

(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
2018 年 5 月 17 日 (17.05.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/086473 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 209/48 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2017/108853

(22) 国际申请日:

2017 年 11 月 1 日 (01.11.2017)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201610982711.2 2016年11月9日 (09.11.2016) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司

(**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.**) [CN/CN];

中国广东省东莞市松山湖科技产业园区,

Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 陈勇(**CHEN, Yong**); 中国广东省东莞市长

安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong

523871 (CN)。 姚加(**YAO, Jia**); 中国广东省东

莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园,

Guangdong 523871 (CN)。 谷慧科(**GU, Huike**);

中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳

光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 黎利军(**LI,**

Lijun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368

号东阳光科技园, Guangdong 523871 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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。

(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 (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))。

(54) **Title:** APREMILAST EUTECTIC AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 阿普斯特共晶及其制备方法

(57) **Abstract:** Provided are an apremilast eutectic and the preparation method thereof, belonging to the field of medicinal chemistry. The eutectic comprises: a crystal form I: the eutectic formed by apremilast and benzoic acid; a crystal form II: the eutectic formed by apremilast and phthalic acid; a crystal form III: the eutectic formed by apremilast and salicylic acid; a crystal form IV: the eutectic formed by apremilast and 4-aminobenzoic acid; or a crystal form V: the eutectic formed by apremilast and 4-aminosalicylic acid. The method involves the following steps: dissolving an apremilast crystal form B in a solvent, adding a benzoic acid derivative, and after stirring for a period of time at 10°C-40°C, performing volatilization to dry the solvent after filtering off with suction of the precipitated solid to obtain the apremilast eutectic. The operation of the method is simple, the conditions of the method are mild, and the apremilast eutectic obtained has a good solubility and a fast dissolution rate.

(57) **摘要:** 提供一种阿普斯特共晶及其制备方法, 属于药物化学领域。所述共晶包括晶型I: 阿普斯特与苯甲酸形成的共晶, 晶型II: 阿普斯特与邻苯二甲酸形成的共晶, 晶型III: 阿普斯特与水杨酸形成的共晶, 晶型IV: 阿普斯特与4-氨基苯甲酸形成的共晶, 或晶型V: 阿普斯特与4-氨基水杨酸形成的共晶。所述方法通过阿普斯特晶型B溶于溶剂中, 加入苯甲酸衍生物, 10摄氏度~40摄氏度下搅拌一段时间后, 析出的固态抽滤后挥干溶剂后得到阿普斯特共晶; 本方法操作简单, 条件温和, 得到的阿普斯特共晶溶解性好, 溶出速率快。

WO 2018/086473 A1

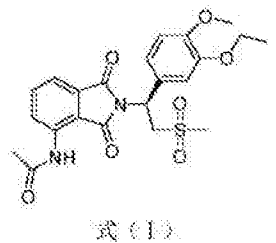
阿普斯特共晶及其制备方法

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体而言，本发明涉及阿普斯特的共晶及其制备方法和用途。

背景技术

阿普斯特，英文名为 Apremilast，化学名称为(S)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吲哚啉-1,3-二酮，CAS 号为 608141-41-9，其是由 Celgene 公司研发的 PDE-4 抑制剂，可用于有活动性银屑病关节炎的成年患者以及能用光学或系统疗法治疗的中重度斑块状银屑病患者，结构如式(I)所示：



中国专利 CN102046167A 公开了阿普斯特的 A、B、C、D、E、F 和 G 7 种晶型，其中阿普斯特 B 晶型比较稳定。

药物多晶型是影响药品质量的重要因素，同一药物分子的不同晶型在外观、溶解度、熔点、溶出度、生物有效性等性质方面会有显著差异，从而直接影响药物的稳定性、生物利用度及疗效。

现有阿普斯特晶型溶解性较差，溶出速率较低，影响疗效；因此开展阿普斯特晶型研究有重大的意义。

发明内容

本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此，本发明的一个目的在于提出阿普斯特的共晶及其制备方法和用途，该阿普斯特的共晶具有良好的溶解度和稳定性。

根据本发明的一个方面，本发明提出了阿普斯特与苯甲酸衍生物的多种共晶，包括：

化合物阿普斯特与苯甲酸形成的共晶，命名为晶型 I；

化合物阿普斯特与邻苯二甲酸形成的共晶，命名为晶型 II；

化合物阿普斯特与水杨酸形成的共晶，命名为晶型 III；

化合物阿普斯特与 4-氨基苯甲酸形成的共晶，命名为晶型 IV；或

化合物阿普斯特与 4-氨基水杨酸形成的共晶，命名为晶型 V；

均具有较好的理化性质。

晶型 I 的特征在于, 通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪, 其在下列 2 θ (单位: 度, 误差 ± 0.2 度)角处具有衍射峰: 7.366, 9.012, 9.544, 10.024, 11.224, 11.956, 13.848, 15.140, 16.279, 17.632, 17.811, 18.115, 19.209, 20.121。

在本发明的一些实施例中, 通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪, 所述晶型 I 在下列 2 θ (单位: 度, 误差 ± 0.2 度)角处具有衍射峰: 13.116, 20.595, 21.268, 21.384, 22.322, 22.684, 23.321, 23.655, 24.074, 24.656, 25.288, 26.196, 27.399, 28.199, 28.886, 29.615, 30.406, 30.650, 31.164, 32.022, 32.529, 32.866, 33.610, 34.352, 35.564, 36.130, 36.473, 37.423, 38.235, 38.998, 39.07。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 I 具有基本上如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图谱(XRD 图谱)。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 I 的差示扫描量热曲线在 170-180 摄氏度处具有吸热峰。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 I 具有基本上如图 2 所示的差示扫描量热曲线(DSC 图谱)。

晶型 II 的特征在于, 通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪, 其在下列 2 θ (单位: 度, 误差 ± 0.2 度)角处具有衍射峰: 7.319, 9.915, 11.270, 13.120, 13.704, 14.948, 17.520, 17.902, 18.950, 19.372, 19.910, 20.342。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 II 通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪, 在下列 2 θ (误差 ± 0.2 度)角处具有衍射峰: 9.438, 12.114, 16.154, 21.027, 21.359, 22.080, 22.581, 23.128, 23.587, 24.477, 24.998, 25.256, 25.925, 26.184, 27.154, 28.13, 28.710, 29.271, 30.071, 30.485, 31.121, 32.589, 33.463, 33.995, 34.544, 35.116, 35.852, 37.09, 37.68, 38.649。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 II 具有基本上如图 3 所示的 X 射线粉末衍射图谱(XRD 图谱)。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 II 的差示扫描量热曲线在 175-185 摄氏度处具有吸热峰。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 II 具有基本上如图 4 所示的差示扫描量热曲线(DSC 图谱)。

晶型 III 的特征在于, 通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪, 在下列 2 θ (单位: 度, 误差 ± 0.2 度)角处具有衍射峰: 7.486, 9.687, 11.329, 12.033, 13.244, 16.436, 17.804, 18.254。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 III 通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪, 在下列 2 θ (误差 ± 0.2 度)角处具有衍射峰: 13.998, 15.307, 19.390, 20.295, 20.775, 21.458, 22.509, 22.848, 23.208, 23.514, 24.106, 24.836, 25.479, 26.378, 27.564, 28.339, 29.043, 29.818, 30.654, 32.198, 32.620, 33.022, 33.85, 34.477, 34.698, 35.778, 36.36, 37.482, 38.444, 39.267。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 III 具有基本上如图 5 所示的 X 射线粉末衍射图谱(XRD 图谱)。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 III 的差示扫描量热曲线在 185-195 摄氏度处具有吸热峰。

在本发明的一些实施例中, 所述晶型 III 具有基本上如图 6 所示的差示扫描量热曲线(DSC 图谱)。

晶型 IV 的特征在于, 通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪, 在下列 2 θ (单位: 度, 误差 ± 0.2 度)

角处具有衍射峰：7.2650, 9.08, 9.88, 11.233, 13.074, 13.649, 14.892, 16.103, 16.571, 17.474。

在本发明的一些实施例中,所述晶型 IV 通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪,在下列 2 θ (误差 ± 0.2 度)角处具有衍射峰：12.094, 17.875, 18.061, 18.887, 19.264, 19.429, 19.851, 20.278, 20.968, 21.334, 22.016, 22.513, 23.063, 23.342, 23.624, 24.185, 24.440, 24.933, 25.257, 25.867, 26.151, 27.121, 27.862, 28.085, 28.368, 28.667, 29.193, 30.006, 30.436, 31.474, 31.747, 32.536, 33.392, 33.911, 35.025, 35.908, 37.040, 37.623, 38.536, 39.613。

在本发明的一些实施例中,所述晶型 IV 具有基本上如图 7 所示的 X 射线粉末衍射图谱(XRD 图谱)。

在本发明的一些实施例中,所述晶型 IV 的差示扫描量热曲线在 170-180 摄氏度处具有吸热峰。

在本发明的一些实施例中,所述晶型 IV 具有基本上如图 8 所示的差示扫描量热曲线(DSC 图谱)。

晶型 V 的特征在于,通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪,在下列 2 θ (单位:度,误差 ± 0.2 度)角处具有衍射峰：7.279, 9.397, 11.227, 13.073, 13.670, 16.111, 16.544, 17.481, 17.856, 18.056。

在本发明的一些实施例中,所述晶型 V 通过使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射仪,在下列 2 θ (误差 ± 0.2 度)角处具有衍射峰：9.910, 12.073, 14.910, 18.910, 19.280, 19.868, 20.303, 20.987, 21.325, 22.037, 22.519, 23.079, 23.306, 23.587, 24.421, 24.958, 25.225, 25.885, 26.152, 27.135, 28.12, 28.672, 29.218, 30.023, 30.440, 31.740, 32.533, 33.403, 33.936, 34.424, 35.062, 35.898, 37.035。

在本发明的一些实施例中,所述晶型 V 具有基本上如图 9 所示的 X 射线粉末衍射图谱(XRD 图谱)。

在本发明的一些实施例中,所述晶型 V 的差示扫描量热曲线在 180-190 摄氏度处具有吸热峰。

在本发明的一些实施例中,所述晶型 V 具有基本上如图 10 所示的差示扫描量热曲线(DSC 图谱)。

根据本发明的第二方面,本发明提出了一种制备前面所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物的共晶的方法,包括:将阿普斯特晶型 B 溶于有机溶剂中,加入苯甲酸衍生物,所得混合物在 10 摄氏度~40 摄氏度搅拌一段时间后,析出的固体抽滤后挥干溶剂后得到阿普斯特与苯甲酸衍生物的共晶。

在本发明的一些实施例中,所述的有机溶剂为丙酮、乙酸乙酯、乙腈、乙醇、甲醇、异丙醇等单一溶剂或其混合物。

在本发明的一些实施例中,所述的苯甲酸衍生物为苯甲酸、邻苯二甲酸、水杨酸、4-氨基苯甲酸、或 4-氨基水杨酸。

在本发明的一些实施例中,制备前面所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物的共晶的方法中,阿普斯特、苯甲酸衍生物的质量之和与溶剂的体积的比为 10-300 mg/ml。

在本发明的一些实施例中,制备前面所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物的共晶的方法中,阿普斯特与苯甲酸衍生物的摩尔比为 0.5:1~1:5。

在本发明的一些实施例中，制备前面所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物的共晶的方法中，所述搅拌时间为 1 小时~24 小时。

本发明所述的阿普斯特晶型 B 为专利申请 CN 102046167 中公开的晶型 B。

本发明所述的室温是 10 摄氏度~40 摄氏度范围温度。

本发明所述“晶型”可以以 0.0001%-100%存在于样品中，因此，只要样品中含有即使痕量例如大于 0.0001%，大于 0.001%，大于 0.001%或者大于 0.01%的本发明所述的“晶型”都应当理解为落入本发明的保护范围内。为把本发明所述的“晶型”的各种参数描述得更清楚，本发明通过对含基本上纯净的某种“晶型”时的样品进行测试各种参数并对所述晶型进行表征和鉴别。术语“基本上纯净的”是指样品中基本上均由一种主要晶型组成，基本上不含有另一种或另外多种其它晶型或无定形，其主要晶型纯度至少 80%，或至少 85%，或至少 90%，或至少 93%，或至少 95%，或至少 98%，或至少 99%。术语“基本上不含有一种或多种其它晶型或无定形”是指其它晶型或无定形的含量在样品总重量中百分比少于 20%，或少于 10%，或少于 5%，或少于 3%，或少于 1%，或少于 0.5%，或少于 0.1%，或少于 0.01%。

在本发明上下文中，无论是否使用“大约”或“约”等字眼，所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现 1%，2%，或 5%等差异。

所述晶型的差示扫描量热测定(DSC)有实验误差，在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间，吸热峰的位置和峰值可能会略有差别，实验误差或差别的数值可能小于等于 10 °C，或小于等于 5 °C，或小于等于 4 °C，或小于等于 3 °C，或小于等于 2 °C，或小于等于 1 °C，因此所述 DSC 吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。

附图说明

图 1 为晶型 I 的 XRD 图谱。

图 2 为晶型 I 的 DSC 图谱。

图 3 为晶型 II 的 XRD 图谱。

图 4 为晶型 II 的 DSC 图谱。

图 5 为晶型 III 的 XRD 图谱。

图 6 为晶型 III 的 DSC 图谱。

图 7 为晶型 IV 的 XRD 图谱。

图 8 为晶型 IV 的 DSC 图谱。

图 9 为晶型 V 的 XRD 图谱。

图 10 为晶型 V 的 DSC 图谱。

图 11 为阿普斯特晶型 B 的 XRD 图谱。

图 12 为苯甲酸的 XRD 图谱。

图 13 为邻苯二甲酸的 XRD 图谱。

图 14 为水杨酸的 XRD 图谱。

图 15 为 4-氨基苯甲酸的 XRD 图谱。

图 16 为 4-氨基水杨酸的 XRD 图谱。

图 17 为晶型 I/II/III/IV/V 和阿普斯特晶型 B 的溶解度测试图。

具体实施方式

下面详细描述本发明的实施例，所述实施例的示例在附图中示出，其中自始至终相同或类似的标号表示相同或类似的元件或具有相同或类似功能的元件。下面通过参考附图描述的实施例是示例性的，旨在用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。

为了使本领域的技术人员更好的理解本发明的技术方案，下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过本发明所描述的方法制备而得。

实施例 1 晶型 I 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 1.84 g (4 mmol)，加入 20 mL 无水乙醇，室温搅拌 10 min 后再加入苯甲酸 0.244 g (2 mmol)，反应在室温下搅拌 12 h 后，将混悬液过滤，收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h，得到类白色产品，检测，为晶型 I；收率 92.3%。

实施例 2 晶型 II 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 1.84 g (4 mmol)，加入 20 mL 无水乙醇，室温搅拌 10 min 后再加入邻苯二甲酸 0.332 g (2 mmol)，反应在室温下搅拌 12 h 后，将混悬液过滤，收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h，得到类白色产品，检测，为晶型 II；收率 93.7%。

实施例 3 晶型 III 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 1.84 g (4 mmol)，加入 20 mL 无水乙醇，室温搅拌 10 min 后再加入水杨酸 0.276 g (2 mmol)，反应在室温下搅拌 12 h 后，将混悬液过滤，收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h，得到淡黄色产品，检测，为晶型 III；收率 91.1%。

实施例 4 晶型 IV 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 0.92 g (2 mmol)，加入 20 mL 无水乙醇，室温搅拌 10 min 后再加入 4-氨基苯甲酸 0.137 g (1 mmol)，反应在室温下搅拌 12 h 后，将混悬液过滤，收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h，得到类白色产品，检测，为晶型 IV；收率 90.2%。

实施例 5 晶型 V 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 0.92 g (2 mmol), 加入 20 mL 无水乙醇, 室温搅拌 10 min 后再加入 4-氨基水杨酸 0.153 g (1 mmol), 反应在室温下搅拌 12 h 后, 将混悬液过滤, 收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h, 得到棕灰色产品, 检测, 为晶型 V; 收率 94.1%。

实施例 6 晶型 III 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 1.84 g (4 mmol), 加入 20 mL 无水甲醇, 室温搅拌 10 min 后再加入水杨酸 0.276 g (2 mmol), 反应在室温下搅拌 12 h 后, 将混悬液过滤, 收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h, 得到淡黄色产品, 检测, 为晶型 III; 收率 93.4%。

实施例 7 晶型 III 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 1.84 g (4 mmol), 加入 20 mL 异丙醇, 室温搅拌 10 min 后再加入水杨酸 0.276 g (2 mmol), 反应在室温下搅拌 12 h 后, 将混悬液过滤, 收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h, 得到淡黄色产品, 检测, 为晶型 III; 收率 91.9%。

实施例 8 晶型 III 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 1.84 g (4 mmol), 加入 20 mL 乙酸乙酯, 室温搅拌 10 min 后再加入水杨酸 0.276 g (2 mmol), 反应在室温下搅拌 12 h 后, 将混悬液过滤, 收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h, 得到淡黄色产品, 检测, 为晶型 III; 收率 90.8%。

实施例 9 晶型 III 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 1.84 g (4 mmol), 加入 20 mL 乙腈, 室温搅拌 10 min 后再加入水杨酸 0.276 g (2 mmol), 反应在室温下搅拌 12 h 后, 将混悬液过滤, 收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h, 得到淡黄色产品, 检测, 为晶型 III; 收率 91.6%。

实施例 10 晶型 III 的制备方法

称取阿普斯特晶型 B 1.84 g (4 mmol), 加入 20 mL 丙酮, 室温搅拌 10 min 后再加入水杨酸 0.276 g (2 mmol), 反应在室温下搅拌 12 h 后, 将混悬液过滤, 收集的固体置于真空干燥箱中于 40 °C 条件下干燥 12 h, 得到淡黄色产品, 检测, 为晶型 III; 收率 92.4%。

溶解度测试

分别对实施例 1-5 制备得到的晶型和阿普斯特晶型 B 的溶出度进行检测, 得到图 17。

结论: 从图 17 中可以看出, 实施例 1-5 制备得到的晶型的溶出度都比阿普斯特晶型 B 要高; 其中阿普斯特/邻苯二甲酸共晶 (晶型 II) 的溶出度最高, 能快速达到阿普斯特晶型 B 溶出度的 3.3 倍, 并且能够长时间保持浓度不变。

单晶数据测试

分别对实施例 1-3 制备得到的晶型进行单晶数据测试，得到以下数据：

表 1 单晶晶体数据表

测试仪器及方法

样品名	晶型 I	晶型 II	晶型 III
实验式	$C_{25.50}H_{27}N_2O_8S$	$C_{26}H_{27}N_2O_9S$	$C_{25.50}H_{27}N_2O_{8.50}S$
式量	521.55	543.56	529.55
温度	150(2) k	150(2) k	150(2) k
波长	1.54178 Å	1.54178 Å	1.54178 Å
晶体粒度	0.10 x 0.08 x 0.05 mm	0.08 x 0.05 x 0.05 mm	0.20x0.15x0.10 mm
晶系	四方	四方	四方
空间群	P41212	P41212	P41212
晶胞大小	a = 12.93360(10) Å b = 12.93360(10) Å c = 29.2845(4) Å $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	a = 13.08830(10) Å b = 13.08830(10) Å c = 28.9796(3) Å $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	a = 12.91064(7) Å b = 12.91064(7) Å c = 29.4084(2) Å $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
体积	4898.65(9) Å ³	4964.31(7) Å ³	4901.93(5) Å ³
Z	8	8	8
密度(计算值)	1.414 g·cm ⁻³	1.455 g·cm ⁻³	1.435 g·cm ⁻³
吸收系数	1.643 mm ⁻¹	1.677 mm ⁻¹	1.666 mm ⁻¹
F(000)	2192	2280	2224

(1) 粉末 X-射线衍射 (XRD) 研究

在装配有自动化 3*15 零背景样品架的透射反射样品台的荷兰 PANalytical Empyrean X-射线衍射仪上收集 X-射线粉末衍射 (XRD) 图案。所用辐射源为(Cu, α , $K\alpha_1$ (Å): 1.540598; $K\alpha_2$ (Å): 1.544426; $K\alpha_2/K\alpha_1$ 强度比例: 0.50), 其中电压设定在 45KV, 电流设定在 40mA.X-射线的束发散度, 即样品上 X-射线约束的有效尺寸, 为 10mm.采用 θ - θ 连续扫描模式, 得到 3°~40°的有效 2 θ 范围。取适量样品在环境条件 (约 18°C~32°C) 下于零背景样品架圆形凹槽处, 用洁净的载玻片轻压, 得到一个平整的平面, 并将零背景样品架固定。将样品以 0.0168°的扫描步长在 3~40°2 θ 范围内产生传统的 XRD 图案。用于数据收集的软件为 Data Collector , 数据用 Data Viewer 和 HighScore Plus 分析和展示。

采用上述条件, 分别对实施例 1-5 制备的晶型进行 XRD 检测, 结果分别见图 1、图 3、图 5、图 7、图 9。

(2) 差示扫描量热法 (DSC) 分析

DSC 测量在 TA Instruments™ 型号 Q2000 中用密封盘装置进行。将样品 (约 1~3mg) 在铝盘中称量,

用 Tzero 压盖，精密记录到百分之一毫克，并将样品转移至仪器中进行测量。仪器用氮气以 50mL/min 吹扫。在室温到 300°C 之间以 10°C/min 的加热速率收集数据。以吸热峰向下进行绘图，数据用 TA Universal Analysis 分析和展示。

(3) 单晶 X 射线衍法

Grmini A Ultra 单晶衍射仪（美国 Agilent 公司），配有石墨单色器，用 Cu Ka 射线 ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)，晶胞确定和数据还原及吸收校正利用 CrysAlis PRO 软件处理空间群根据系统的消光规律确定，并由精修结果验证。晶体结构使用 SHELXS-97 程序，以全矩阵最小二乘法修正结构，与氮和氧原子上连接的氢原子的坐标均由残余电子密度图加入。

稳定性测试

试验样品

晶型 I，晶型 II，晶型 III，晶型 IV，晶型 V，晶型 B

仪器设备

设备名称	仪器参数	仪器编号	型号	制造商
恒温恒湿箱	40±2°C RH75±5%	GN-00545	KBF720E5.2	Binder
恒温恒湿箱	30±2°C RH65±5%	GN-00539	KBF720E5.2	Binder

试验方法

包装方式：采用透明聚乙烯袋（PE 袋）为包材，扎带封口，共 32 包（40±2°C，RH75±5%条件下 4 批×4 包；30±2°C，RH65±5%条件 4 批×6 包）。

将上述包装好的样品放入加速试验箱中（40±2°C，RH75±5%）（30±2°C，RH65±5%）进行加速试验考查。

取样时间点 1、2、3、6 月。

结果表明，晶型 I / II / III / IV / V / B 均具有良好的稳定性，XRD 未发生变化，DSC 在 2°C 允许的误差范围内，晶型稳定性良好。

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

1. 一种阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，包括：晶型 I：阿普斯特与苯甲酸形成的共晶；晶型 II：阿普斯特与邻苯二甲酸形成的共晶；晶型 III：阿普斯特与水杨酸形成的共晶；晶型 IV：阿普斯特与 4-氨基苯甲酸形成的共晶；或晶型 V：阿普斯特与 4-氨基水杨酸形成的共晶。
2. 如权利要求 1 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ (误差 ± 0.2 度)表示的 X 射线粉末衍射光谱，其中，晶型 I 的 X 射线粉末衍射光谱含有如下特征峰：7.366, 9.012, 9.544, 10.024, 11.224, 11.956, 13.848, 15.140, 16.279, 17.632, 17.811, 18.115, 19.209, 20.121。
3. 如权利要求 2 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 I 的 X 射线粉末衍射光谱含有如下特征峰：13.116, 20.595, 21.268, 21.384, 22.322, 22.684, 23.321, 23.655, 24.074, 24.656, 25.288, 26.196, 27.399, 28.199, 28.886, 29.615。
4. 如权利要求 2 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 I 的 DSC 吸热峰在 171~175 $^{\circ}\text{C}$ 。
5. 如权利要求 1 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ (误差 ± 0.2 度)表示的 X 射线粉末衍射光谱，其中，晶型 II 的 X 射线粉末衍射光谱含有如下特征峰：7.319, 9.915, 11.270, 13.120, 13.704, 14.948, 17.520, 17.902, 18.950, 19.372, 19.910, 20.342。
6. 如权利要求 5 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 II 的 X 射线粉末衍射光谱含有如下特征峰：9.438, 12.114, 16.154, 21.027, 21.359, 22.080, 22.581, 23.128, 23.587, 24.477, 24.998, 25.256, 25.925, 26.184, 27.154, 28.13, 28.710, 29.271。
7. 如权利要求 5 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 II 的 DSC 吸热峰在 180~184 $^{\circ}\text{C}$ 。
8. 如权利要求 1 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ (误差 ± 0.2 度)表示的 X 射线粉末衍射光谱，其中，晶型 III 的 X 射线粉末衍射光谱含有如下特征峰：7.486, 9.687, 11.329, 12.033, 13.244, 16.436, 17.804, 18.254。
9. 如权利要求 8 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 III 的 X 射线粉末衍射光谱含有如下特征峰：13.998, 15.307, 19.390, 20.295, 20.775, 21.458, 22.509, 22.848, 23.208, 23.514, 24.106, 24.836, 25.479, 26.378, 27.564, 28.339, 29.043, 29.818。
10. 如权利要求 8 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 III 的 DSC 吸热峰在 186~190 $^{\circ}\text{C}$ 。
11. 如权利要求 1 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ (误差 ± 0.2 度)表示的 X 射线粉末衍射光谱，其中，晶型 IV 的 X 射线粉末衍射光谱含有如下特征峰：7.2650, 9.08, 9.88, 11.233, 13.074, 13.649, 14.892, 16.103, 16.571, 17.474。
12. 如权利要求 11 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 IV 的 X 射

- 线粉末衍射光谱含有如下特征峰：12.094, 17.875, 18.061, 18.887, 19.264, 19.429, 19.851, 20.278, 20.968, 21.334, 22.016, 22.513, 23.063, 23.342, 23.624, 24.185, 24.440, 24.933, 25.257, 25.867, 26.151, 27.121, 27.862, 28.085, 28.368, 28.667, 29.193。
13. 如权利要求 11 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 IV 的 DSC 吸热峰在 171~175 °C。
14. 如权利要求 1 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ (误差 $\pm$ 0.2 度)表示的 X 射线粉末衍射光谱，其中，晶型 V 的 X 射线粉末衍射光谱含有如下特征峰：7.279, 9.397, 11.227, 13.073, 13.670, 16.111, 16.544, 17.481, 17.856, 18.056。
15. 如权利要求 14 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 V 的 X 射线粉末衍射光谱含有如下特征峰：9.910, 12.073, 14.910, 18.910, 19.280, 19.868, 20.303, 20.987, 21.325, 22.037, 22.519, 23.079, 23.306, 23.587, 24.421, 24.958, 25.225, 25.885, 26.152, 27.135, 28.12, 28.672, 29.218。
16. 如权利要求 14 所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶，其特征在于，其中，晶型 V 的 DSC 吸热峰在 185~189 °C。
17. 一种制备上述权利要求 1-16 任一所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物形成的共晶的方法，包括：将阿普斯特晶型 B 溶于有机溶剂中，然后加入苯甲酸衍生物，将所得混合物置于 10 °C~40 °C 搅拌一段时间后，析出固体，抽滤后得到阿普斯特与苯甲酸衍生物的共晶。
18. 根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于所述的溶剂为丙酮、乙酸乙酯、乙腈、乙醇、甲醇、异丙醇，或其组合。
19. 根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于所述的阿普斯特、苯甲酸衍生物的质量之和与溶剂的体积的比为 10-300 mg/ml。
20. 根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于所述的阿普斯特与苯甲酸衍生物的摩尔比为 0.5:1~1:5。
21. 根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于所述的搅拌时间为 1 小时~24 小时。

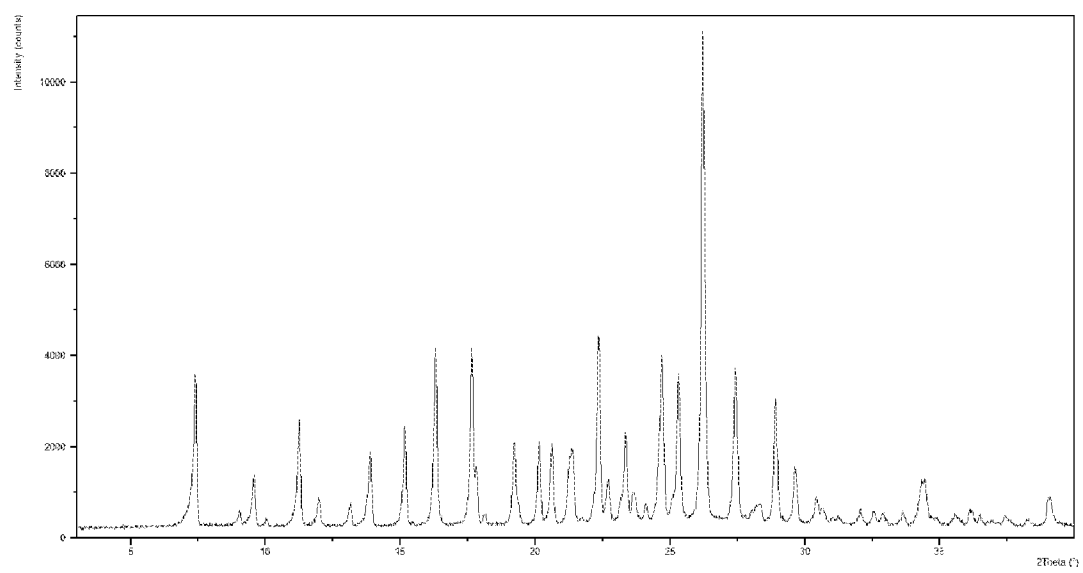


图 1

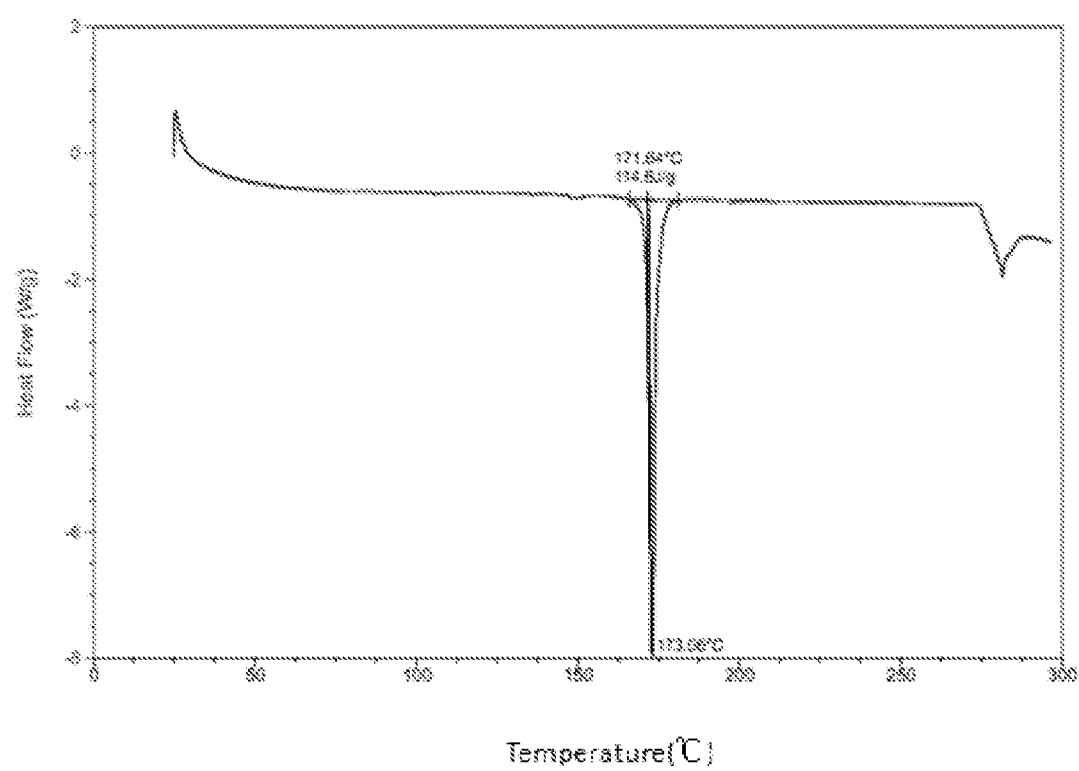


图 2

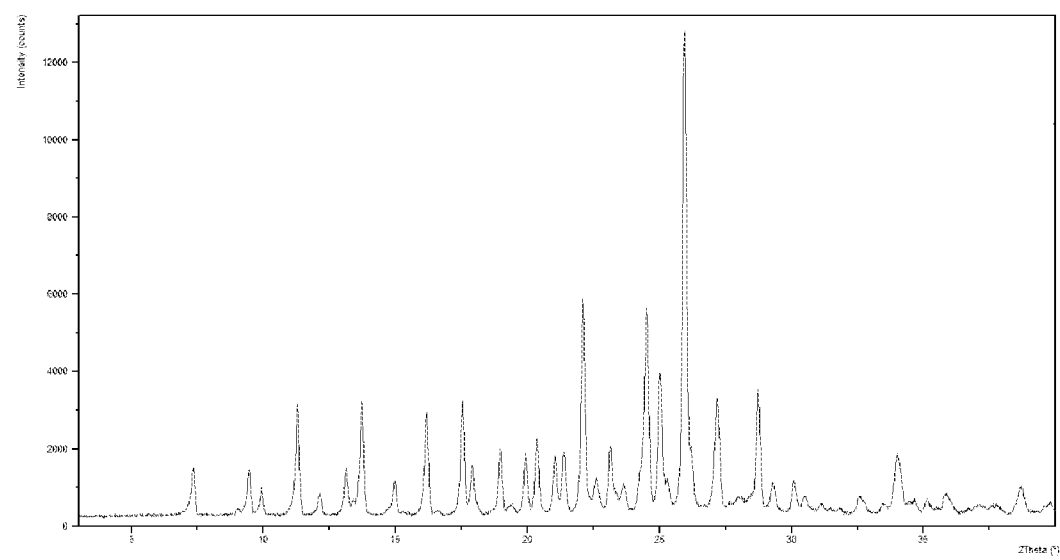


图 3

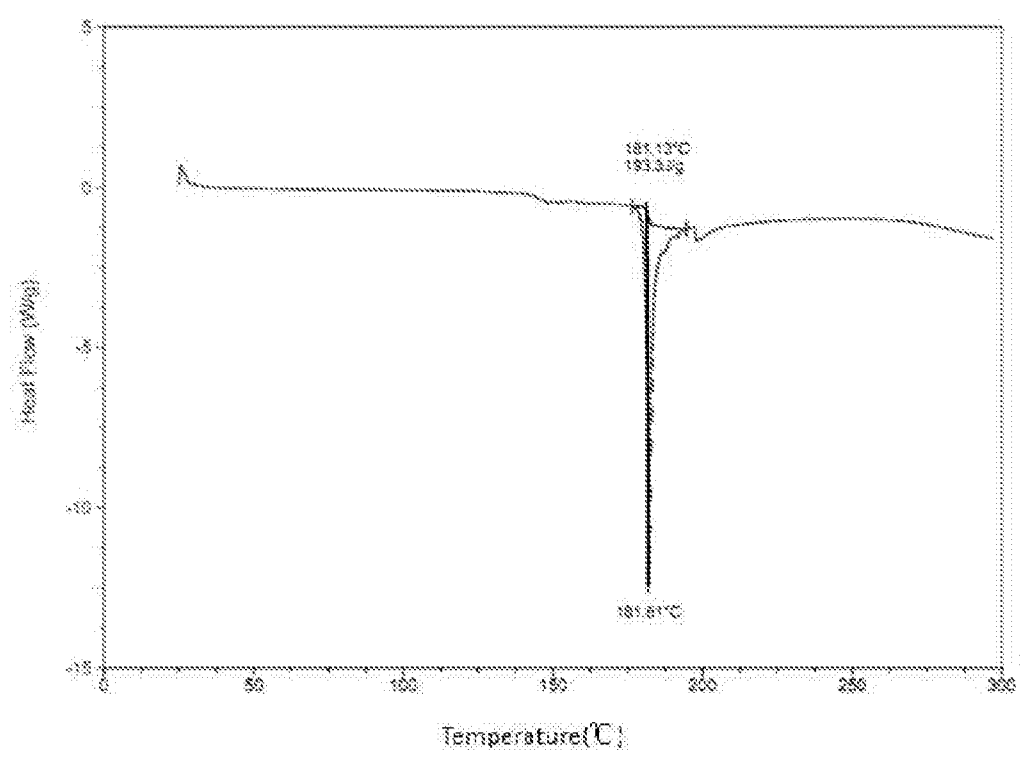


图 4

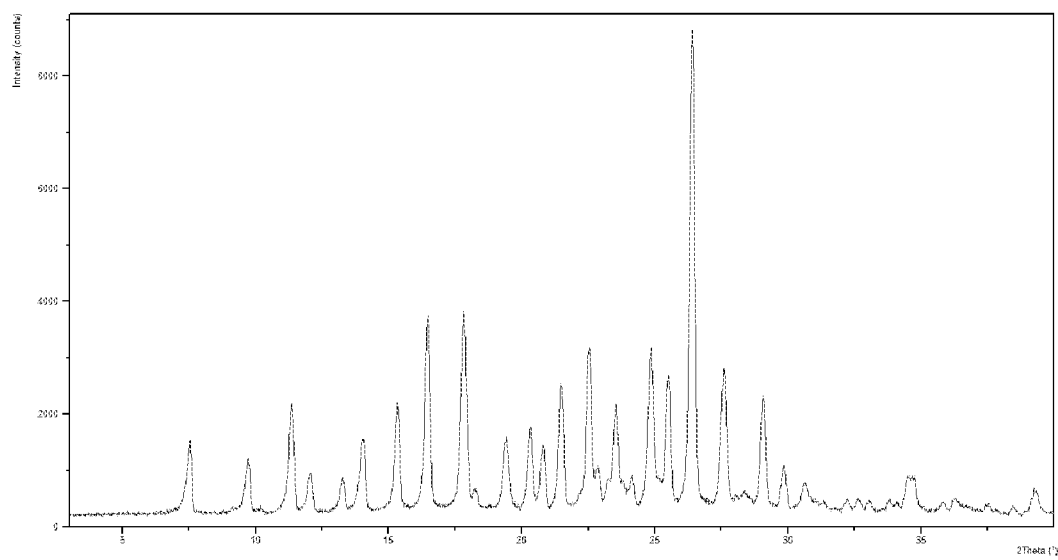


图 5

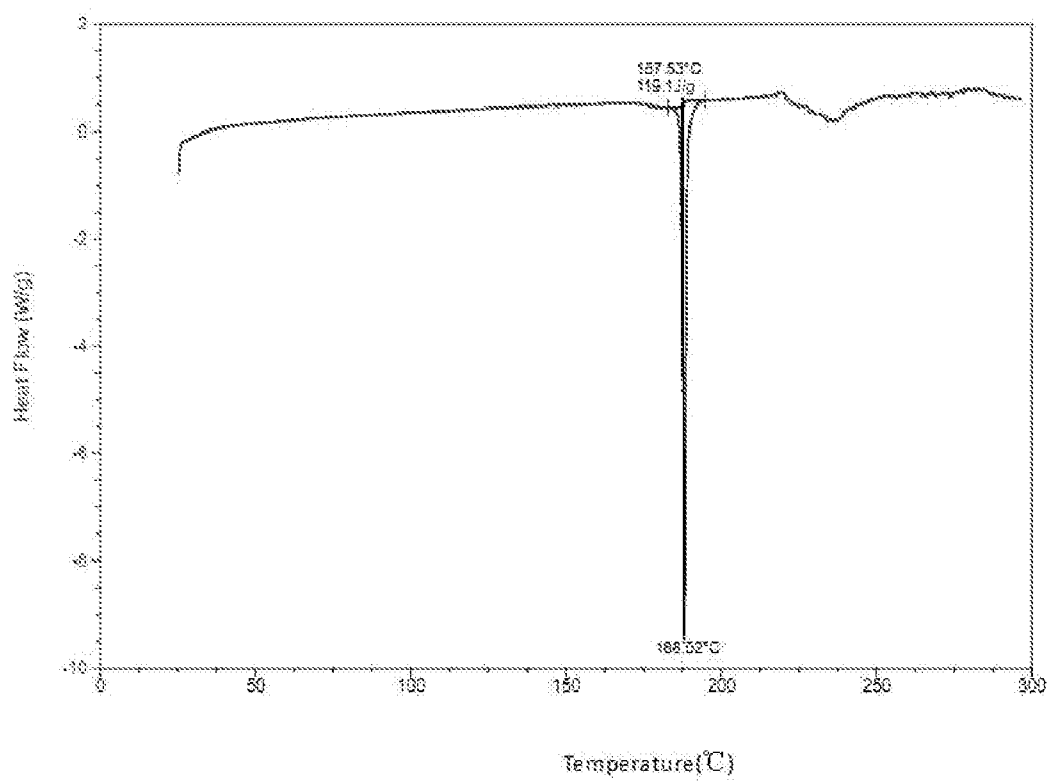


图 6

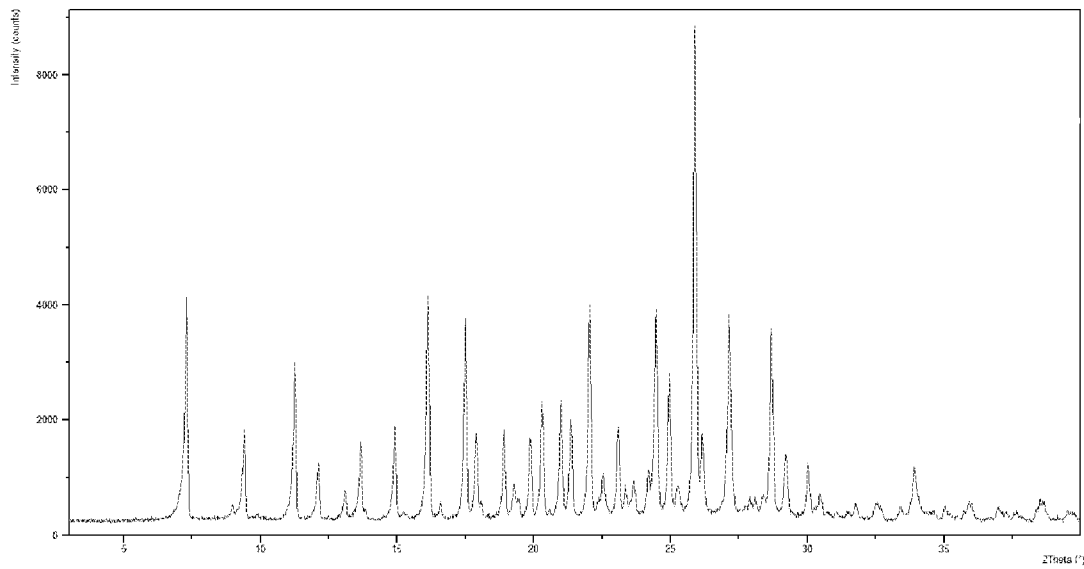


图 7

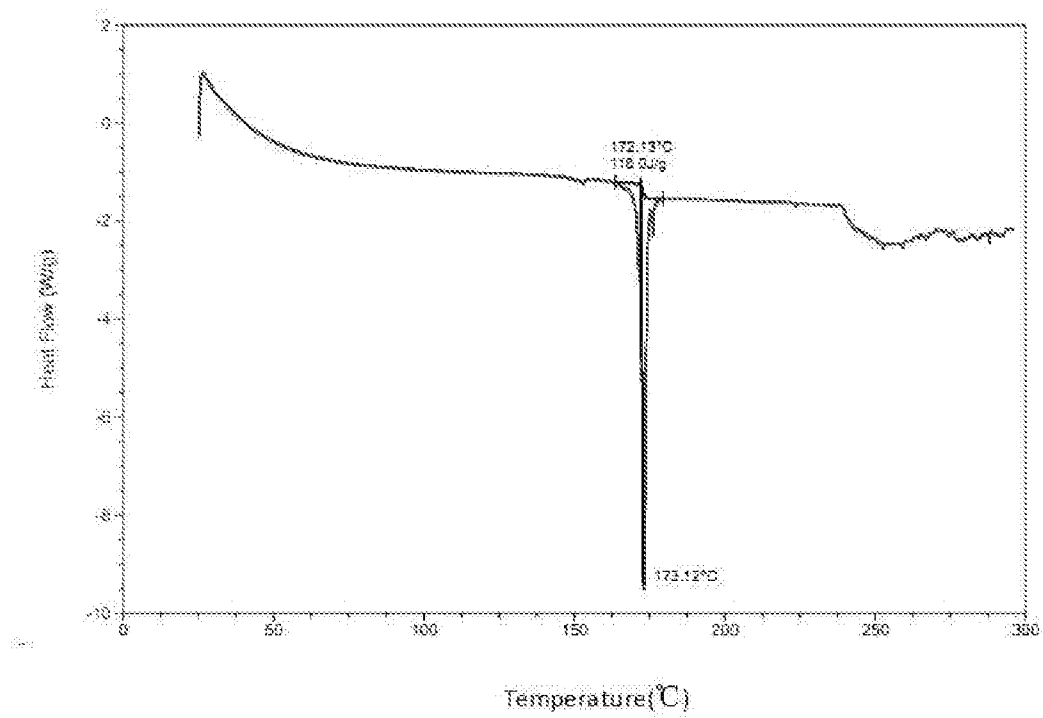


图 8

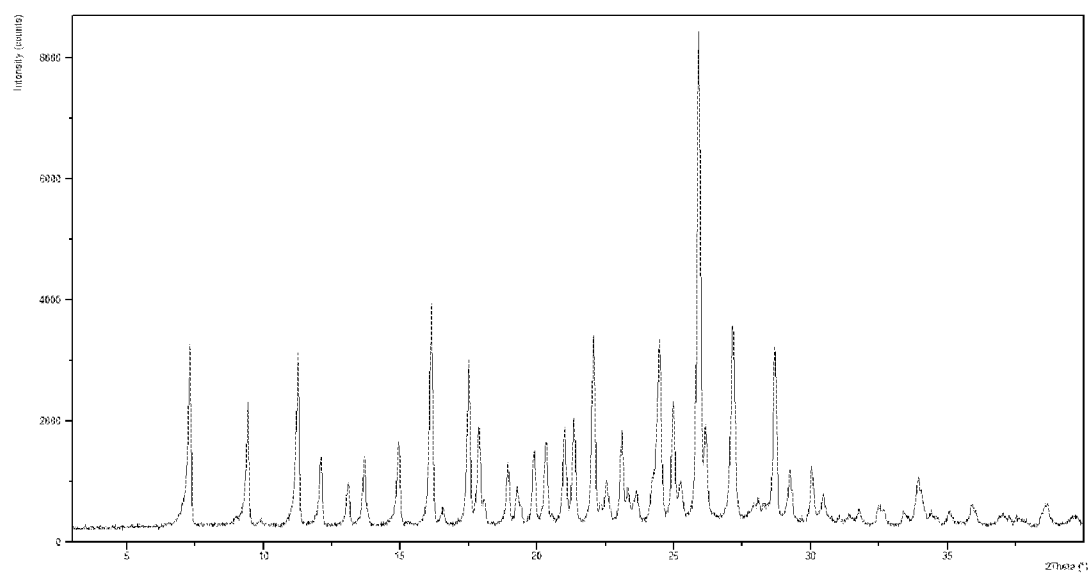


图 9

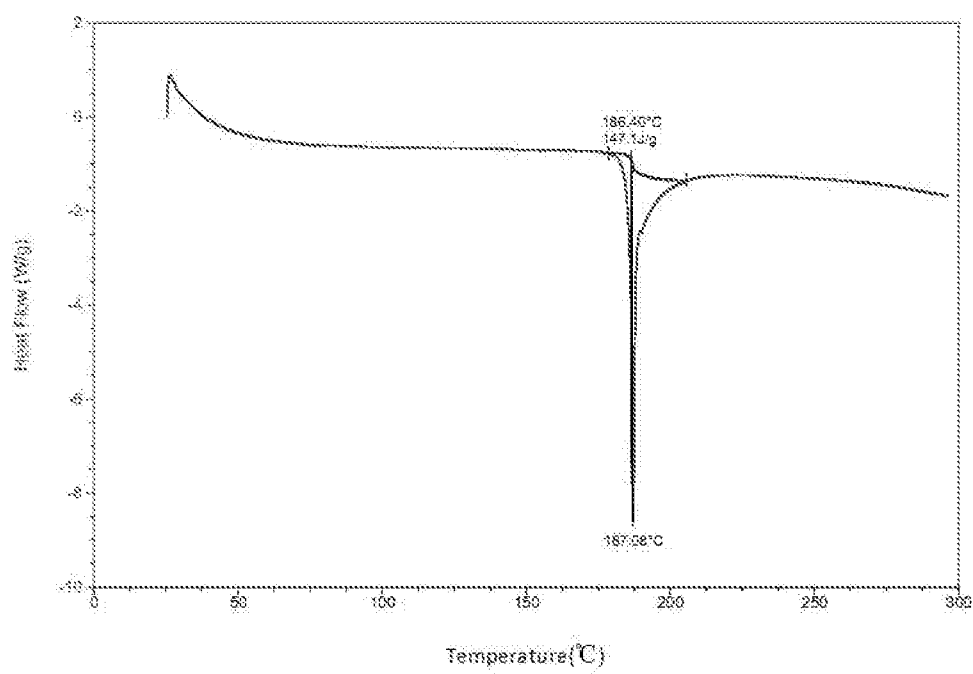


图 10

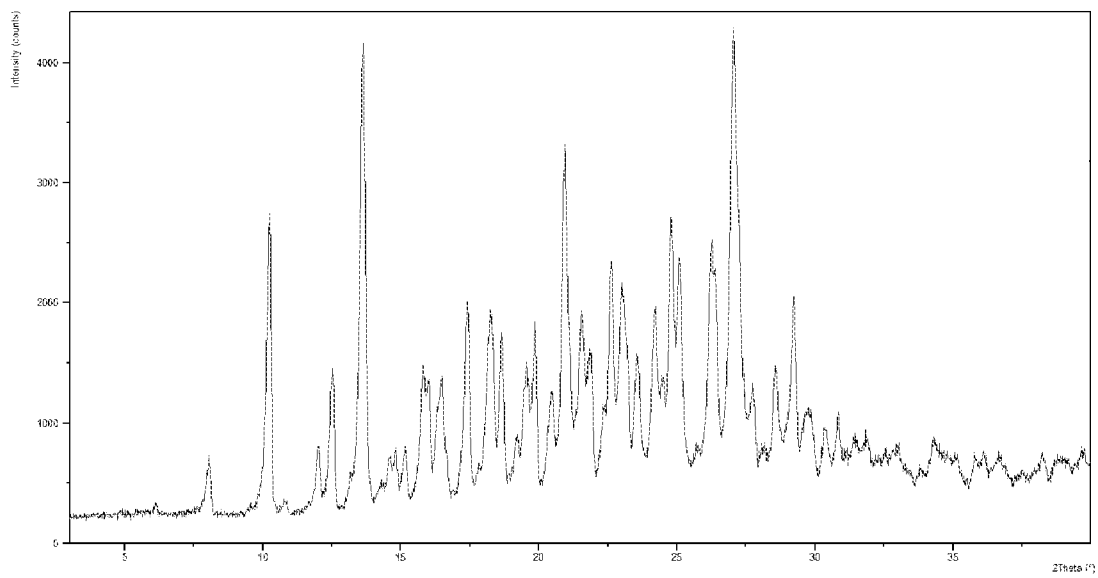


图 11

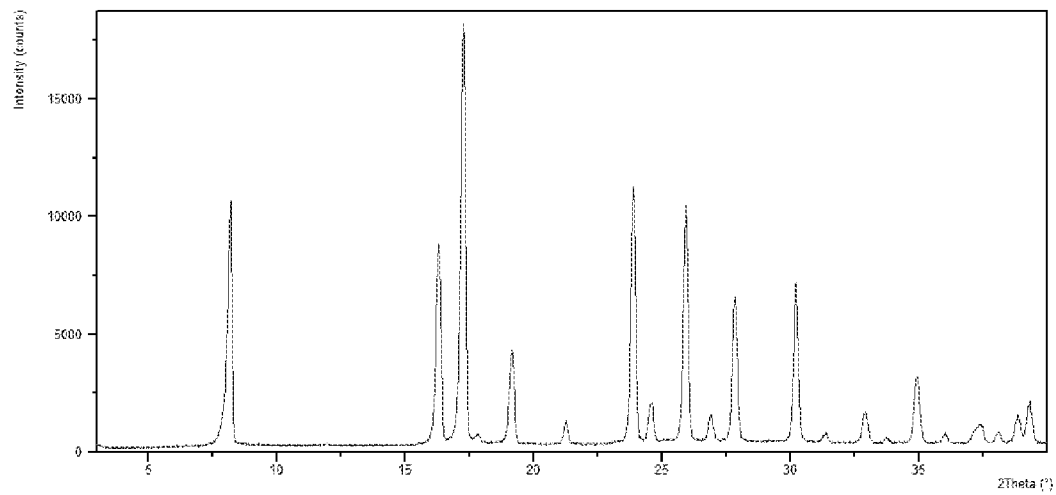


图 12

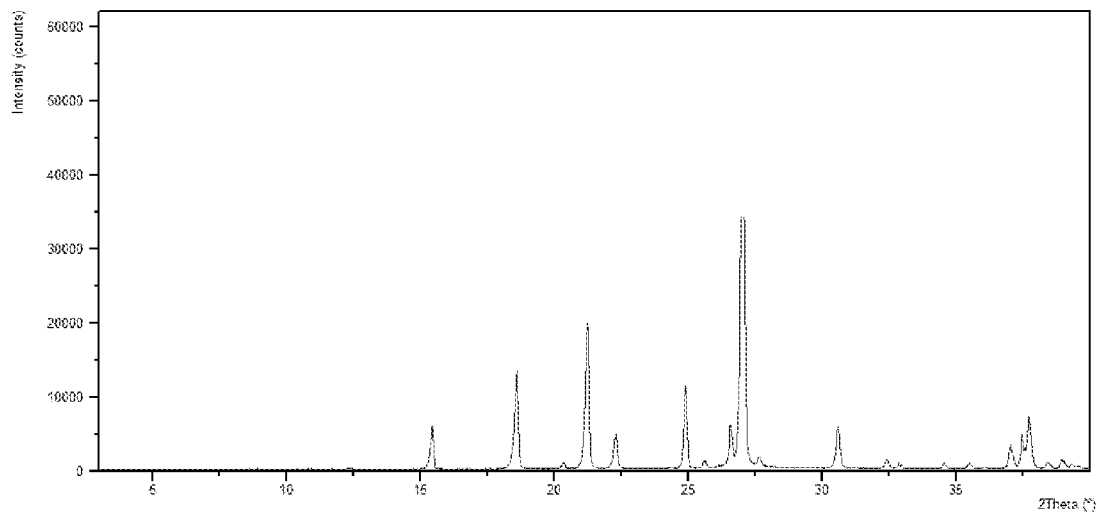


图 13

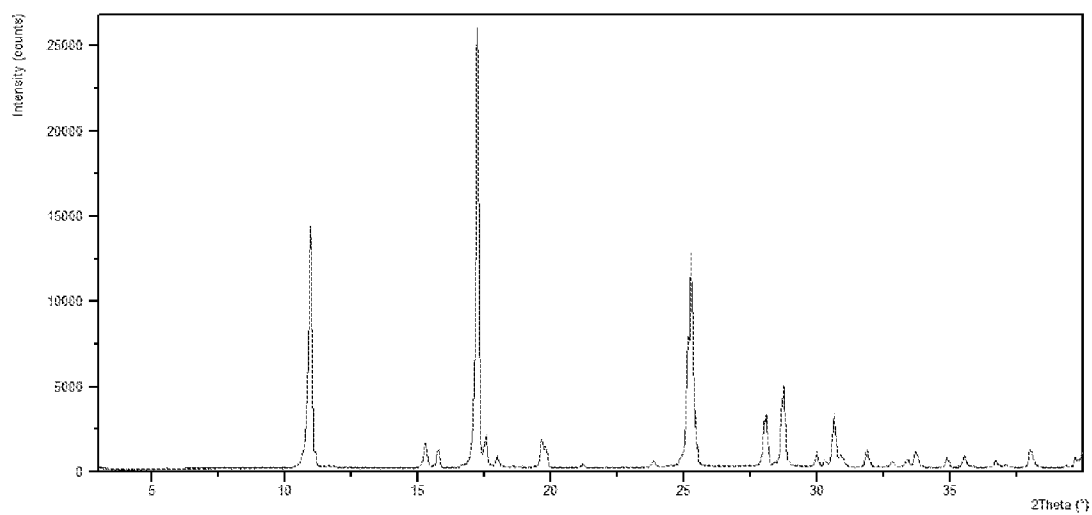


图 14

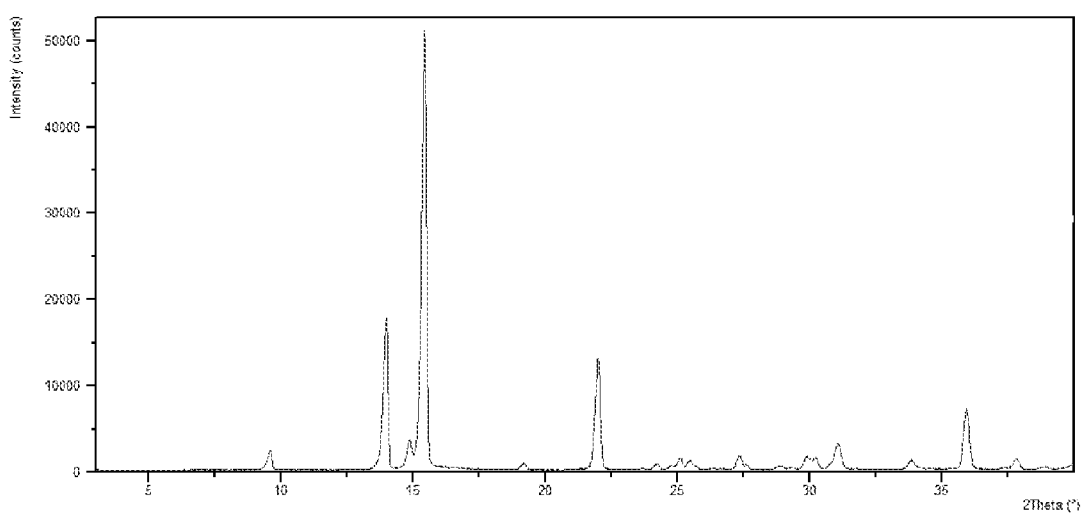


图 15

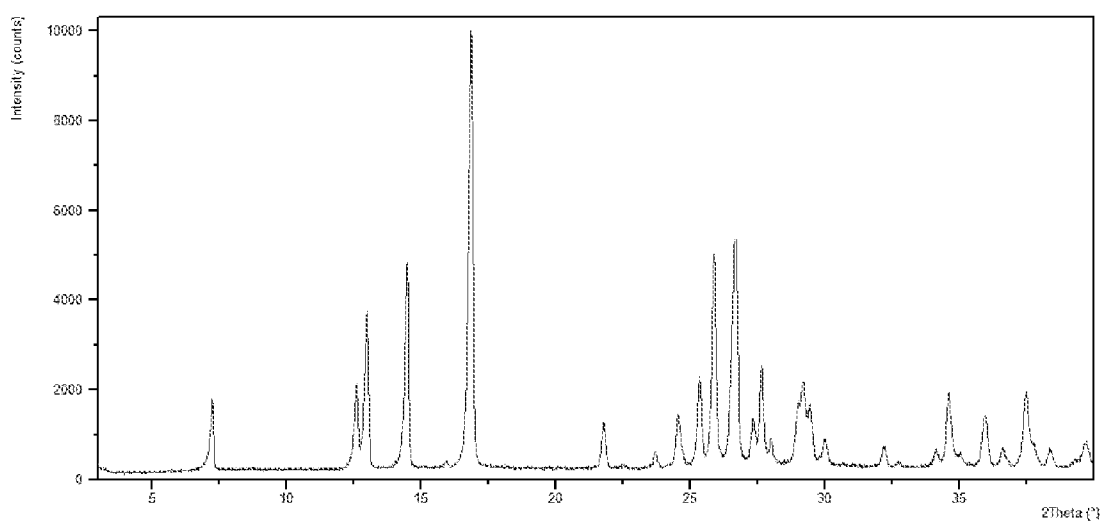


图 16

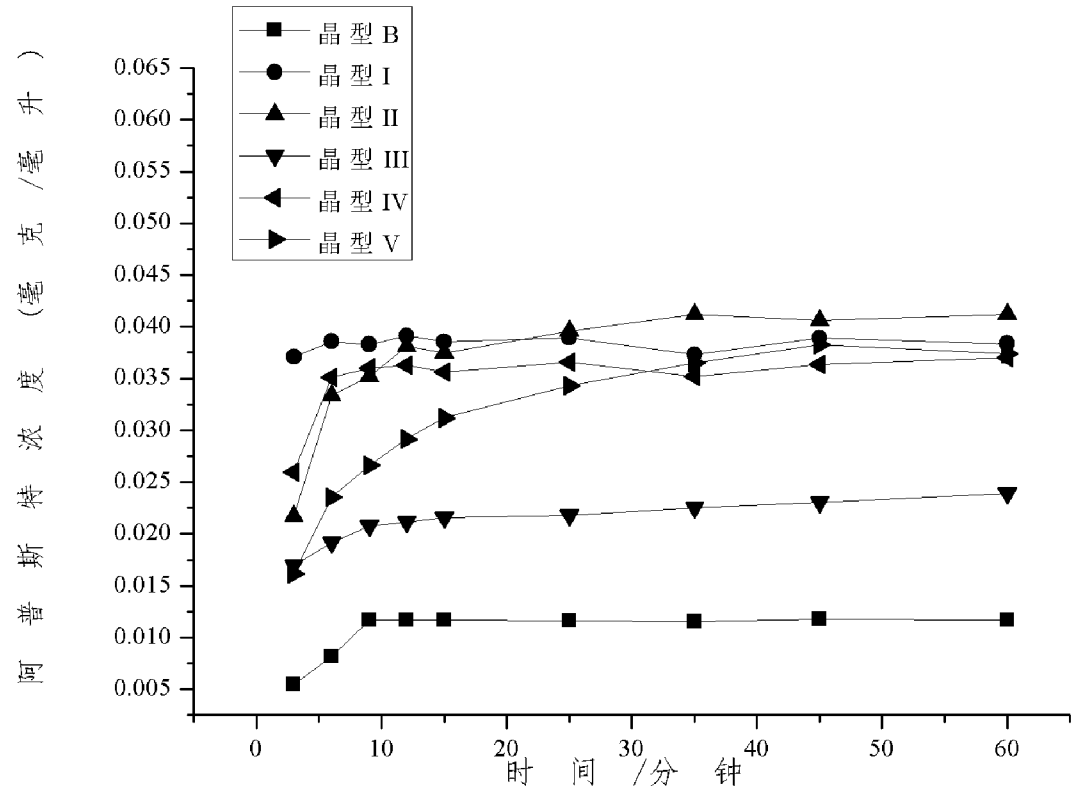


图 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/108853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/48 (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)

C07D 209/-

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, REGISTRY, CAPLUS: 阿普斯特, 共晶, 晶体, 苯甲酸, 盐, 有机酸, apremilast, eutectic, crystal, benzoic, salt, organic acid

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102781443 A (CELGENE CORPORATION), 14 November 2012 (14.11.2012), description, paragraphs [0043] and [0046], and pages 13-15, section 5.1	1-21
X	CN 1652772 A (CELGENE CORPORATION), 10 August 2005 (10.08.2005), description, pages 30-32, embodiment 2	1-21
X	CN 102046167 A (CELGENE CORPORATION), 04 May 2011 (04.05.2011), description, paragraphs [0035]-[0062]	1-21
PX	WO 2017033116 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED), 02 March 2017 (02.03.2017), claims 1 and 9	1-21

☐ 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 05 January 2018	Date of mailing of the international search report 05 February 2018
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 LOU, Xinglong Telephone No. (86-10) 010-53962160

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/108853

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102781443 A	14 November 2012	JP 2013511536 A CA 2777719 A1 US 2014004182 A1 WO 2011063102 A1 EP 2501382 A1 MX 2012004741 A	04 April 2013 26 May 2011 02 January 2014 26 May 2011 26 September 2012 22 May 2012
CN 1652772 A	10 August 2005	KR 20110022736 A DK 2223687 T3 EP 2223687 B1 US 7358272 B2 US 7659302 B2 US 2003187052 A1 EP 1485087 A1 US 2005267196 A1 US 6962940 B2 IL 164147 D0 ES 2637547 T3 SI 2223687 T1 KR 20050012722 A PT 2420490 T US 9283207 B2 DK 2420490 T3 ES 2595375 T3 CY 1109380 T1 US 2008207730 A1 CA 2479666 C ES 2331991 T3 US 8802717 B2 US 9724330 B2 US 8455536 B2 CA 2756798 A1 SI EP1485087 T1 KR 20130100219 A EP 2311453 B1 HU E029682 T2 HK 1219049 A1 JP 5936521 B2 US 2016151331 A1 JP 2010106033 A US 2014371287 A1 DE 60328974 D1 AU 2003224729 B2 IL 207149 A IL 164147 A DK 2295055 T3 EP 2295055 B1 EP 2420490 A1 HK 1103985 A1 US 7507759 B2 WO 03080049 A1	07 March 2011 14 August 2017 17 May 2017 15 April 2008 09 February 2010 02 October 2003 15 December 2004 01 December 2005 08 November 2005 18 December 2005 13 October 2017 30 October 2017 02 February 2005 12 October 2016 15 March 2016 03 October 2016 29 December 2016 02 July 2014 28 August 2008 10 January 2012 22 January 2010 12 August 2014 08 August 2017 04 June 2013 02 October 2003 31 December 2009 09 September 2013 07 June 2017 28 February 2017 24 March 2017 22 June 2016 02 June 2016 13 May 2010 18 December 2014 08 October 2009 03 January 2008 31 December 2013 30 November 2010 11 September 2017 07 June 2017 22 February 2012 10 December 2010 24 March 2009 02 October 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/108853

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102046167 A	04 May 2011	ES 2635361 T3	03 October 2017
		EP 2074995 A1	01 July 2009
		EP 2223687 A1	01 September 2010
		EP 1485087 B1	26 August 2009
		DK 1485087 T3	02 November 2009
		US 2005192336 A1	01 September 2005
		KR 20100132045 A	16 December 2010
		IL 208216 D0	30 December 2010
		NO 2015017 I1	11 27 July 2015
		RU 2010143907 A	10 May 2012
		NZ 588104 A	30 November 2012
		KR 20150038547 A	08 April 2015
		PT 2276483 E	25 July 2014
		JP 5474043 B2	16 April 2014
		SI EP2276483 T1	29 August 2014
		EP 2695616 A1	12 February 2014
		KR 20140142323 A	11 December 2014
		EP 2276483 B1	07 May 2014
		DK 2276483 T3	10 June 2014
		MX 2010010454 A	20 December 2010
		CY 1115361 T1	04 January 2017
		AU 2008353468 B2	06 August 2015
		ES 2476252 T3	14 July 2014
		JP 2011515463 A	19 May 2011
		SI 2276483 T1	29 August 2014
		ZA 201006663 B	29 February 2012
		HR P20140609 T1	15 August 2014
		EP 2276483 A1	26 January 2011
		BR PI0822398 A2	18 November 2014
		WO 2009120167 A1	01 October 2009
		RU 2471782 C2	10 January 2013
		IL 227991 D0	30 September 2013
		AU 2008353468 A1	01 October 2009
		CA 2718601 A1	01 October 2009
WO 2017033116 A1	02 March 2017	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/108853

A. 主题的分类 C07D 209/48(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) C07D 209/- 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, REGISTRY, CAPLUS:阿普斯特、共晶、晶体、苯甲酸、盐、有机酸、apremilast, eutectic, crystal, benzoic, salt, organic acid																	
C. 相关文件 <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>X</td> <td>CN 102781443 A (细胞基因公司) 2012年 11月 14日 (2012 - 11 - 14) 说明书第[0043]、[0046]段, 第13-15页5.1节</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1652772 A (细胞基因公司) 2005年 8月 10日 (2005 - 08 - 10) 说明书第30-32页实施例2</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102046167 A (细胞基因公司) 2011年 5月 4日 (2011 - 05 - 04) 说明书第[0035]-[0062]段</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2017033116 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED) 2017年 3月 2日 (2017 - 03 - 02) 权利要求1、9</td> <td>1-21</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	X	CN 102781443 A (细胞基因公司) 2012年 11月 14日 (2012 - 11 - 14) 说明书第[0043]、[0046]段, 第13-15页5.1节	1-21	X	CN 1652772 A (细胞基因公司) 2005年 8月 10日 (2005 - 08 - 10) 说明书第30-32页实施例2	1-21	X	CN 102046167 A (细胞基因公司) 2011年 5月 4日 (2011 - 05 - 04) 说明书第[0035]-[0062]段	1-21	PX	WO 2017033116 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED) 2017年 3月 2日 (2017 - 03 - 02) 权利要求1、9	1-21
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 102781443 A (细胞基因公司) 2012年 11月 14日 (2012 - 11 - 14) 说明书第[0043]、[0046]段, 第13-15页5.1节	1-21															
X	CN 1652772 A (细胞基因公司) 2005年 8月 10日 (2005 - 08 - 10) 说明书第30-32页实施例2	1-21															
X	CN 102046167 A (细胞基因公司) 2011年 5月 4日 (2011 - 05 - 04) 说明书第[0035]-[0062]段	1-21															
PX	WO 2017033116 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED) 2017年 3月 2日 (2017 - 03 - 02) 权利要求1、9	1-21															
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
<table border="0"> <tr> <td> * 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 </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 “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 </td> </tr> </table>			* 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													
* 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 2018年 1月 5日		国际检索报告邮寄日期 2018年 2月 5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) 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 楼兴隆 电话号码 (86-10)010-53962160															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/108853

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	102781443	A	2012年 11月 14日	JP	2013511536	A	2013年 4月 4日
				CA	2777719	A1	2011年 5月 26日
				US	2014004182	A1	2014年 1月 2日
				WO	2011063102	A1	2011年 5月 26日
				EP	2501382	A1	2012年 9月 26日
				MX	2012004741	A	2012年 5月 22日
CN	1652772	A	2005年 8月 10日	KR	20110022736	A	2011年 3月 7日
				DK	2223687	T3	2017年 8月 14日
				EP	2223687	B1	2017年 5月 17日
				US	7358272	B2	2008年 4月 15日
				US	7659302	B2	2010年 2月 9日
				US	2003187052	A1	2003年 10月 2日
				EP	1485087	A1	2004年 12月 15日
				US	2005267196	A1	2005年 12月 1日
				US	6962940	B2	2005年 11月 8日
				IL	164147	D0	2005年 12月 18日
				ES	2637547	T3	2017年 10月 13日
				SI	2223687	T1	2017年 10月 30日
				KR	20050012722	A	2005年 2月 2日
				PT	2420490	T	2016年 10月 12日
				US	9283207	B2	2016年 3月 15日
				DK	2420490	T3	2016年 10月 3日
				ES	2595375	T3	2016年 12月 29日
				CY	1109380	T1	2014年 7月 2日
				US	2008207730	A1	2008年 8月 28日
				CA	2479666	C	2012年 1月 10日
				ES	2331991	T3	2010年 1月 22日
				US	8802717	B2	2014年 8月 12日
				US	9724330	B2	2017年 8月 8日
				US	8455536	B2	2013年 6月 4日
				CA	2756798	A1	2003年 10月 2日
				SI	EP1485087	T1	2009年 12月 31日
				KR	20130100219	A	2013年 9月 9日
				EP	2311453	B1	2017年 6月 7日
				HU	E029682	T2	2017年 2月 28日
				HK	1219049	A1	2017年 3月 24日
				JP	5936521	B2	2016年 6月 22日
				US	2016151331	A1	2016年 6月 2日
				JP	2010106033	A	2010年 5月 13日
				US	2014371287	A1	2014年 12月 18日
				DE	60328974	D1	2009年 10月 8日
				AU	2003224729	B2	2008年 1月 3日
				IL	207149	A	2013年 12月 31日
				IL	164147	A	2010年 11月 30日
				DK	2295055	T3	2017年 9月 11日
				EP	2295055	B1	2017年 6月 7日
				EP	2420490	A1	2012年 2月 22日
				HK	1103985	A1	2010年 12月 10日
				US	7507759	B2	2009年 3月 24日
				WO	03080049	A1	2003年 10月 2日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/108853

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)	
				ES	2635361	T3	2017年 10月 3日		
				EP	2074995	A1	2009年 7月 1日		
				EP	2223687	A1	2010年 9月 1日		
				EP	1485087	B1	2009年 8月 26日		
				DK	1485087	T3	2009年 11月 2日		
				US	2005192336	A1	2005年 9月 1日		
CN	102046167	A	2011年 5月 4日	KR	20100132045	A	2010年 12月 16日		
				IL	208216	D0	2010年 12月 30日		
				NO	2015017	I1	2015年 7月 27日		
				RU	2010143907	A	2012年 5月 10日		
				NZ	588104	A	2012年 11月 30日		
				KR	20150038547	A	2015年 4月 8日		
				PT	2276483	E	2014年 7月 25日		
				JP	5474043	B2	2014年 4月 16日		
				SI	EP2276483	T1	2014年 8月 29日		
				EP	2695616	A1	2014年 2月 12日		
				KR	20140142323	A	2014年 12月 11日		
				EP	2276483	B1	2014年 5月 7日		
				DK	2276483	T3	2014年 6月 10日		
				MX	2010010454	A	2010年 12月 20日		
				CY	1115361	T1	2017年 1月 4日		
				AU	2008353468	B2	2015年 8月 6日		
				ES	2476252	T3	2014年 7月 14日		
				JP	2011515463	A	2011年 5月 19日		
				SI	2276483	T1	2014年 8月 29日		
				ZA	201006663	B	2012年 2月 29日		
				HR	P20140609	T1	2014年 8月 15日		
				EP	2276483	A1	2011年 1月 26日		
				BR	PI0822398	A2	2014年 11月 18日		
				WO	2009120167	A1	2009年 10月 1日		
				RU	2471782	C2	2013年 1月 10日		
				IL	227991	D0	2013年 9月 30日		
				AU	2008353468	A1	2009年 10月 1日		
				CA	2718601	A1	2009年 10月 1日		
WO	2017033116	A1	2017年 3月 2日	无					