

(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
2016年8月11日 (11.08.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/123973 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61J 3/00 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 33/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/089129
- (22) 国际申请日: 2015年9月8日 (08.09.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510057090.2 2015年2月3日 (03.02.2015) CN
- (71) 申请人: 常州制药厂有限公司 (CHANGZHOU PHARMACEUTICAL FACTORY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省常州市劳动东路518号, Jiangsu 213018 (CN)。科瑞思特制药有限公司 (CRYSTEC LTD.) [GB/GB]; 英国约克郡布拉德福德市布拉德福德大学诺克福特大厦, Yorkshire BD71DP (GB)。
- (72) 发明人: 殷学治 (YIN, Xuezhi); 中国江苏省常州市劳动东路518号, Jiangsu 213018 (CN)。戴恩特里琳达·莎伦 (DAINTREE, Linda Sharon); 英国约克郡布

拉德福德市布拉德福德大学诺克福特大厦, Yorkshire BD71DP (GB)。丁盛 (DING, Sheng); 中国江苏省常州市劳动东路518号, Jiangsu 213018 (CN)。莱杰丹尼尔·马克 (LEDGER, Daniel Mark); 英国约克郡布拉德福德市布拉德福德大学诺克福特大厦, Yorkshire BD71DP (GB)。王兵 (WANG, Bing); 中国江苏省常州市劳动东路518号, Jiangsu 213018 (CN)。赵雯雯 (ZHAO, Wenwen); 中国江苏省常州市劳动东路518号, Jiangsu 213018 (CN)。吴伟 (WU, Wei); 中国江苏省常州市劳动东路518号, Jiangsu 213018 (CN)。韩建生 (HAN, Jiansheng); 中国江苏省常州市劳动东路518号, Jiangsu 213018 (CN)。

(74) 代理人: 南京经纬专利商标代理有限公司 (NANJING JINGWEI PATENT & TRADEMARK AGENCY CO., LTD); 中国江苏省南京市鼓楼区中山路179号易发信息大厦12楼B座, Jiangsu 210005 (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,

[见续页]

(54) Title: METHOD FOR PREPARING ITRACONAZOLE PREPARATION

(54) 发明名称: 伊曲康唑制剂的制备方法

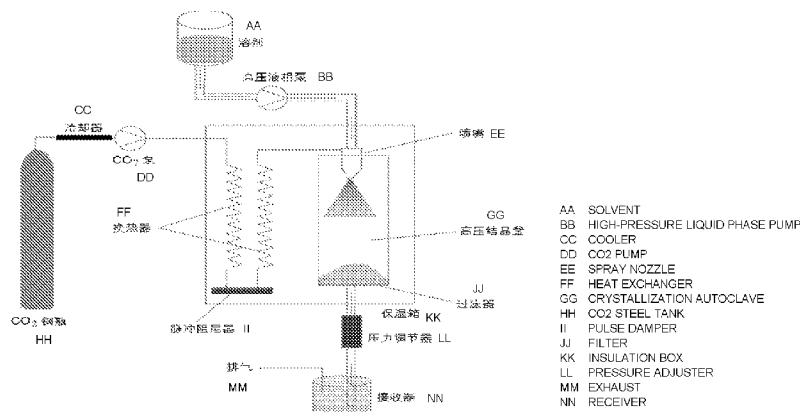


图1

(57) Abstract: A method for preparing an itraconazole preparation comprises dissolving a mixture of itraconazole and L-ascorbic acid with a mixed solvent of dichloromethane and methanol, adding hydroxypropyl methylcellulose and pluronic F-127 and then dichloromethane to obtain a raw material solution, feeding carbon dioxide, through a pressure regulating valve, into a crystallization autoclave in a supercritical fluid crystallization equipment system, spraying the solution into the crystallization autoclave via a spray nozzle, separating out composite particles from the solution and collecting the same at the bottom of the crystallization autoclave, and encapsulating the composite particles to obtain the itraconazole preparation with decreased particle size and increased bioavailability.

(57) 摘要: 一种伊曲康唑制剂的制备方法, 包括用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂溶解伊曲康唑和 L-抗坏血酸的混合物, 加入羟丙甲纤维素及普朗尼克 F-127, 再加入二氯甲烷得到原料溶液, 将二氧化碳通过压力调节阀输入超临界流体结晶设备体系的高压结晶釜内, 将溶液经喷嘴喷入高压结晶釜内, 复合微粒从溶液中析出并收集于高压结晶釜的底部, 将复合微粒装胶囊, 得到具有减小粒度、提高生物利用度的伊曲康唑制剂。



WO 2016/123973 A1



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, 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。

(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)。

(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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

伊曲康唑制剂的制备方法

技术领域

本发明涉及一种伊曲康唑高效制剂的制备方法，属于药物制剂领域。

背景技术

伊曲康唑为三唑类的抗真菌药，1988年上市，既可抗真菌，又可抗细菌和某些原虫，对念珠菌、曲霉菌、隐球菌、组织细胞质菌、芽生菌都有效。伊曲康唑具有强亲脂性，极难溶于水，在中性pH值下其水溶液的饱和溶解度 $<1\text{ng/mL}$ ，在pH=1的盐酸溶液中饱和溶解度为 $6\mu\text{g/mL}$ 。根据生物药剂学分类系统，伊曲康唑属于典型的II类药物，其口服生物利用度由药物在胃肠道中的溶解速率决定。由于伊曲康唑难溶于水，使得其在胃肠道中的溶解速率小，口服生物利用度低；同时难以做成药物含量高的注射液，用药量大。

斯皮仁诺（SPORANOX，主要成分为伊曲康唑）注射液、口服液和胶囊是目前商品化的伊曲康唑制剂。注射液和口服液通过将伊曲康唑与2-羟丙基- β -环糊精络合增加其溶解性，但是2-羟丙基- β -环糊精主要经过肾脏消除，所以对于严重肾功能障碍的患者，其消除时间会大幅延长，可能导致蓄积中毒。另外，据报道，尽管临床相关性尚不清楚，但是在2-羟丙基- β -环糊精的大鼠致癌研究中发现，2-羟丙基- β -环糊精可导致胰腺癌。对斯皮仁诺胶囊的研究则发现其口服生物利用度个体差异大，受服用者胃酸分泌状况和饮食状况影响明显。因此，寻求一种高效、低毒、生物利用度高且稳定的制剂已成为伊曲康唑制剂研发的热点。

为了克服伊曲康唑的难溶性、生物利用度低以及市售制剂存在的问题，国内外研究机构从制剂的方式入手，运用现代给药技术做了一系列尝试，将伊曲康唑制成静脉乳剂、自乳化剂以及聚合物胶束，达到增溶效果。但是各种剂型还存在一些问题，例如自乳化剂处方中含有一定量的浓盐酸，直接服用会对消化道产生损伤，需要进一步借助制剂手段固态化将其包裹以后才能口服使用；对于聚合物胶束使用的高分子聚合物及其在体内降解后的产物是否安全也未见文献报道。

通过减小粒度可以改进非水溶性药物的溶解性。超临界流体结晶技术是制备微米药物的新方法，其原理是利用超临界流体如二氧化碳等与药物溶液在超临界状态下混合从喷嘴喷出，在几十微秒内形成微米级微粒，通过调节压力、温度、流量、浓度等参数，可以控制药物粒度、晶型。超临界流体结晶技术还能使药物与高分子辅料形成微米级复合微粒，保证了药物的溶解度，从而保证了药物的疗效，且复合颗粒具有较好的晶体稳定性。

发明内容

本发明的目的是通过运用超临界流体结晶技术来制备伊曲康唑高效制剂，从而提高药物

的生物利用度和疗效，避免使用表面活性剂，减小药物的毒副作用。

超临界流体结晶设备的示意图见图 1。

本发明提供了一种伊曲康唑制剂的制备方法，包括下列四个步骤：

1) 混合溶液的配制：伊曲康唑和 L-抗坏血酸的混合物中加入甲醇和二氯甲烷的混合溶剂，超声溶解，加入羟丙甲纤维素及普朗尼克 F-127，再加入二氯甲烷，使完全溶解；

2) 二氧化碳进料：将钢瓶内的二氧化碳通过压力调节阀输入超临界流体结晶设备体系的高压结晶釜内；

3) 复合微粒（包含有效药和高分子材料）析出：将上述 1) 中溶液经超临界流体结晶设备体系的喷嘴喷入高压结晶釜内，复合微粒从溶液中析出并收集于高压结晶釜的底部；

4) 将得到的复合微粒装胶囊(制剂规格：50mg/粒、100mg/粒)。

其中伊曲康唑占胶囊内容物的重量百分比为 30%-55%；

甲醇和二氯甲烷的体积比为 1:1-1:9；

二氧化碳流速为 10-50ml/min；

压力为 50-130Bar；

溶液流速为 0.1-3ml/min。

按照上述方法制得的伊曲康唑胶囊，取其内容物进行了 X-粉末衍射和电子显微镜扫描，结果如图 2 所示，其中 a 和 c 为伊曲康唑原料药的 X-粉末衍射和电子显微镜扫描图谱，b 和 d 为高效制剂中的伊曲康唑复合微粒 X-粉末衍射和电子显微镜扫描图谱，从图 2 中看出，高效制剂中伊曲康唑复合微粒的粒径更小、更均匀，这就意味着自制制剂在体内有可能发挥更好的效果。

自制的胶囊（自制制剂）按照中国药典 2010 版附录 X 的方法 2（浆法），以转速 75 转/分钟，进行了体外溶出实验，采用相同剂量的市售的原研厂的伊曲康唑胶囊（商品名：斯皮仁诺，西安杨森制药有限公司）作为对照药物，在 PH 值 1.0 的水溶液中测定其溶出曲线，试验结果如图 3 所示。从图中可以看出我们的高效制剂与市售的斯皮仁诺胶囊相比，溶出更快。

以制得的伊曲康唑高效制剂(Test)，进行狗的体内试验，以市售的斯皮仁诺胶囊为对照药物(Reference)，采用液质联用进行测定，药时曲线如图 4 所示，体内药动力学数据如下表所示。从图及数据可知，自制制剂比市售的斯皮仁诺胶囊具有更快的吸收速度，并且自制制剂比斯皮仁诺有更高的最大血药浓度 C_{max} （自制制剂的 C_{max} 为 423 ± 61 ng/mL，而市售的斯皮仁诺 C_{max} 为 305 ± 11 ng/mL）。另外，自制制剂相对于斯皮仁诺的生物利用度为 120%，即自制制剂有更好的生物利用度。

自制制剂的药代动力学数据：

NO	T1/2	CMAX	TMAX	AUC
	H	ng/ml	H	ng/ml*h
1	15.27	366	2	4139
2	15.28	417	1.5	4561
3	15.88	488	3	6111
MEAN	15.48	423	2.17	4937
SD	0.35	61	0.76	1038

对照制剂的药代动力学数据:

NO	T1/2	CMAX	TMAX	AUC
	H	ng/ml	H	ng/ml*h
1	13.57	313	2	3353
2	37.07	310	2	4112
3	15.89	293	1.5	4860
MEAN	22.18	305	1.83	4109
SD	12.95	11	0.28	753

从上述数据可知，本发明提供了一种伊曲康唑高效制剂的制备方法，该方法制得的伊曲康唑制剂从 X-粉末衍射和电子显微镜扫描数据、体外溶出度试验数据以及动物体内的药理学试验数据都优于市售的斯皮仁诺胶囊。另外，本发明避免使用表面活性剂，减小药物的毒副作用。本发明提供了一种高效、低毒、生物利用度高的伊曲康唑高效制剂，为广大患者提供了更安全有效的选择，避免了伊曲康唑在体内不起效的弊端，是伊曲康唑制剂的一个重大革新。

附图说明

图 1 为超临界流体结晶设备的示意图

图 2 为伊曲康唑原料药和高效制剂的 X-粉末衍射和电子显微镜扫描图谱

图 3 为市售斯皮仁诺胶囊和高效制剂在 PH 值 1.0 的溶液中溶出曲线

图 4 为市售斯皮仁诺胶囊和高效制剂在狗体内的药时曲线

具体实施方式

下列实施例用于进一步解释或理解本发明的内容，但不能限制本发明的范围。

实施例 1:

成分	百分比%
----	------

伊曲康唑	35
L-抗坏血酸	15
羟丙甲纤维素	40
普朗尼克 F-127	10

- (1) 伊曲康唑(0.63g)和 L-抗坏血酸(0.27g)的混合物中加入甲醇和二氯甲烷的混合溶剂 12ml (1/1, v/v), 超声溶解, 加入羟丙甲纤维素(0.72g)及普朗尼克 F-127 (0.18g), 再加入二氯甲烷 48 ml, 使完全溶解;
- (2) 将钢瓶内的二氧化碳通过压力调节阀输入超临界流体结晶设备体系的高压结晶釜内, 二氧化碳流速为 10ml/min, 压力为 50Bar;
- (3) 将上述溶液经超临界流体结晶设备体系的喷嘴喷入高压结晶釜内, 复合微粒从溶液中析出并收集于高压结晶釜的底部, 溶液流速为 0.1ml/min;
- (4) 将得到的复合微粒装胶囊 (制剂规格: 50mg/粒、100mg/粒)。

实施例 2:

成分	百分比%
伊曲康唑	40
L-抗坏血酸	10
羟丙甲纤维素	40
普朗尼克 F-127	10

- (1) 伊曲康唑(0.72g)和 L-抗坏血酸(0.18g)的混合物中加入甲醇和二氯甲烷的混合溶剂 12ml (1/1, v/v), 超声溶解, 加入羟丙甲纤维素(0.72g)及普朗尼克 F-127 (0.18g), 再加入二氯甲烷 12ml, 使完全溶解;
- (2) 将钢瓶内的二氧化碳通过压力调节阀输入超临界流体结晶设备体系的高压结晶釜内, 二氧化碳流速为 20ml/min, 压力为 95Bar;
- (3) 将上述溶液经超临界流体结晶设备体系的喷嘴喷入高压结晶釜内, 复合微粒从溶液中析出并收集于高压结晶釜的底部, 溶液流速为 0.4ml/min;
- (4) 将得到的复合微粒装胶囊 (制剂规格: 50mg/粒、100mg/粒)。

实施例 3:

成分	百分比%
伊曲康唑	55
L-抗坏血酸	10

羟丙甲纤维素	30
普朗尼克 F-127	5

- (1) 伊曲康唑(0.99g)和 L-抗坏血酸(0.18g)的混合物中加入甲醇和二氯甲烷的混合溶剂 24ml(1/1, v/v), 超声溶解, 加入羟丙甲纤维素(0.54g)及普朗尼克 F-127(0.09g), 再加入二氯甲烷 12ml, 使完全溶解;
- (2) 将钢瓶内的二氧化碳通过压力调节阀输入超临界流体结晶设备体系的高压结晶釜内, 二氧化碳流速为 30ml/min, 压力为 100Bar;
- (3) 将上述溶液经超临界流体结晶设备体系的喷嘴喷入高压结晶釜内, 复合微粒从溶液中析出并收集于高压结晶釜的底部, 溶液流速为 1ml/min;
- (4) 将得到的复合微粒装胶囊(制剂规格: 50mg/粒、100mg/粒)。

实施例 4:

成分	百分比%
伊曲康唑	30
L-抗坏血酸	15
羟丙甲纤维素	50
普朗尼克 F-127	5

- (1) 伊曲康唑(0.54g)和 L-抗坏血酸(0.27g)的混合物中加入甲醇和二氯甲烷的混合溶剂 36ml(2/1, v/v), 超声溶解, 加入羟丙甲纤维素(0.9g)及普朗尼克 F-127(0.09g), 再加入二氯甲烷 12ml, 使完全溶解;
- (2) 将钢瓶内的二氧化碳通过压力调节阀输入超临界流体结晶设备体系的高压结晶釜内, 二氧化碳流速为 50ml/min, 压力为 130Bar;
- (3) 将上述溶液经超临界流体结晶设备体系的喷嘴喷入高压结晶釜内, 复合微粒从溶液中析出并收集于高压结晶釜的底部, 溶液流速为 3ml/min;
- (4) 将得到的复合微粒装胶囊(制剂规格: 50mg/粒、100mg/粒)。

权利要求书

1.一种伊曲康唑制剂的制备方法，其特征在于包括下列四个步骤：

1) 混合溶液的配制：伊曲康唑和 L-抗坏血酸的混合物中加入甲醇和二氯甲烷的混合溶剂，使其溶解，加入羟丙甲纤维素及普朗尼克 F-127，再加入二氯甲烷，使完全溶解；

2) 二氧化碳进料：将钢瓶内的二氧化碳通过压力调节阀输入超临界流体结晶设备体系的高压结晶釜内；

3) 复合微粒（包含有效药和高分子材料）析出：将上述溶液经超临界流体结晶设备体系的喷嘴喷入高压结晶釜内，复合微粒从溶液中析出并收集于高压结晶釜的底部；

4) 将得到的复合微粒装胶囊。

2.按照权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 1) 中伊曲康唑占胶囊内容物的重量百分比为 30%-55%。

3. 按照权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 1) 中甲醇和二氯甲烷的体积比为 1:1-1:9。

4. 按照权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 2) 中二氧化碳流速为 10-50ml/min。

5. 按照权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 2) 中压力为 50-130Bar。

6. 按照权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 3) 中溶液流速为 0.1-3ml/min。

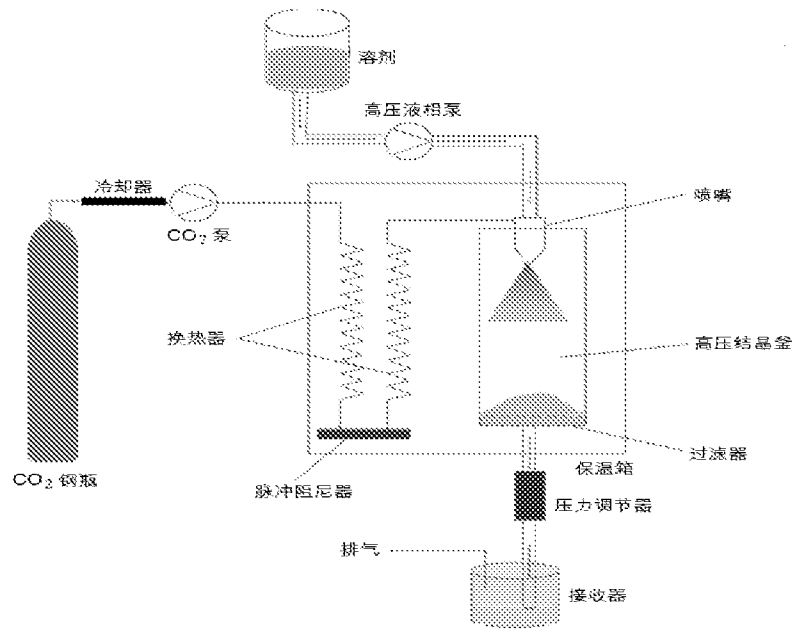


图 1

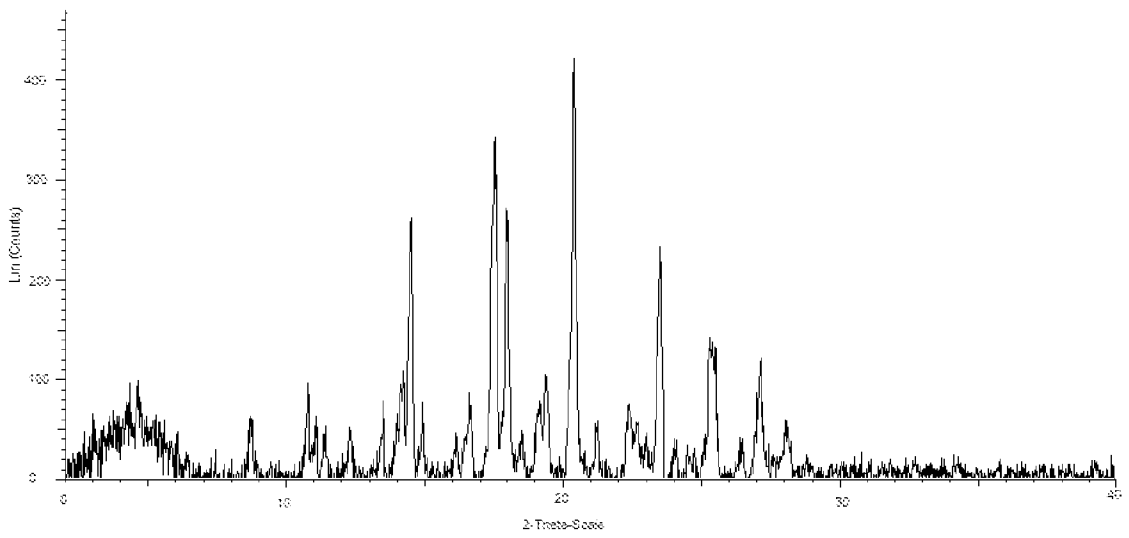


图 2 a

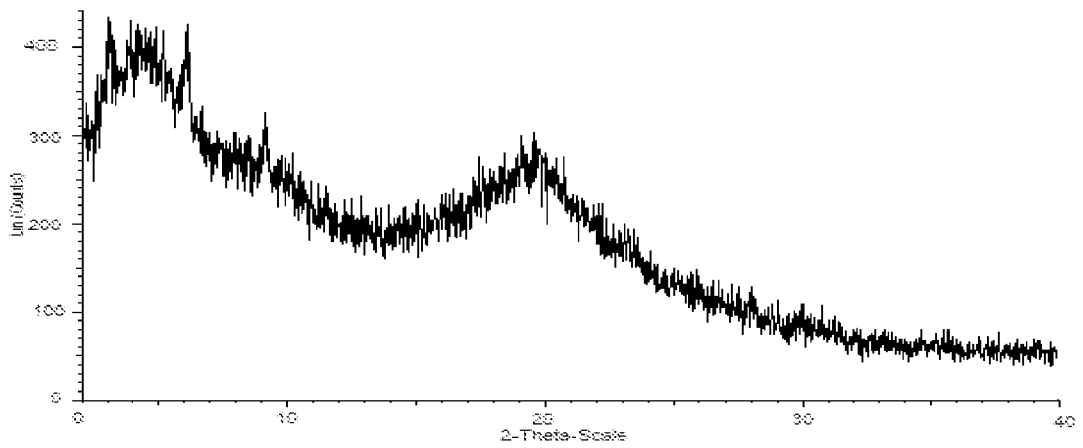


图 2 b

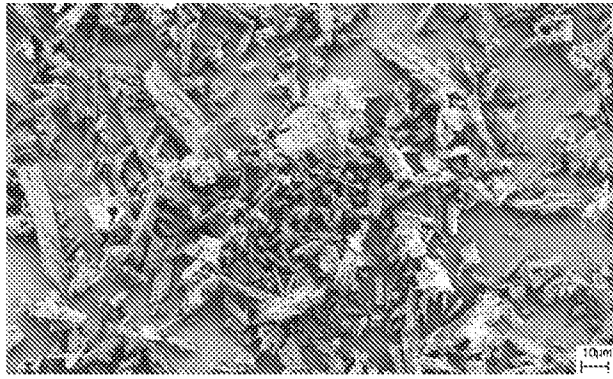


图 2c

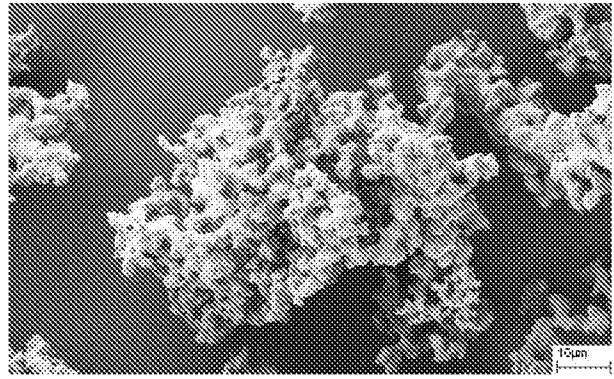


图 2 d

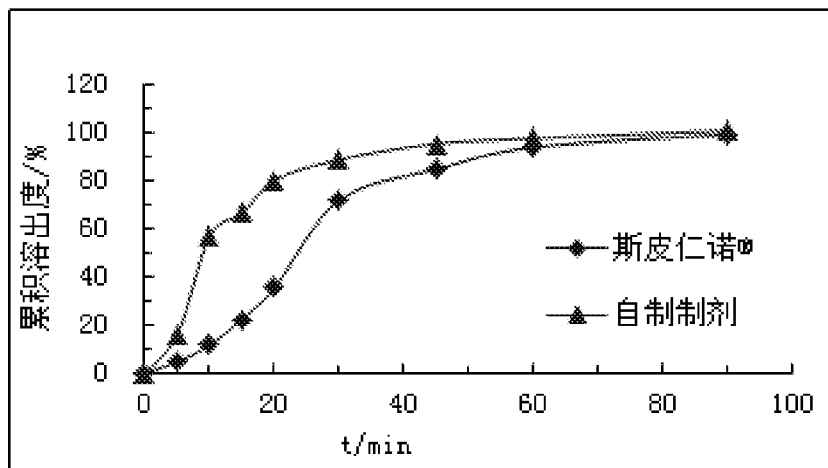


图 3

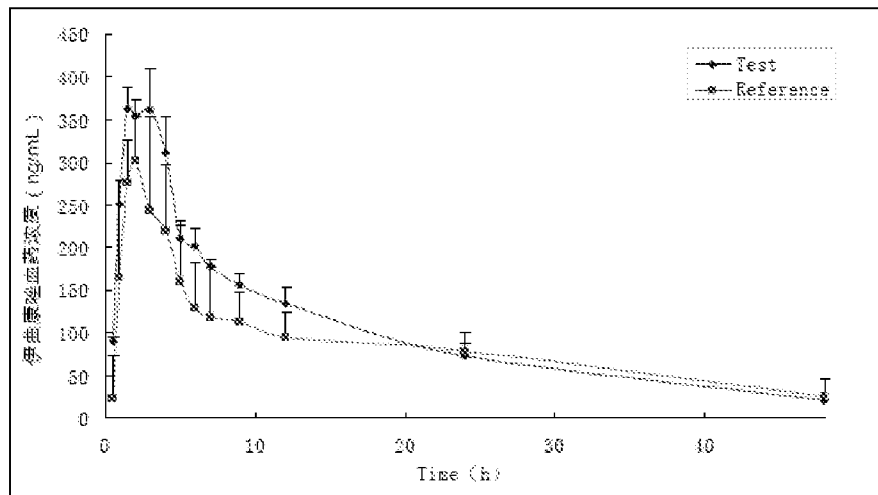


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/089129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61J 3/00 (2006. 01) i; A61K 31/496 (2006. 01) i; A61K 9/48 (2006. 01) i; A61P 31/10 (2006. 01) i; A61P 31/04 (2006. 01) i; A61P 33/02 (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)

A61J 3/-; A61K 31/-; A61K 9/-; A61P 31/-; A61P 33/-

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, STN, ISI Web of Science, CNKI: VC, HPMC, itraconazole, ascorbic acid, vitamin C, supercritical, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, pluronics, poloxamer, methanol, dichloromethane, bioavailability, solubility, dissolution

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 104688536 A (CHANGZHOU PHARMACEUTICAL FACTORY et al.) 10 June 2015 (10.06.2015) see claims1-6	1-6
Y	US 2006062848 A1 (NEKTAR THERAPEUTICS UK LIMITED) 23 March 2006 (23.03.2006) see description, paragraphs [0017]-[0019], [0023], [0069], [0073], and figure1, formulation embodiment B, and method embodiments 1-6	1-6
Y	CN 1449744 A (YONGXIN PHARMACEUTICAL IND, CO., LTD.) 22 October 2003 (22.10.2003) see description, page 4, lines 13-29	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&”document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search

17 November 2015

Date of mailing of the international search report

18 December 2015

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

WANG, Mini

Telephone No. (86-10) 61648374

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/089129

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PARK, Joo Won. 'A Nanosystem for Water-Insoluble Drugs Prepared by a New Technology, Nanoparticulation Using a Solid Lipid and Supercritical Fluid', Arch. Pharm. Res., vol. 36, no. 11, 20 June 2013 (20.06.2013), ISSN: pages 1369-1376, see the sbstract, page 1372, the right colume, the last paragraph	1-6
Y	SATHIGARI, Sateesh Kumar et al., 'Single-Step Preparation and Deagglomeration of Itraconazole Microflakes by Supercritical Antisolvent Method for Dissolution Enhancement', Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 100, no. 7, 22 February 2011 (22.02.2011), ISSN: pages 2952-2965, see the abstract, and figure 1	1-6
Y	LEE, Sibeum et al., 'Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Itraconazole by Using Aerosol Solvent Extraction System for Improvement in Drug Solubility and Bioavailability', Arch. Pharm. Res., vol. 28, no.7, 31 July 2005 (31.07.2005), ISSN: pages 866-874, see the abstract, page 867, the right column, line 8 to page 868, the left column, line 25, and figure 1	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/089129

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104688536 A	10 June 2015	None	
US 2006062848 A1	23 March 2006	WO 2006034080 A2	30 March 2006
CN 1449744 A	22 October 2003	WO 2006034080 A3	13 July 2006
		CN 1303982 C	14 March 2007
		DE 60302268 T2	03 August 2006
		KR 20030079766 A	10 October 2003
		EP 1350508 B1	16 November 2005
		US 6673373 B2	06 January 2004
		AT 309790 T	15 December 2005
		EP 1350508 B8	08 March 2006
		DE 60302268 D1	22 December 2005
		EP 1350508 A1	08 October 2003
		US 2002176894 A1	28 November 2002
		JP 2003300907 A	21 October 2003

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61J 3/00(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61P 31/10(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 33/02(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61J3/-; A61K31/-; A61K9/-; A61P31/-; A61P33/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>WPI, EPODOC, CNPAT, STN, ISI Web of Science, 中国期刊全文数据库:伊曲康唑, 依曲康唑, 抗坏血酸, 维生素C, VC, 超临界, 羟丙甲纤维素, 羟丙基甲基纤维素, HPMC, 普朗尼克, 泊洛沙姆, 甲醇, 二氯甲烷, 溶解, 生物利用, itraconazole, ascorbic acid, vitamin C, supercritical, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, pluronics, poloxamer, methanol, dichloromethane, bioavailability, solubility, dissolution</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 104688536 A (常州制药厂有限公司 等) 2015年 6月 10日 (2015 - 06 - 10) 参见权利要求1-6</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2006062848 A1 (NEKTAR THERAPEUTICS UK LIMITED) 2006年 3月 23日 (2006 - 03 - 23) 参见说明书第[0017]-[0019]、[0023]、[0069]和[0073]段, 图1, 制剂实施例B和方法实施例1-6</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1449744 A (永信药品工业股份有限公司) 2003年 10月 22日 (2003 - 10 - 22) 参见说明书第4页第13-29行</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>PARK, Joo Won. "A Nanosystem for Water-Insoluble Drugs Prepared by a New Technology, Nanoparticulation Using a Solid Lipid and Supercritical Fluid" Arch. Pharm. Res., 第36卷, 第11期, 2013年 6月 20日 (2013 - 06 - 20), ISSN: 第1369-1376页, 参见摘要, 第1372页右栏末段</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 104688536 A (常州制药厂有限公司 等) 2015年 6月 10日 (2015 - 06 - 10) 参见权利要求1-6	1-6	Y	US 2006062848 A1 (NEKTAR THERAPEUTICS UK LIMITED) 2006年 3月 23日 (2006 - 03 - 23) 参见说明书第[0017]-[0019]、[0023]、[0069]和[0073]段, 图1, 制剂实施例B和方法实施例1-6	1-6	Y	CN 1449744 A (永信药品工业股份有限公司) 2003年 10月 22日 (2003 - 10 - 22) 参见说明书第4页第13-29行	1-6	Y	PARK, Joo Won. "A Nanosystem for Water-Insoluble Drugs Prepared by a New Technology, Nanoparticulation Using a Solid Lipid and Supercritical Fluid" Arch. Pharm. Res., 第36卷, 第11期, 2013年 6月 20日 (2013 - 06 - 20), ISSN: 第1369-1376页, 参见摘要, 第1372页右栏末段	1-6
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	CN 104688536 A (常州制药厂有限公司 等) 2015年 6月 10日 (2015 - 06 - 10) 参见权利要求1-6	1-6															
Y	US 2006062848 A1 (NEKTAR THERAPEUTICS UK LIMITED) 2006年 3月 23日 (2006 - 03 - 23) 参见说明书第[0017]-[0019]、[0023]、[0069]和[0073]段, 图1, 制剂实施例B和方法实施例1-6	1-6															
Y	CN 1449744 A (永信药品工业股份有限公司) 2003年 10月 22日 (2003 - 10 - 22) 参见说明书第4页第13-29行	1-6															
Y	PARK, Joo Won. "A Nanosystem for Water-Insoluble Drugs Prepared by a New Technology, Nanoparticulation Using a Solid Lipid and Supercritical Fluid" Arch. Pharm. Res., 第36卷, 第11期, 2013年 6月 20日 (2013 - 06 - 20), ISSN: 第1369-1376页, 参见摘要, 第1372页右栏末段	1-6															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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)</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“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	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“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	“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)	“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	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“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						
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“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																
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“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																
“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)	“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																
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件																
“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																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 11月 17日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 12月 18日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>王莉敏</p> <p>电话号码 (86-10)61648374</p>															

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	SATHIGARI, Sateesh Kumar 等. "Single-Step Preparation and Deagglomeration of Itraconazole Microflakes by Supercritical Antisolvent Method for Dissolution Enhancement" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 第100卷, 第7期, 2011年 2月 22日 (2011 - 02 - 22), ISSN: 第2952-2965页, 参见摘要, 图1	1-6
Y	LEE, Sibeum 等. "Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Itraconazole by Using Aerosol Solvent Extraction System for Improvement in Drug Solubility and Bioavailability" Arch. Pharm. Res., 第28卷, 第7期, 2005年 7月 31日 (2005 - 07 - 31), ISSN: 第866-874页, 参见摘要, 第867页右栏第8行至第868页左栏第25行, 图1	1-6

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/089129

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104688536	A	2015年 6月 10日	无			
US	2006062848	A1	2006年 3月 23日	WO	2006034080	A2	2006年 3月 30日
				WO	2006034080	A3	2006年 7月 13日
CN	1449744	A	2003年 10月 22日	CN	1303982	C	2007年 3月 14日
				DE	60302268	T2	2006年 8月 3日
				KR	20030079766	A	2003年 10月 10日
				EP	1350508	B1	2005年 11月 16日
				US	6673373	B2	2004年 1月 6日
				AT	309790	T	2005年 12月 15日
				EP	1350508	B8	2006年 3月 8日
				DE	60302268	D1	2005年 12月 22日
				EP	1350508	A1	2003年 10月 8日
				US	2002176894	A1	2002年 11月 28日
				JP	2003300907	A	2003年 10月 21日