.00％、吡喹酮0.10％～1.50％、甲苯咪唑0.10％～1.50％和蒸馏水5.80%～53.40%组成，总组分为100％；

所述的表面活性剂吐温-80;

所述的助表面活性剂为乙醇。

2. 根据权利要求1所述的吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，其特征在于，由下述重量百分比的原料制成：表面活性剂20.00％～30.00％、助表面活性剂18.00％～24.00％、乙酸乙酯6.00％～15.00％、N,N-二甲基乙酰胺6.50％～18.00％、吡喹酮0.50％～1.50％、甲苯咪唑0.30％～1.50％和蒸馏水5.80%～48.00%组成，总组分为100％。

3. 一种吡喹酮-甲苯咪唑纳米乳口服液，其特征在于，由下述重量百分比的原料制成：表面活性剂相20.38％、助表面活性剂20.00％、乙酸乙酯10.00％、N,N-二甲基乙酰胺10.00％、吡喹酮1.00％、甲苯咪唑1.00％和蒸馏水37.62%组成，总组分为100％。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/076699

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4985 (2006.01) i; A61K 9/107 (2006.01) i; A61K 47/10 (2006.01) i; A61K 31/4184 (2006.01) i; A61K 47/14 (2006.01) i; A61P 33/10 (2006.01) i; A61K 47/34 (2006.01) i;

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)

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)

DATABASE: WPI, EPODOC, CNABS, CNKI, CA, MEDLINE, EMBASE, ISI;

SEARCH TERMS: nano?emulsion, micro?emulsion, praziquantel, pyquitom, biltricide, droncit, mebendazole, mebendacin, vermox, antiox, noverme, telmin, vermirax, nemasol, fugacar, pantelmin, surfactant, emulsifier, tween?80,ethanol, acetic ether, dimethyl acetamide, parasite, helminthes, lumbricus, intestinal tract, 314-39-7, 57452-31-0, 135526-78-2, 57452-98-9, 57452-97-8

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZHANG, Xiaoyan. "Preparation of Compound Praziquantel Nanoemulsion", China Master Dissertations Full-text Database Engineering Technology I, 15 March 2013 (15.03.2013), no. 3, page B020-97, ISSN:1674-0246	1-3
Y	GAO, Xuejun, et al., "Research advance of mechanism of action of benzimidazolcarbamate drugs on helminthes", Journal of Northeast Agricultural University, 31 August 2004 (31.08.2004), vol. 35, no. 4, pp. 492-495	1-3

☐ 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	Date of mailing of the international search report
20 July 2014 (20.07.2014)	30 July 2014 (30.07.2014)

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
YAO, Zhanghuan
Telephone No. (86-10) 62411131

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2014/076699

A. 主题的分类

A61K 31/4985(2006.01)i；A61K 9/107(2006.01)i；A61K 47/10(2006.01)i；A61K 31/4184(2006.01)i；A61K 47/14(2006.01)i；A61P 33/10(2006.01)i；A61K 47/34(2006.01)i

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)

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，CNABS，CNKI，CA，MEDLINE，EMBASE，ISI；检索词：纳米乳，微乳，吡喹酮，环吡异喹酮，甲苯咪唑，甲苯达唑，安乐士，二苯酮咪胺酯，二苯酮咪唑胺酯，表面活性剂，乳化剂，吐温，乙醇，乙酸乙酯，二甲基乙酰胺，寄生虫，蠕虫，蛔虫，肠道，nano?emulsion, micro?emulsion, tween?80,ethanol,praziquantel, pyquitom, biltricide, droncit, mebendazole, mebendacin, vermox, antiox, noverme, telmin, vermirax, nemasol, fugacar, pantelmin, 314-39-7,57452-31-0,135526-78-2,57452-98-9,57452-97-8

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
Y	张晓燕. "复方吡喹酮纳米乳的制备" 《中国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I辑》， 第第3期卷，2013年 3月 15日 (2013-03-15)， 第B020-97页	1-3
Y	高学军. "苯并咪唑氨基甲酸酯类抗蠕虫药物作用机理研究进展" 《东北农业大学学报》， 第第35卷卷，第第4期期，2004年 8月 31日 (2004-08-31)， 第492-495页	1-3

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2014年 7月 20日	2014年 7月 30日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451	受权官员 姚张欢 电话号码 (86-10)62411131