

(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
2017 年 5 月 26 日 (26.05.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/084597 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 209/48 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01) A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/106201

(22) 国际申请日: 2016 年 11 月 17 日 (17.11.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510798142.1 2015 年 11 月 19 日 (19.11.2015) CN
201510997064.8 2015 年 12 月 28 日 (28.12.2015) CN

(71) 申请人: 常州爱诺新睿医药技术有限公司
(CHANGZHOU AINUOXINRUI PHARMACEUTICALS, LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区河海西路 106 号熊志刚, Jiangsu 213022 (CN)。

(72) 发明人: 张席妮 (ZHANG, Xini); 美国新泽西州绿溪市树荫草坪路 1009 号, NJ New Jersey 08812 (US)。
熊志刚 (XIONG, Zhigang); 中国江苏省常州市新北区河海西路 106 号 A 座 507 室熊志刚, Jiangsu 213022 (CN)。

区河海西路 106 号 A 座 507 室, Jiangsu 213022 (CN)。 资春鹏 (ZI, Chunpeng); 中国江苏省常州市新北区河海西路 106 号 A 座 507 室熊志刚, Jiangsu 213022 (CN)。 张三丰 (ZHANG, Sanfeng); 中国江苏省常州市新北区河海西路 106 号 A 座 507 室熊志刚, Jiangsu 213022 (CN)。 杨庆昆 (YANG, Qingkun); 中国江苏省常州市新北区河海西路 106 号 A 座 507 室熊志刚, Jiangsu 213022 (CN)。 周涛 (ZHOU, Tao); 中国江苏省常州市新北区河海西路 106 号 A 座 507 室熊志刚, Jiangsu 213022 (CN)。

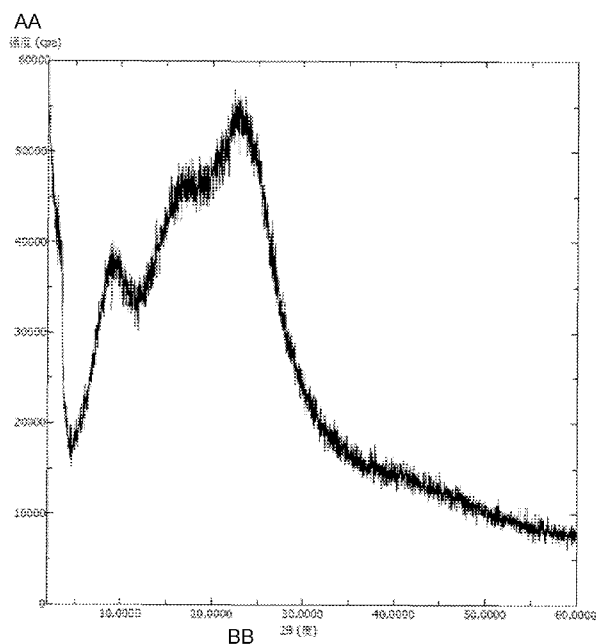
(74) 代理人: 上海开祺知识产权代理有限公司
(SHANGHAI KAIJI INTELLECTUAL PROPERTY AGENT CO., LTD.); 中国上海市延安西路 129 号华侨大厦 1406 室崔兆慧, Shanghai 200040 (CN)。

(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, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

[见续页]

(54) Title: AMORPHOUS FORM OF APREMILAST, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种阿普斯特的无定型物、其制备方法及应用



AA Intensity (cps)
BB 2θ (Angle)

图 1

(57) Abstract: An amorphous form of apremilast, a preparation method therefor, and an application thereof, wherein the X-ray powder diffraction spectrum of the amorphous form is free of sharp diffraction peaks and contains three broad peaks between an angle 2θ of 2.0 and 50.0 degrees. A solid dispersion of the amorphous apremilast and a method for manufacturing the same, comprising amorphous apremilast and two or more pharmaceutical excipients, the weight ratio of the apremilast to all the pharmaceutical excipients being between 1:0.1 and 1:100. The apremilast amorphous form and amorphous solid dispersion increase the solubility of apremilast, and are more conducive to enhancing the bioavailability of a pharmaceutical preparation. Solubility is significantly increased with respect to existing crystalline apremilast, favoring absorption of the drug by the body, and allowing the drug to better exert the therapeutic effect thereof for clinical diseases. The amorphous form and amorphous solid dispersion are able to retain good physical stability and chemical stability under accelerated testing conditions, while the preparation method is easily carried out and readily adapted to industrialized production.

(57) 摘要:

[见续页]

WO 2017/084597 A1



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。

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 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT,

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种阿普斯特的无定型物、其制备方法及应用, 该无定型物的 x-射线粉末衍射光谱中, 无尖锐的衍射峰, 在度 2θ 为 $2.0 \sim 50.0$ 之间有三个宽峰。一种无定型阿普斯特的固体分散体及其制造方法, 其包含无定型阿普斯特与两种或两种以上的药用辅料, 阿普斯特与全部药用辅料的重量比为 $1:0.1 \sim 100$ 。该阿普斯特无定型物以及无定型固体分散体增加了阿普斯特的溶解性, 更有利于提高药物制剂的生物利用度, 与现有晶型阿普斯特相比, 其溶解度明显增加, 更有利于机体对药物的吸收, 使药物能够更好地发挥临床疾病治疗作用, 该无定型物及无定型固体分散体在加速试验条件下, 能保持良好的物理稳定性和化学稳定性, 且制备方法操作简单, 易于实现工业化生产。

说明书

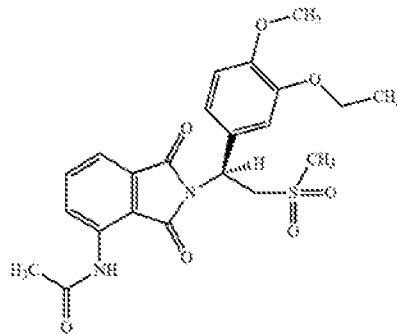
一种阿普斯特的无定型物、其制备方法及应用

技术领域

本发明属于药物制剂领域，涉及一种阿普斯特的无定型物及其制备方法，本发明还涉及一种无定型阿普斯特的固体分散体及其制备方法，提供了一种药用组合物，用于治疗有活动性的银屑病关节炎和中度至重度斑块银屑病。

背景技术

阿普斯特（英文名：Apremilast），化学名为 N-[2-[(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧苯基)-2-(甲磺酰基)乙基]-2,3-二氢-1,3-二氧化-1H-异吲哚-4-基]乙酰胺，商品名为 OTEZLA。其结构如式（I）所示：



式（I）

阿普斯特是美国新基公司（Celgene）开发的一种小分子磷酸二酯酶 4（PDE4）抑制剂，该产品于 2014 年 3 月 21 日被美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，用于活动型银屑病关节炎的成人患者的治疗。该药是 FDA 批准的首个也是唯一一个用于斑块型银屑病治疗的 PDE4 抑制剂。高药物上市以来，市场反应良好。同时该药物也正在申请适应症范围，用于治疗中度至重度斑块银屑病。

阿普斯特存在多种晶型。该药物的上市晶型为阿普斯特无水物晶型 Form B。美国专利 US7893101 公开了阿普斯特晶型和阿普斯特的晶型 Form A、Form B、Form C、Form D、Form E、Form F 和 Form G。美国专利 US15283249 公开了无定型阿普斯特，并提供了 XRPD 的谱图和制备方法。

药物的固体形态直接影响原料药的溶解速率、制剂的溶出度和生物利用度，为了提高药物的生物利用度，降低用量、降低毒副作用，通常会开发药物的新的固体形态，因此，开发该药物溶解性更好、生物利用度更高的固体形式就显得很有必要。

药物的固体形态除晶态外，还有无定型状态，药物的无定型状态作为固体物质的一种特殊形态，在药物制备中有着重要的用途。一般由于晶态物质分子的有序和周期性

排列，降低了分子间相互作用的能量，能量较低，而无定型态的分子处于高度无序状态，物质的表面自由能更大，固体物质中的分子较晶态固体物质中的分子有更高的能量，更容易分散，增加其溶出度，提高药物的生物利用度。无定型态药物不仅可以广泛应用于药物制剂中，而且可以通过多种技术手段和方法提高无定型态药物的稳定性，使之成为具有优良品质的药物。

虽然美国专利 US15283249 公开了阿普斯特的无定型态，但该无定型阿普斯特是通过研磨和喷雾干燥制备得到。研磨需要用到球磨机，喷雾干燥需要用到喷雾干燥仪。这两种方法对生产设备都有较高要求，生产成本较高。

由于现有的无定形态阿普斯特的不足和无定型药物活性成分在药物制剂方面的良好的应用前景，寻找新的无定型阿普斯特及其制备方法就显得十分必要。

发明内容

本发明的目的在于提供一种阿普斯特的无定型物、其制备方法及应用，该无定型物为阿普斯特的新的固体形式，增加了阿普斯特的溶解性，更有利于提高药物制剂的生物利用度。

为了达到上述目的，本发明提供的技术方案如下：

一种阿普斯特的无定型物，使用 Cu-K α 辐射该无定型物，以度 2θ 表示的 X-射线粉末衍射光谱中无尖锐的衍射峰。

优选地，所述的 X-射线粉末衍射光谱在 2.0~50.0 之间有三个宽峰，如图 1 所示。

本发明提供一种阿普斯特的无定型物的制备方法，包括如下步骤：

- 1) 将阿普斯特溶于溶剂 I 中，形成浓度为 0.01~1 克/毫升的溶液；
- 2) 将步骤 1) 的溶液加入溶剂 II 中，温度为 -80~100℃，形成悬浊液，其中，溶剂 I 和溶剂 II 不同，所述溶液和溶剂 II 的体积比为 1:1~200；
- 3) 将步骤 2) 中形成的悬浊液过滤，干燥滤饼，得到阿普斯特的无定型物。

优选地，所述溶剂 I 选自含 8 个以下碳原子的醇类、酮类、醚类、卤代烃、酰胺、砜或亚砜中的至少一种，溶剂 II 选自含 8 个以下碳原子的烃类、芳烃类或水中的至少一种。

本发明提供另一种阿普斯特的无定型物的制备方法，包括：

- 1) 将阿普斯特溶于有机溶剂中，形成浓度为 0.01~1 克/毫升的溶液；
- 2) 将步骤 1) 所得的溶液的溶剂除去，得到阿普斯特的无定型物。

进一步，所述的有机溶剂选自含 8 个及以下碳原子的醇类、醚类、酮类或腈类溶剂中的至少一种。

优选地，除去溶剂的方法为溶剂蒸发法。

本发明的阿普斯特的无定型物为阿普斯特的新固体形式，由于晶态物质分子的有

序和周期性排列，降低了分子间相互作用的能量，能量较低，而无定型态下的固体物质中的分子较晶态固体物质中的分子有更高的能量，容易分散，利于增加溶解度。

本发明的无定型状态的物质具有高度分散性，这种无定型态在制成固体制剂后，经过崩解可使药物粒子的分散程度更好，分散速度更快，有利于药物的吸收。同时，与晶态物质相比，无定型态药物的分子处于高度无序状态，物质的表面自由能更大，因此，无定型态药物的溶解度明显增加，更有利于机体对药物的吸收，使药物能够更好地发挥临床疾病治疗作用。

本发明提供一种阿普斯特与药用辅料的固体分散体及其制备方法，得到稳定性及分散性良好的无定型态的阿普斯特与药用辅料的固体分散体，增加了阿普斯特的溶出度，该制备方法不受干燥过程的限制，也不受溶剂种类和溶剂量限制，操作简便，成本低廉，易于实现，可实现工业化生产。

本发明提供一种阿普斯特与药用辅料的固体分散体，该固体分散体包含阿普斯特与两种或两种以上的药用辅料，阿普斯特与全部药用辅料的重量比为1:0.1~100，其中，所述固体分散体中的阿普斯特为无定型态，所述固体分散体的X-射线粉末衍射光谱中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特的晶体的特征峰。

进一步，所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

优选地，所述药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、微晶纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、枸橼酸、酒石酸、尿素、马来酸和琥珀酸中的至少一种。

本发明的阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法，包括如下步骤：

1) 将阿普斯特和两种或两种以上的药用辅料混合，加热至药用辅料熔融；其中，阿普斯特与全部药用辅料的重量比为1:0.1~100；

2) 混合均匀后冷却，将混合物粉碎，得到无定型态的阿普斯特与药用辅料的固体分散体。

进一步，所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

优选地，步骤1)中所述的药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、微晶纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯

二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素、枸橼酸、酒石酸、富马酸、马来酸和琥珀酸中的至少一种。

本发明提供另一种阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法，包括如下步骤：

1) 将阿普斯特和两种或两种以上的药用辅料在溶剂中混合，混合温度为-50~150℃，形成含阿普斯特和药用辅料的溶液或悬浮液，其中，阿普斯特与溶剂的重量比为0.001~100:1，阿普斯特与全部药用辅料的重量比为1:0.1~100；

2) 除去步骤1) 得到的溶液或悬浮液中的溶剂，得到无定型态的阿普斯特与药用辅料的固体分散体。

进一步，所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

优选地，步骤1) 中所述的药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素、枸橼酸、酒石酸、富马酸、马来酸和琥珀酸中的至少一种。

又，步骤1) 所述溶剂选自含12个以下碳原子的醇类、酚类、醚类、卤代烃、酮类、醛类、腈类、酰胺、砜、亚砜、羧酸和水中的至少一种，步骤2) 除去溶剂的方法包括：蒸发、真空蒸发、喷雾干燥、冷冻干燥、热熔挤出、过滤、离心或搅拌薄膜干燥。

本发明还提供了一种药用组合物，所述药用组合物含有无定型阿普斯特和两种或两种以上的药用辅料，所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

进一步，上述药用组合物中的药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、微晶纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素、枸橼酸、酒石酸、富马酸、马来酸和琥珀酸中的至少一

种。

又，以上任一所述的组合物用于制备治疗银屑病关节炎药物的用途。

再，以上任一所述的组合物用于制备治疗中度至重度斑块银屑病药物的用途。

与现有技术相比，本发明的有益效果是：

1) 本发明的阿普斯特的无定型物，其溶解度明显增加，在大多数 pH 值条件下，表观溶解度增加 60%以上，更有利于提高药物的生物利用度，使药物能够更好地发挥临床疾病治疗作用，该无定型物在加速试验条件下（ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，湿度 $75\%\pm 5\%$ ），能保持良好的物理稳定性和化学稳定性，因此，本发明将会有广阔的应用前景。本发明阿普斯特无定型物的制备方法操作简单，容易实现，可实现工业化生产。

2) 本发明制备的无定型阿普斯特与两种或两种以上的药用辅料的固体分散体具有高度分散性及稳定性，各种药用辅料可在药物制剂中附会不同的作用，有利于制剂配方的开发。在制成固体制剂后，经过崩解可使药物粒子的分散程度更好，分散及溶出速度更快，有利于药物的吸收。因此，无定型状态药物的溶出度明显增加，更有利于机体对药物的吸收，提高药物的生物利用度，使药物能够更好地发挥临床疾病治疗作用。

3) 本发明无定型状态的阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法不受干燥过程的限制，也不受溶剂种类和溶剂量的限制，操作简便，成本低廉，易于实现，可实现工业化生产。

4) 本发明制备的无定型状态的阿普斯特与药用辅料的固体分散体在高温、高湿条件下，有关物质无显著改变，无阿普斯特结晶析出；在加速试验条件下（ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，湿度 $75\%\pm 5\%$ ），有关物质无显著改变，无阿普斯特结晶析出，本发明的无定型状态的阿普斯特与药用辅料的固体分散体能保持良好的物理稳定性和化学稳定性，将会有广阔的应用前景。

附图说明

图 1 为本发明实施例 1 的阿普斯特无定型物的 X-射线粉末衍射图。

图 2 为本发明实施例 1 的阿普斯特无定型物的热失重分及差示扫描量热（TGA/DSC）分析图。

图 3 为本发明实施例 12 的无定型阿普斯特和羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 的固体分散体的 X-射线粉末衍射图。

图 4 为本发明实施例 23 的无定型阿普斯特和山梨醇及聚丙烯酸树脂 L100 的固体分散体的 X-射线粉末衍射图。

具体实施方式

以下以具体实施例是为了更详尽地说明本发明的效果，但本发明的保护范围不受

以下实施例的限制。

本发明所述的 X-射线粉末衍射图在 Ultima IV X-射线衍射仪上采集。本发明所述的 X-射线粉末衍射的方法参数如下：

X-射线粉末参数：Cu-K α

K α (Å)：1.5418

电压：40 千伏

电流：40 毫安

发散狭缝：自动

扫描模式：连续

扫描范围：自 2.0 至 60.0 度

取样步长：0.0200 度

扫描速率：60 度/分钟

本发明所述的美国热电 Q600 型热失重及差示扫描量热 (TGA/DSC) 分析图在热失重及差示扫描量热同步测定仪上采集。本发明所述的差示扫描量热分析的参数如下：

保护气体：氮气

温度范围：20-800℃

扫描速率：10℃/分钟。

实施例1：

将阿普斯特 (50 毫克) 悬浮于二氯甲烷 (750 微升)，室温下搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器上 5 分钟内迅速浓缩至干，得到浅黄色固体，即阿普斯特的无定型物。该无定型物的 X-射线粉末衍射图如图 1 所示，以度 2 θ 表示的 X-射线粉末衍射光谱中无尖锐的衍射峰，在度 2 θ 为 2.0~50.0 之间有三个宽峰。该无定型物的热失重及差示扫描量热 (TGA/DSC) 分析图如图 2 所示，由图 2 可以看出：差示扫描量热图包含起始温度 339℃ 的吸热事件，热失重图显示加热至 378℃ 后完全失重。

实施例2：

将阿普斯特 (50 毫克) 悬浮于四氢呋喃 (750 微升)，室温下搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器上迅速浓缩至干，得到浅黄色固体，即阿普斯特的无定型物。

实施例3：

将阿普斯特 (50 毫克) 悬浮于乙醇 (5000 微升)，室温下搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器上迅速浓缩至干，得到浅黄色固体，即阿普斯特的无定型物。

实施例4:

将阿普斯特（50 毫克）悬浮于乙腈（200 微升），加热下搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器上 5 分钟内迅速浓缩至干，得到浅黄色固体，即阿普斯特的无定型物。

实施例5:

将阿普斯特（50 毫克）加入到乙腈（750 微升）中，室温下搅拌溶清。将上述溶液加入到冷却到-80℃的正庚烷（10 毫升）中，搅拌下析出浅黄色固体，过滤，干燥，得到固体 45 毫克，即阿普斯特的无定型物。

实施例 6:

将阿普斯特（30 毫克）加入到 N,N-二甲基甲酰胺（60 微升）中，室温下搅拌溶清。将上述溶液迅速加入到加热至 80℃的水（450 微升）中，搅拌下析出浅黄色固体，过滤，干燥，得到固体 27 毫克，即阿普斯特的无定型物。

实施例 7:

将阿普斯特（30 毫克）加入到甲醇（300 微升）中，室温下搅拌溶清。将上述溶液加入到水（1500 微升）中，搅拌下析出浅黄色固体，过滤，干燥，得到固体 24 毫克，即阿普斯特的无定型物。

实施例 8:

将阿普斯特（30 毫克）加入到丙酮（300 微升）中，室温下搅拌溶清。将上述溶液加入到水（1500 微升）中，搅拌下析出浅黄色固体，过滤，干燥，得到固体 25 毫克，即阿普斯特的无定型物。

实施例 9: 无定型阿普斯特的影响因素试验

材料: 实施例 1 所得阿普斯特的无定型物

实验条件及结果参见表 1。

表 1

检测项	时间	实验条件			
		温度 40℃±2℃	温度 60℃±2℃	湿度 75%±5%	湿度 90%±5%
有关物质 (总杂质)	0 天	0.08	0.08	0.08	0.08
	5 天	0.10	0.12	0.08	0.09

%)	10 天	0.12	0.14	0.09	0.11
晶型 (X-粉末衍射图)	0 天	无阿普斯特晶型的特征峰			
	5 天	无阿普斯特晶型的特征峰			
	10 天	无阿普斯特晶型的特征峰			

表 1 说明：无定型阿普斯特在高温、高湿条件下，放置 10 天，有关物质无显著改变，无阿普斯特结晶析出。

实施例 10：无定型阿普斯特的加速试验

材料：实施例 1 所得阿普斯特的无定型物

实验条件：温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，湿度 $75\% \pm 5\%$ 。

表 2

检测项	时间	实验条件
		温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，湿度 $75\% \pm 5\%$
有关物质（总杂质%）	0 月	0.08
	1 月	0.10
	2 月	0.14
	3 月	0.16
	6 月	0.18
晶型 (X-粉末衍射图)	0 月	无阿普斯特晶型的特征峰
	1 月	无阿普斯特晶型的特征峰
	2 月	无阿普斯特晶型的特征峰
	3 月	无阿普斯特晶型的特征峰
	6 月	无阿普斯特晶型的特征峰

表 2 说明：无定型阿普斯特在加速试验条件下，放置 6 个月，有关物质无显著改变，无阿普斯特结晶析出。

实施例 11：测定表观溶解度

比较本发明阿普斯特无定型物与阿普斯特晶型的表观溶解度。

测定对象分别为：本发明实施例 8 得到的阿普斯特的无定型物；阿普斯特晶型物（Form B）根据专利 CN102702070 实施例 12 的方法制备得到）。

表观溶解度的测定：本发明实施例 1 得到的阿普斯特的无定型物及上述阿普斯特晶型物，置于两个具塞锥形瓶中，加入指定 pH 值的稀释液，配制成过饱和溶液，密封盖紧。每个 pH 稀释液中平行制备三份样品。置于 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的恒温水浴摇床中振荡 12h，使其充分溶解以达到饱和。取上清液用 0.45um 的微孔滤膜趁热过滤，并适当

稀释，摇匀，分别注入液相色谱仪。以外标法计算三份平行样品在此 pH 缓冲液中的表观溶解度，取平均值。

各种 pH 值稀释液的配制：

(1) pH=2.0 的稀释液：甲液：取磷酸 16.6 毫升，加水至 100 毫升摇匀。乙液：取磷酸氢二钠 71.63 克，加水使溶解成 1000 毫升。取上述甲液 72.5 毫升与乙液 27.5 毫升混合，摇匀，即得。

(2) pH=3.0 的稀释液：取冰醋酸 50 毫升，加水 800 毫升混合后，用氢氧化锂调节 pH 值至 3.0，再加水稀释至 1000 毫升，即得。

(3) pH=4.5 的稀释液：取醋酸铵 7.7 克，加水 50 毫升溶解后，加冰醋酸 6 毫升与适量的水使成 100 毫升，即得。

(4) pH=5.0 的稀释液：取 0.2 摩尔/升的邻苯二甲酸氢钾 100 毫升，用 0.2 摩尔/升的氢氧化钠溶液约 50 毫升调节 pH 值至 5.0，即得。

(5) pH=5.6 的稀释液：取邻苯二甲酸氢钾 10 克，加水 900 毫升，搅拌使溶解，用氢氧化钠试液（必要时用稀盐酸）调节 pH 值至 5.6，加水稀释至 1000 毫升，混匀，即得。

(6) pH=6.8 的稀释液：取 0.2 摩尔/升的磷酸二氢钾溶液 250 毫升，加 0.2 摩尔/升的氢氧化钠溶液 118 毫升，用水稀释至 1000 毫升，摇匀，即得。

(7) pH=7.4 的稀释液：取磷酸二氢钾 1.36 克，加 0.1 摩尔/升的氢氧化钠溶液 79 毫升，用水稀释至 200 毫升，即得。

实验结果如表 3 所示：

表 3

稀释液的 pH 值	表观溶解度（微克/毫升）	
	本发明实施例 1 的无定型物	阿普斯特晶型物
2.0	19.32	7.86
3.0	66.78	48.12
4.5	42.23	24.18
5.0	22.81	9.99
5.6	30.02	16.71
6.8	23.19	12.53
7.4	18.71	10.71

表 3 表明：在各个 pH 值下，阿普斯特无定型物晶型物（Form B）的表观溶解度。

本发明的阿普斯特的无定型物，其溶解度明显增加，更有利于提高药物的生物利用度，使药物能够更好地发挥临床疾病治疗作用，该无定型物在加速试验条件下（40±2

℃，湿度 75%±5%），能保持良好的物理稳定性和化学稳定性。

实施例 12

将阿普斯特（50 毫克）、羟丙基纤维素 SSL（50 毫克）和聚维酮 K30（50 毫克）加入到甲醇（800 微升）中，加热到 60℃搅拌溶清，真空蒸发除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图如图 3 所示，X-射线粉末衍射图中扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 13

将阿普斯特（50 毫克）、聚丙烯酸树脂 Eudragit L100（50 毫克）和聚乙二醇 4000（200 毫克）溶于乙醇（600 微升）和水（600 微升）中，在-40℃下搅拌混合均匀，真空蒸发除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 及聚乙二醇 4000 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 14

将阿普斯特（2 克）、乳糖（2 克）和聚乙二醇 8000（10 克）加入水（300 毫升）中，加热到 60℃搅拌溶清。将上述溶液用 JISL 微型喷雾干燥机 LSD-48 干燥，维持进口温度 60℃、出口温度 50℃，收集出口物料，得到白色固体，进一步真空干燥得到无定型阿普斯特与乳糖及聚乙二醇 8000 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 15

将阿普斯特（1 克）、半乳糖（1 克）和羟丙甲基纤维素 E50（0.2 克）加到水（10 毫升）中，加热到 40℃搅拌溶清。将上述溶液冷冻干燥，得到白色固体，即无定型阿普斯特与半乳糖及羟丙甲基纤维素 E50 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 16

将阿普斯特（5 克）、尿素（10 克）和聚乙二醇 8000（50 克）加热到熔融，搅拌下迅速冷却到室温，得到白色固体。将上述固体粉碎，得到白色粉末状固体，即无定型阿普斯特与尿素及聚乙二醇 8000 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 17

将阿普斯特（1 克）、乙醇（0.1 克）、山梨醇（1 克）和聚乙二醇 10000（20 克）加热到 240℃，混合均匀，迅速冷却到室温，得到白色固体。将上述固体粉碎，得到白色粉末状固体，即无定型阿普斯特与山梨醇及聚乙二醇 10000 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 18

将阿普斯特（1 克）、富马酸（2 克）、四氢呋喃（10 克）、乙醇（20 克）和脂质体（4 克）的混合物加热到 60℃，搅拌，混合均匀，真空蒸发除去溶剂，冷却到室温得到白色固体，即无定型阿普斯特与富马酸及脂质体的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 19

将阿普斯特（1 克）、甲醇（20 克）、聚丙烯酸树脂 Eudragit L100（2 克）和甲基丙烯酸共聚物 A 型（4 克）的混合物加热到 50℃，搅拌，溶清，迅速冷却到-30℃，得到白色固体，即无定型阿普斯特与聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 及甲基丙烯酸共聚物 A 型的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 20

将阿普斯特（1 克）、甲醇（20 克）、预胶化淀粉（1 克）和乙基纤维素（2 克）的混合物加热到 30℃，搅拌，混合均匀，真空蒸发除去溶剂，冷却到室温得到白色固体，即无定型阿普斯特与预胶化及乙基纤维素的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 21

将阿普斯特（1 克）、甲醇（20 克）、木糖醇（2 克）和羟丙基纤维素 SSL（4 克）的混合物加热到 30℃，搅拌溶清，真空蒸发除去溶剂，冷却到室温得到白色固体，即无定型阿普斯特与木糖醇及羟丙基纤维素 SSL 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 22

将阿普斯特（1 克）、甲醇（20 克）、水（10 克）、枸橼酸（1 克）和聚醋酸乙烯（4 克）的混合物加热到 30℃，搅拌溶清，真空蒸发除去溶剂，冷却到室温得到白色固体，即无定型阿普斯特与枸橼酸及聚醋酸乙烯的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 23

将阿普斯特（50 毫克）、山梨醇（100 毫克）和聚丙烯酸树脂 Eudragit L100（100 毫克）加入到甲醇（750 微升），室温下搅拌溶清，真空蒸发除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与山梨醇及聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图如图 4 所示，X-射线粉末衍射图中扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 24

将阿普斯特（50 毫克）羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯 Agucoat CPD（20 毫克）和聚丙烯酸树脂 Eudragit S100（30 毫克）加入到甲醇（4 毫升）和乙酸乙酯（1 毫升），在-30℃下搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发其上浓缩除去溶剂，冷却至室温，得到白色固体，即无定型阿普斯特与羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯 Agucoat CPD 及聚丙烯酸树脂 Eudragit S100 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 25

将阿普斯特（50 毫克）、糊精（50 毫克）和聚羧乙烯 Carbomer 940（50 毫克）加入到甲醇（4 毫升）和四氢呋喃（1 毫升），在-30℃下搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发其上浓缩除去溶剂，冷却至室温，得到白色固体，即无定型阿普斯特与糊精及聚羧乙烯 Carbomer 940 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 26

将阿普斯特（50 毫克）、β-环糊精（100 毫克）和预胶化淀粉 Pharma-Gel（100 毫克）加入到甲醇（4 毫升）和水（1 毫升），室温下混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与 β-环糊精及预胶化淀粉 Pharma-Gel 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 27

将阿普斯特（50 毫克）、 β -环糊精（100 毫克）和高支链交联淀粉（50 毫克）加入到甲醇（4 毫升）和水（1 毫升），室温下搅拌溶清，将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与 β -环糊精（100 毫克）及高支链交联淀粉的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 28

将阿普斯特（50 毫克）、马来酸（100 毫克）和羧甲基纤维素钠 SCMC（500 毫克）加入到二甲基亚砷（5 毫升），室温下搅拌溶清，真空蒸发除去溶剂，得到白色固体，进一步真空干燥，即无定型阿普斯特与马来酸及羧甲基纤维素钠 SCMC 的固体分散体，该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 29

将阿普斯特（50 毫克）、聚乙二醇 4000（100 毫克）和几丁聚糖（400 毫克）加入到乙醇（5 毫升），室温下搅拌溶清，将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与聚乙二醇 4000 及几丁聚糖的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 30

将阿普斯特（50 毫克）、D-甘露醇（50 毫克）和羧甲基淀粉钠 Explotab（500 毫克）加入到乙醇（5 毫升），室温下搅拌混合均匀，将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与 D-甘露醇及羧甲基淀粉钠 Explotab 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 31

将阿普斯特（50 毫克）、聚维酮 K90（100 毫克）和藻酸盐 E401（100 毫克）加入到乙醇（5 毫升），室温下搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与聚维酮 K90 及藻酸盐 E401 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 32

将阿普斯特（50 毫克）、L-酒石酸（100 毫克）和羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯 Agucoat CPD（1 克）悬浮于甲醇（30 毫升），加热到 50℃ 搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去大部分溶剂，过滤，干燥，得到白色固体，即无定型阿普斯特与 L-酒石酸及羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯 Agucoat CPD 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 33

将阿普斯特（50 毫克）、树胶 Galactosol（100 毫克）和卡拉胶 E407（100 毫克）悬浮于甲醇（30 毫升），加热到 50℃ 搅拌混合均匀，将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去大部分溶剂，过滤，干燥，得到白色固体，即无定型阿普斯特与树胶 Galactosol 及卡拉胶 E407 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 34

将阿普斯特（50 毫克）、半乳糖（100 毫克）和壳聚糖（200 毫克）悬浮于甲醇（50 毫升），加热到 50℃ 搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去大部分溶剂，过滤，干燥，得到白色固体，即无定型阿普斯特与半乳糖及壳聚糖的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 35

将阿普斯特（300 毫克）、脂质体（300 毫克）和聚丙烯酸树脂 Eudragit E100（300 毫克）溶于乙醇（600 微升）、四氢呋喃（900 微升）和 N,N-二甲基甲酰胺（600 微升）中，加热到 50℃ 搅拌溶清，将上述溶液降温到 -30℃，析出白色固体，过滤，干燥，得到无定型阿普斯特与脂质体及聚丙烯酸树脂 Eudragit E100 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 36

将阿普斯特（30 毫克）、木糖醇（30 毫克）和胶原蛋白 Peptan（200 毫克）溶于乙醇（600 微升）和乙腈（600 微升）中，加热到 50℃ 搅拌溶清。将上述溶液在旋转

蒸发器中缓慢浓缩除去大部分溶剂，析出白色固体，过滤，干燥，得到无定型阿普斯特与木糖醇及胶原蛋白 **Peptan** 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 37

将阿普斯特（30 毫克）、D-甘露醇（30 毫克）和树胶 **Galactosol**（150 毫克）溶于甲醇（900 微升）加热到 50℃ 搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即得到无定型阿普斯特与 D-甘露醇及树胶 **Galactosol** 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 38

将阿普斯特（30 毫克）、几丁聚糖（30 毫克）和羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯 **HPMCP**（30 毫克）加入到乙醇（750 微升）和水（750 微升），加热到 80℃ 搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与几丁聚糖及羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯 **HPMCP** 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 39

将阿普斯特（30 毫克）、D-甘露醇（30 毫克）和羧基乙酸内酯（300 毫克）加入到乙醇（750 微升）和水（750 微升），加热到 80℃ 搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与 D-甘露醇及羧基乙酸内酯的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 40

将阿普斯特（30 毫克）、β-环糊精（60 毫克）和糊精 **Maltrin M100**（60 毫克）加入到乙醇（750 微升）和水（750 微升），加热到 80℃ 搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到棕色固体，即无定型阿普斯特与 β-环糊精及糊精 **Maltrin M100** 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 41

将阿普斯特（30 毫克）、琥珀酸（3 毫克）和羧甲基纤维素钠 **SCMS**（3 毫克）

加入到水（30 毫升），加热到 100℃搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与琥珀酸及羧甲基纤维素钠 SCMC 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 42

将阿普斯特（5 毫克）、山梨醇（5 毫克）和聚环氧乙烷 Polyox WSR301（30 毫克）加入到甲醇（300 微升）和水（60 微升），60℃下搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与山梨醇及聚环氧乙烷 Polyox WSR301 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 43

将阿普斯特（30 毫克）、山梨醇（20 毫克、）聚乙二醇 8000（20 毫克）和聚乙烯醇 EG-40（20 毫克）加入到甲醇（300 微升）和水（60 微升），60℃下搅拌溶清，将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与山梨醇、聚乙二醇 8000 及聚乙烯醇 EG-40 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 44

将阿普斯特（50 毫克）、木糖醇（50 毫克）和羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯 Agoat MG（1 克）加入到乙醇（10 毫升）和水（2 毫升），80℃下搅拌混合均匀，将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与木糖醇及羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯 Agoat MG 的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 45

将阿普斯特（50 毫克）、山梨醇（100 毫克）和羧甲基乙基纤维素（1 克）加入到乙醇（10 毫升）和水（1 毫升），80℃下搅拌混合均匀，将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩除去溶剂，得到白色固体，即无定型阿普斯特与山梨醇及羧甲基乙基纤维素的固体分散体。该固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰。

实施例 46：无定型阿普斯特与羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 的固体分散体的

影响因素试验

材料：实施例 12 所得无定型阿普斯特与羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 的固体分散体。

实验条件及实验结果参见表 4。

表 4

检测项	时间	实验条件			
		温度 40℃±2℃	温度 60℃±2℃	湿度 75%±5%	湿度 90%±5%
有关物质（总杂质%）	0 天	0.08	0.08	0.08	0.08
	5 天	0.10	0.11	0.08	0.09
	10 天	0.12	0.14	0.09	0.11
晶型（X-粉末衍射图）	0 天	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰			
	5 天	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰			
	10 天	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰			

表 4 说明：无定型阿普斯特与羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 固体分散体在高温、高湿条件下，放置 10 天，有关物质无显著改变，无阿普斯特结晶析出。

实施例 47：无定型阿普斯特与羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 固体分散体的加速试验

材料：实施例 12 所得无定型阿普斯特与羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 的固体分散体

实验条件：温度 40℃±2℃，湿度 75%±5%

实验结果参见表 5。

表 5

检测项	时间	实验条件
		温度 40℃±2℃，湿度 75%±5%
有关物质（总杂质%）	0 月	0.08
	1 月	0.11
	2 月	0.14
	3 月	0.15
	6 月	0.18
晶型（X-粉末衍射图）	0 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰
	1 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰
	2 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰
	3 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰

	6 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰
--	-----	------------------------

表 5 说明：本发明的无定型阿普斯特与羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 固体分散体在加速试验条件下，放置 6 个月，有关物质无显著改变，无阿普斯特结晶析出。

实施例 48：测定表观溶解度

比较本发明含无定型阿普斯特的固体分散体与阿普斯特晶型物混合物的表观溶解度。

测定对象分别为：本发明实施例 12 得到的固体分散体；阿普斯特晶型物的混合物（阿普斯特晶型物（Form B）、羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 经过物理混合，重量比为 1:1:1，阿普斯特晶型物（Form B）根据专利 CN102702070 实施例 12 的方法制备得到）。

表观溶解度的测定：分别称取足量本发明实施例 12 获得的固体分散体及上述阿普斯特晶型物的混合物，置于两个具塞锥形瓶中，加入指定 pH 值的稀释液，配制成过饱和溶液，密封盖紧。每个 pH 稀释液中平行制备三份样品。置于 37℃±0.5℃ 的恒温水浴摇床中振荡 12h，使其充分溶解以达到饱和。取上清液，用 0.45um 的微孔滤膜趁热过滤，并适当稀释，摇匀，分别注入液相色谱仪。以外标法计算三份平行样品在此 pH 缓冲液中的表观溶解度，取平均值。

各种 pH 值稀释液的配制方法同实施例 11。

实验结果如表 6 所示：

表 6

稀释液的 pH 值	表观溶解度（微克/毫升）	
	本发明实施例 12 的固体分散体	阿普斯特晶型物的混合物
2.0	17.57	7.64
3.0	66.13	44.46
4.5	38.25	26.81
5.0	20.81	9.91
5.6	28.99	15.56
6.8	22.39	11.58
7.4	16.02	10.02

表 6 表明：在各个 pH 值下，本发明的无定型阿普斯特固体分散体与微晶纤维素的组合物的表观溶解度的表观溶解度明显高于晶型物（Form B）与羟丙基纤维素 SSL 及聚维酮 K30 的混合物的表观溶解度。

实施例 49：无定型阿普斯特与山梨醇及聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 的固体分散

体的影响因素试验

材料：实施例 23 所得无定型阿普斯特与山梨醇及聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 的固体分散体。

实验条件及实验结果参见表 7。

表 7

检测项	时间	实验条件			
		温度 40℃±2℃	温度 60℃±2℃	湿度 75%±5%	湿度 90%±5%
有关物质（总杂质%）	0 天	0.08	0.08	0.08	0.08
	5 天	0.10	0.11	0.08	0.09
	10 天	0.13	0.14	0.09	0.12
晶型（X-粉末衍射图）	0 天	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰			
	5 天	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰			
	10 天	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰			

表 7 说明：无定型阿普斯特与山梨醇及聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 的固体分散体在高温、高湿条件下，放置 10 天，有关物质无显著改变，无阿普斯特结晶析出。

实施例 50：无定型阿普斯特与山梨醇及聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 的固体分散体的加速试验

材料：实施例 23 所得无定型阿普斯特与山梨醇及聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 的固体分散体

实验条件：温度 40℃±2℃，湿度 75%±5%

实验结果参见表 8。

表 8

检测项	时间	实验条件
		温度 40℃±2℃，湿度 75%±5%
有关物质（总杂质%）	0 月	0.08
	1 月	0.11
	2 月	0.13
	3 月	0.15
	6 月	0.17
晶型（X-粉末衍射图）	0 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰
	1 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰
	2 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰
	3 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰

	6 月	扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶型的特征峰
--	-----	------------------------

表 8 说明：本发明的无定型阿普斯特与山梨醇及聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 的固体分散体在加速试验条件下，放置 6 个月，有关物质无显著改变，无阿普斯特结晶析出。

实施例 51：测定表观溶解度

比较本发明含无定型阿普斯特的固体分散体与阿普斯特晶型物混合物的表观溶解度。

测定对象分别为：本发明实施例 23 得到的固体分散体；阿普斯特晶型物的混合物（阿普斯特晶型物（Form B）、山梨醇和聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 经过物理混合，重量比为 1:2:2，阿普斯特晶型物（Form B）根据专利 CN102702070 实施例 12 的方法制备得到）。

表观溶解度的测定：分别称取足量本发明实施例 23 获得的固体分散体及上述阿普斯特晶型物的混合物，置于两个具塞锥形瓶中，加入指定 pH 值的稀释液，配制成为饱和溶液，密封盖紧。每个 pH 稀释液中平行制备三份样品。置于 37℃±0.5℃ 的恒温水浴摇床中振荡 12h，使其充分溶解以达到饱和。取上清液用 0.45μm 的微孔滤膜趁热过滤，并适当稀释，摇匀，分别注入液相色谱仪。以外标法计算三份平行样品在此 pH 缓冲液中的表观溶解度，取平均值。

各种 pH 值稀释液的配制方法同实施例 11。

实验结果如表 9 所示：

表 9

稀释液的 pH 值	表观溶解度（微克/毫升）	
	本发明实施例 23 的固体分散体	阿普斯特晶型物的混合物
2.0	15.27	7.12
3.0	56.15	43.03
4.5	39.17	24.31
5.0	14.32	8.82
5.6	23.99	15.77
6.8	18.45	11.32
7.4	21.02	9.87

表 9 表明：在各个 pH 值下，本发明的无定型阿普斯特山梨醇及聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 的固体分散体的表观溶解度的表观溶解度明显高于晶型物（Form B）与山梨醇和聚丙烯酸树脂 Eudragit L100 的混合物的表观溶解度。

本发明的阿普斯特与药用辅料的无定型固体分散体，其溶出度明显增加，更有利

于提高药物的生物利用度，使药物能够更好地发挥临床疾病治疗作用，该无定型物在加速试验条件下（ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，湿度 $75\%\pm 5\%$ ），能保持良好的物理稳定性和化学稳定性。

权 利 要 求 书

1. 一种阿普斯特的无定型物，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以度 2 θ 表示的 X-射线粉末衍射光谱中无尖锐的衍射峰。
2. 根据权利要求 1 所述阿普斯特的无定型物，其特征在于：其 X-射线粉末衍射光谱，在度 2 θ 为 2.0~50.0 之间有三个宽峰。
3. 如权利要求 1 或 2 所述阿普斯特的无定型物的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：
 - 1) 将阿普斯特溶于溶剂 I 中，形成浓度为 0.01~1 克/毫升的溶液；
 - 2) 将步骤 1) 得到的溶液加入溶剂 II 中，温度为 -80~100℃，形成悬浊液，其中，溶剂 I 和溶剂 II 不同，所述步骤 1) 得到的溶液和溶剂 II 的体积比为 1:1~200；
 - 3) 将步骤 2) 形成的悬浊液过滤，干燥滤饼，得到阿普斯特的无定型物。
4. 根据权利要求 3 所述阿普斯特的无定型物的制备方法，其特征在于，所述溶剂 I 选自含 8 个以下碳原子的醇类、酮类、醚类、卤代烃、酰胺、砒或亚砒中的至少一种。
5. 根据权利要求 3 所述阿普斯特的无定型物的制备方法，其特征在于，溶剂 II 选自含 8 个以下碳原子的烃类、芳烃类或水中的至少一种。
6. 如权利要求 1 或 2 所述阿普斯特的无定型物的制备方法，其特征在于，包括：
 - 1) 将阿普斯特溶于有机溶剂中，形成浓度为 0.01~1 克/毫升的溶液；
 - 2) 将步骤 1) 所得的溶液的溶剂除去，得到阿普斯特的无定型物。
7. 根据权利要求 6 所述阿普斯特的无定型物的制备方法，其特征在于，所述有机溶剂选自含 8 个及以下碳原子的醇类、醚类、酮类或腈类溶剂中的至少一种。
8. 根据权利要求 6 所述阿普斯特的无定型物的制备方法，其特征在于，所述步骤 2) 中除去溶剂的方法为溶剂蒸发法。
9. 一种药用组合物，其特征在于，所述药用组合物含有无定型态的阿普斯特和至少一种药学上可接受的辅料。
10. 如权利要求 9 所述的药用组合物在制备治疗银屑病关节炎药物和治疗中度至重度斑块银屑病药物的用途。
11. 一种阿普斯特与药用辅料的固体分散体，其特征在于，所述固体分散体包含阿普斯特与两种或两种以上的药用辅料，阿普斯特与全部药用辅料的重量比为 1:0.1~100，其中，所述固体分散体中的阿普斯特为无定型态，所述固体分散体的 X-射线粉末衍射光谱中，扣除药用辅料的背景峰后无阿普斯特晶体的特征峰。
12. 根据权利要求 11 所述阿普斯特与药用辅料的固体分散体，其特征在于，所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

13. 根据权利要求11所述阿普斯特与药用辅料的固体分散体，其特征在于，所述药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、微晶纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素、枸橼酸、酒石酸、富马酸、马来酸和琥珀酸中的至少一种。
14. 一种阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法，包括如下步骤：
 - 1) 将阿普斯特与药用辅料混合，加热至药用辅料熔融；其中，阿普斯特与药用辅料的重量比为1:0.1~100；
 - 2) 混合均匀后冷却，将得到的混合物粉碎，得到无定型态的阿普斯特与药用辅料的固体分散体。
15. 根据权利要求14所述阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法，其特征在于，所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。
16. 根据权利要求14所述阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法，其特征在于，所述药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、微晶纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素、枸橼酸、酒石酸、富马酸、马来酸和琥珀酸中的至少一种。
17. 一种阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法，包括如下步骤：
 - 1) 将阿普斯特和药用辅料在溶剂中混合，混合温度为-50~150℃，形成含阿普斯特和药用辅料的溶液或悬浮液，其中，阿普斯特与溶剂的重量比为0.001~100:1，阿普斯特与全部药用辅料的重量比为1:0.1~100；
 - 2) 除去步骤1)得到的溶液或悬浮液中的溶剂，得到无定型态的阿普斯特与药用辅料的固体分散体。
18. 根据权利要求17所述的阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法，其特征在于，所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

19. 根据权利要求17所述的阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法，其特征在于，所述药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、脂质体、微晶纤维素、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素、枸橼酸、酒石酸、富马酸、马来酸和琥珀酸中的至少一种。
20. 根据权利要求17所述阿普斯特与药用辅料的固体分散体的制备方法，其特征在于，步骤1) 所述溶剂选自含12个以下碳原子的醇类、酚类、醚类、卤代烃、酮类、醛类、腈类、酰胺、砒、亚砒、羧酸和水中的至少一种；步骤2) 除去溶剂的方法包括：蒸发、真空蒸发、喷雾干燥、冷冻干燥、热熔挤出、过滤、离心或搅拌薄膜干燥。
21. 一种药用组合物，其特征在于，所述药用组合物含有无定型阿普斯特和两种或两种以上药用辅料，所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。
22. 根据权利要求21所述的药用组合物，其特征在于，所述药用组合物中的药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、微晶纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素、枸橼酸、酒石酸、富马酸、马来酸和琥珀酸中的至少一种。
23. 如权利要求21或22的所述的组合物用于制备治疗银屑病关节炎药物的用途。
24. 如权利要求21或22的所述的组合物用于制备治疗中度至重度斑块银屑病药物的用途。

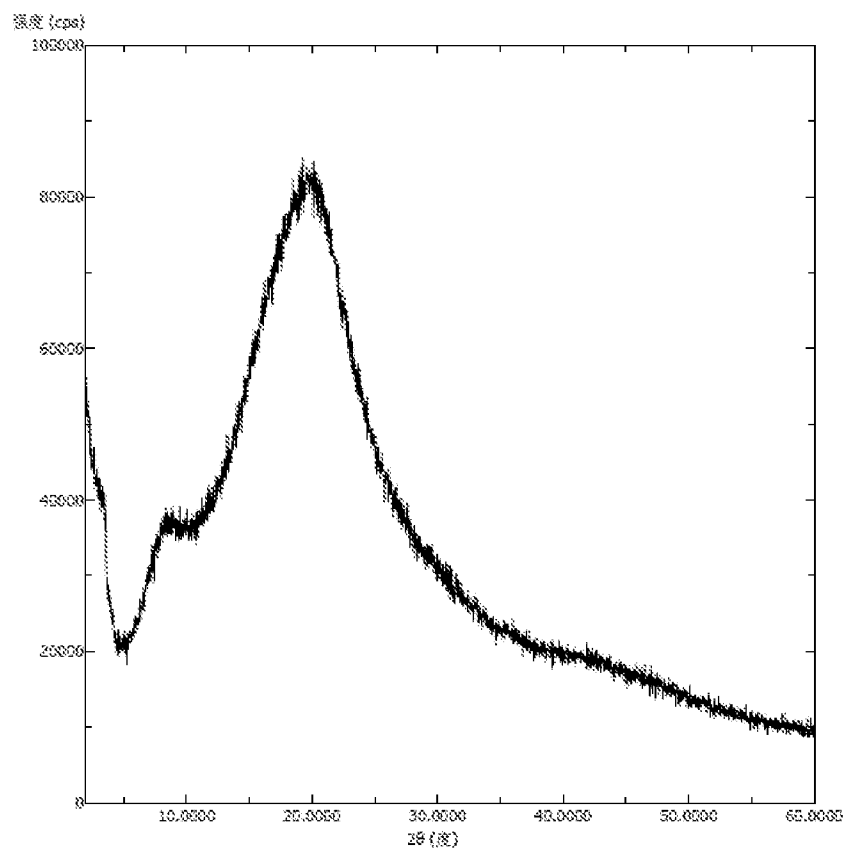


图 3

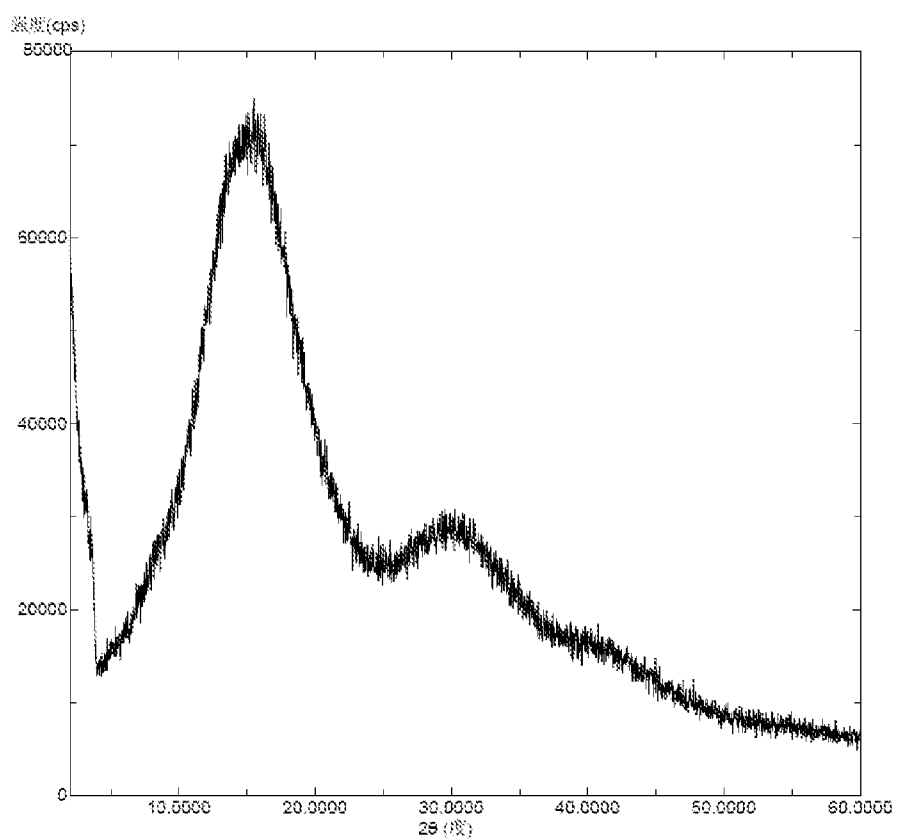


图 4

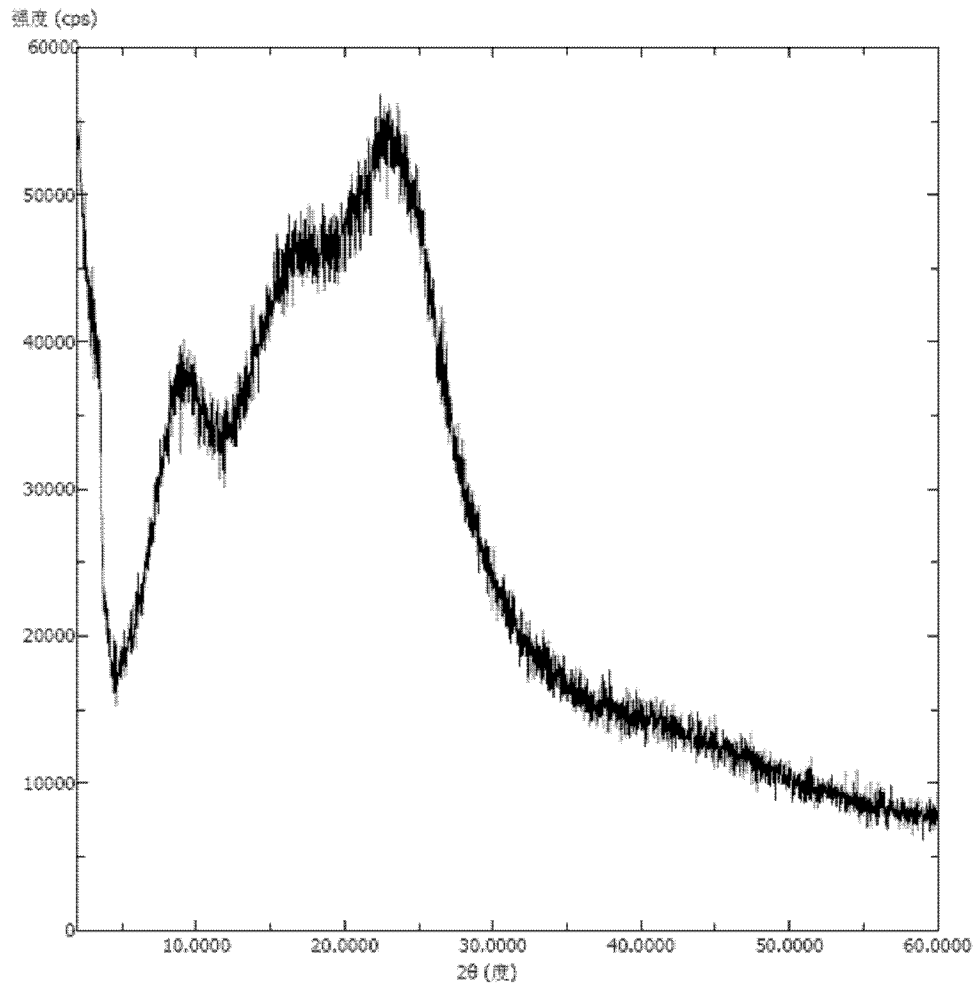


图 1

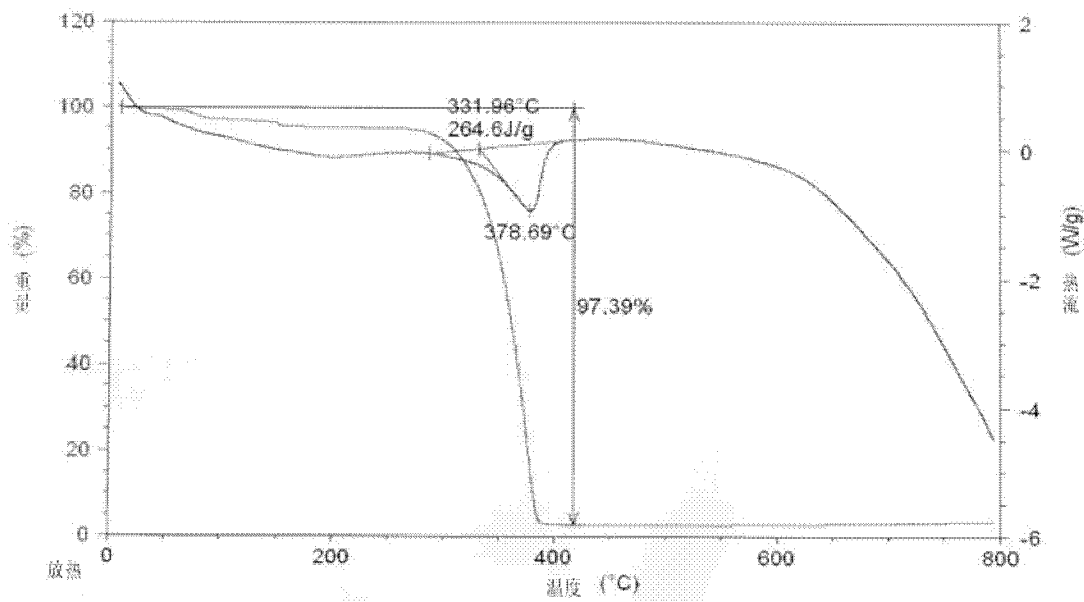


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/106201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/48 (2006.01) i; A61K 31/4035 (2006.01) i; A61K 9/14 (2006.01) i; A61K 9/20 (2006.01) i; A61K 9/26 (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 A61K

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: apremilase, polymorph, amorph+, crystal+, 608141-41-9, apremilast, indefinite, crystal form

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2015173792 A1 (MAPI PHARMA LTD.), 19 November 2015 (19.11.2015), see description, page 4, lines 1-27 and page 5, line 26 to page 6, line 13	1-10
PX	CN 105111127 A (JINAN TRIO PHARMATECH CO., LTD.), 02 December 2015 (02.12.2015), see description, paragraphs 3 and 15, and embodiment 2	1-10
PX	WO 2016135755 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD.), 01 September 2016 (01.09.2016), see description, pages 2-3	1-24
X	US 20150283249 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD.), 08 October 2015 (08.10.2015), see description, paragraphs 1, 65, 67-69 and 74-77 and embodiments 1 and 5, and claims 16-17	1-13, 17-23
X	EP 2730278 A1 (RATIOPHARM GMBH), 14 May 2014 (14.05.2014), see description, embodiment 1 and paragraph 99	9-16, 21-22, 24

☐ 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 16 January 2017 (16.01.2017)	Date of mailing of the international search report 13 February 2017 (13.02.2017)
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 CHEN, Ning Telephone No.: (86-10) 82246737

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/106201

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015173792 A1	19 November 2015	None	
CN 105111127 A	02 December 2015	None	
WO 2016135755 A1	01 September 2016	None	
US 2015283249 A1	08 October 2015	IN 1283MU2014 A	09 October 2015
		US 9351957 B2	31 May 2016
EP 2730278 A1	14 May 2014	US 2015306226 A1	29 October 2015
		EP 2916822 A1	16 September 2015
		EA 201590887 A1	30 September 2015
		CA 2890837 A1	15 May 2014
		WO 2014072259 A1	15 May 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/106201

A. 主题的分类		
C07D 209/48(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 9/26(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 A61K		
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: apremilase, polymorph, amorph+, crystal+, 608141-41-9, 阿普斯特, 无定, 晶型, 晶形		
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
PX	WO 2015173792 A1 (MAPI PHARMA LTD.) 2015年 11月 19日 (2015 - 11 - 19) 参见说明书第4页第1-27行, 第5页第26行至第6页第13行	1-10
PX	CN 105111127 A (JINAN TRIO PHARMATECH CO. LTD.) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 参见说明书第3、15段, 实施例2	1-10
PX	WO 2016135755 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD.) 2016年 9月 1日 (2016 - 09 - 01) 参见说明书第2-3页	1-24
X	US 20150283249 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD.) 2015年 10月 8日 (2015 - 10 - 08) 参见说明书第1、65、67-69、74-77段, 实施例1、5, 权利要求16-17	1-13, 17-23
X	EP 2730278 A1 (RATIOPHARM GMBH) 2014年 5月 14日 (2014 - 05 - 14) 参见实施例1, 说明书第99段	9-16, 21-22, 24
☐ 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
2017年 1月 16日		2017年 2月 13日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
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		陈宁
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)82246737

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/106201

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)
WO	2015173792	A1	2015年 11月 19日	无			
CN	105111127	A	2015年 12月 2日	无			
WO	2016135755	A1	2016年 9月 1日	无			
US	2015283249	A1	2015年 10月 8日	IN	1283MU2014	A	2015年 10月 9日
				US	9351957	B2	2016年 5月 31日
EP	2730278	A1	2014年 5月 14日	US	2015306226	A1	2015年 10月 29日
				EP	2916822	A1	2015年 9月 16日
				EA	201590887	A1	2015年 9月 30日
				CA	2890837	A1	2014年 5月 15日
				WO	2014072259	A1	2014年 5月 15日