

(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
2019年8月1日 (01.08.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/144889 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 221/22 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/072874
- (22) 国际申请日: 2019年1月23日 (23.01.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201810071927.2 2018年1月24日 (24.01.2018) CN
- (71) 申请人: 好医生药业集团有限公司 (GOODDOCTOR PHARMACEUTICAL GROUP) [CN/CN]; 中国四川省绵阳市安州工业园区, Sichuan 622651 (CN)。
- (72) 发明人: 耿越飞 (GENG, Yuefei); 中国四川省成都市青羊区广富路239号青羊工业总部基地N区36栋, Sichuan 610000 (CN)。 耿福能 (GENG, Funeng);

中国四川省成都市青羊区广富路239号青羊工业总部基地N区36栋, Sichuan 610000 (CN)。 马秀英 (MA, Xiuying); 中国四川省成都市青羊区广富路239号青羊工业总部基地N区36栋, Sichuan 610000 (CN)。 晁若冰 (CHAO, Ruobing); 中国四川省成都市青羊区广富路239号青羊工业总部基地N区36栋, Sichuan 610000 (CN)。

- (74) 代理人: 北京信诺创成知识产权代理有限公司 (SINO-CREATIVITY INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 中国北京市朝阳区光华路7号汉威大厦东区25A3-1室, Beijing 100020 (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,

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF MESACONINE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 中乌宁晶型及其制备方法

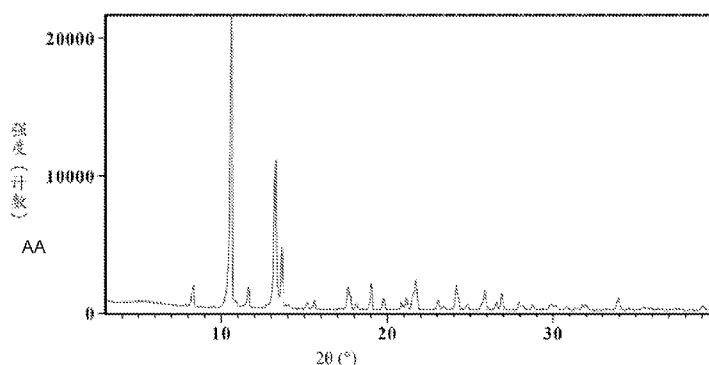


图1

AA Strength (count)

(57) Abstract: The present invention relates to crystalline forms of mesaconine. Specifically, the present invention relates to crystalline form A, crystalline form B, and crystalline form C of mesaconine and a preparation method therefor. The method comprises: performing crystallization on mesaconine in a solvent, and performing drying to obtain a target crystalline form. The crystalline forms of mesaconine in the present invention have good solubility, good stability, low hygroscopicity, and good repeatability, and are suitable for long-term storage and drug development.

(57) 摘要: 本发明涉及中乌宁的晶型。具体地, 本发明涉及中乌宁的晶型A、晶型B和晶型C及其制备方法, 所述方法将中乌宁在溶剂中析晶, 干燥, 得目标晶型。本发明的中乌宁晶型溶解性好, 稳定性好, 引湿性低, 能够长期储存, 可重复性好, 适合药物开发。



WO 2019/144889 A1

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))。

中乌宁晶型及其制备方法

技术领域

本发明涉及晶型领域，具体涉及中乌宁(mesaconine)的晶型及其制备方法。

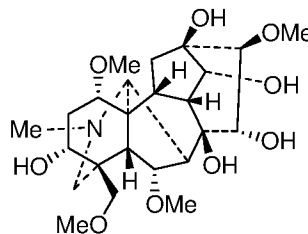
5

背景技术

中药附子为毛茛科植物乌头(*Aconitum carmichaeli* Debx.)的子根的加工品，具有回阳救逆，逐风寒湿邪，温经止痛功效(中国药典，2015年版一部)，作为著名的中药广泛用于临床。

10 研究发现中乌宁是附子的主要强心活性成分，如在以下文献中有相关记载：Xiu-Xiu Liu, et al, *Chem. Pharm. Bull*, 2012, 60(1), 144-149; Xi-Xian Jian, et al, *Nat. Prod. Commun*, 2012,7(6), 713-720; 中国发明专利, 2012年, CN 102146057B; Zhong-Tang Zhang, et al, *Nat. Prod. Commun*, 2015, 10(12), 2075-2084。因此，中乌宁具有开发成抗心衰药物及用于治疗其它疾病的药物
15 前景。

中乌宁的化学名称为 N-甲基-1 α ,6 α ,16 β ,18-四甲氧基-4-甲基-乌头-3 α ,8 β ,13 β ,14 α ,15 α -五醇，分子式为 C₂₄H₃₉NO₉，Cas No.: 6792-09-2，具有如下结构式。



20 中国发明专利 CN 102146057 B 中公开了中乌宁的制备方法，制得的中乌宁为无定型粉末。然而，该无定型粉末易吸潮，不适合长期储存。

目前，尚无关于中乌宁晶型的报道，因此有必要研制和开发在理化性质和生物利用度等方面更优异的中乌宁晶型。

25 发明内容

本发明的目的在于提供一种在溶解性、稳定性、引湿性和加工(过滤、干燥等)适应性等方面更优异的中乌宁晶型。

在本发明的第一方面中,提供了一种中乌宁晶型,以下称为中乌宁晶型 A,使用 Cu-K α 辐射,本发明的中乌宁晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱在 2theta 值为 8.3° \pm 0.2°、10.6° \pm 0.2°、13.3° \pm 0.2°、13.7° \pm 0.2°、19.0° \pm 0.2°处具有特征峰。

进一步地,使用 Cu-K α 辐射,本发明的中乌宁晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱还在 2theta 值为 11.6° \pm 0.2°、19.8° \pm 0.2°、24.2° \pm 0.2°、26.9° \pm 0.2°处具有特征峰。

非限制性地,本发明的中乌宁晶型 A 具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱。

非限制性地,本发明的中乌宁晶型 A 具有如图 2 所示的热重分析(TGA)图谱。

非限制性地,本发明的中乌宁晶型 A 具有如图 3 所示的差示扫描量热分析(DSC)图谱。

本发明还提供了中乌宁晶型 A 的制备方法,包括以下步骤:

(1) 将中乌宁加入溶剂中,升温至 50-90°C (优选,升温至 60-80°C) 溶解,得到中乌宁的溶液;

(2) 将所述中乌宁的溶液降温至-10-30°C (优选,降温至 0-30°C,更优选,降温至 20-30°C) 并搅拌析晶,过滤;

(3) 将步骤 (2) 过滤得到的固体真空干燥,得到中乌宁晶型 A。

根据本发明的中乌宁晶型 A 的制备方法,所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈中的一种或多种。

在本发明的第二方面中,提供了一种中乌宁晶型,以下称为中乌宁晶型 B,使用 Cu-K α 辐射,本发明的中乌宁晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱在 2theta 值为 6.6° \pm 0.2°、9.2° \pm 0.2°、13.4° \pm 0.2°、14.3° \pm 0.2°、15.5° \pm 0.2°处具有特征峰。

进一步地,使用 Cu-K α 辐射,本发明的中乌宁晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱还在 2theta 值为 18.3° \pm 0.2°、20.2° \pm 0.2°、23.6° \pm 0.2°、24.2° \pm 0.2°处具有特征峰。

非限制性地,本发明的中乌宁晶型 B 具有如图 6 所示的 XPRD 图谱。

非限制性地，本发明的中乌宁晶型 B 具有如图 7 所示的 TGA 图谱。

非限制性地，本发明的中乌宁晶型 B 具有如图 8 所示的 DSC 图谱。

本发明还提供了中乌宁晶型 B 的制备方法，包括以下步骤：

(1) 取中乌宁晶型 A 在 40-60°C 下在有机溶剂中悬浮搅拌，得到悬浮液；

5 (2) 将所述悬浮液降温至 -10-30°C (优选，降温至 0-30°C，更优选，降温至 20-30°C) 并搅拌析晶，过滤；

(3) 将步骤 (2) 过滤得到的固体真空干燥，得到中乌宁晶型 B。

根据本发明的中乌宁晶型 B 的制备方法，所述有机溶剂为 N-甲基吡咯烷酮。

10 在本发明的第三方面中，提供了一种中乌宁晶型，以下称为中乌宁晶型 C，使用 Cu-K α 辐射，本发明的中乌宁晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱在 2theta 值为 7.90° \pm 0.2°、10.1° \pm 0.2°、13.0° \pm 0.2°、17.4° \pm 0.2°、19.4° \pm 0.2° 处具有特征峰。

进一步地，使用 Cu-K α 辐射，本发明的中乌宁晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还在 2theta 值为 19.9° \pm 0.2°、21.0° \pm 0.2°、23.8° \pm 0.2°、26.6° \pm 0.2° 处具有特
15 征峰。

非限制性地，本发明的中乌宁晶型 C 具有如图 10 所示的 XPRD 图谱。

非限制性地，本发明的中乌宁晶型 C 具有如图 11 所示的 TGA 图谱。

非限制性地，本发明的中乌宁晶型 C 具有如图 12 所示的 DSC 图谱。

本发明还提供了中乌宁晶型 C 的制备方法，包括以下步骤：

20 将中乌宁晶型 B 真空加热，得到中乌宁晶型 C。

根据本发明的中乌宁晶型 C 的制备方法，其中真空加热的温度为 140°C -230°C，优选 170°C-200°C。

在本发明的第四方面中，提供了一种药物组合物，其包含本发明的中乌宁晶型 A，中乌宁晶型 B 或中乌宁晶型 C，及药学上可接受的赋形剂。

25 在本发明的第五方面中，提供了本发明的中乌宁晶型 A，中乌宁晶型 B 或中乌宁晶型 C 或其药物组合物在制备强心剂和抗心衰剂中的用途。

本发明制备的中乌宁晶型在稳定性、引湿性、加工适应性方面均优于中乌宁无定型。

附图说明

- 图 1 是中乌宁晶型 A 的 XPRD 图谱。
- 图 2 是中乌宁晶型 A 的 TGA 图谱。
- 图 3 是中乌宁晶型 A 的 DSC 图谱。
- 5 图 4 是中乌宁晶型 A 样品稳定性考察的 XRPD 对比图谱。
- 图 5 是中乌宁晶型 A 加热至 180℃ 前后的 XRPD 对比图谱。
- 图 6 是中乌宁晶型 B 的 XPRD 图谱。
- 图 7 是中乌宁晶型 B 的 TGA 图谱。
- 图 8 是中乌宁晶型 B 的 DSC 图谱。
- 10 图 9 是中乌宁晶型 B 加热至 115℃ 前后的 XRPD 对比图谱。
- 图 10 是中乌宁晶型 C 的 XPRD 图谱。
- 图 11 是中乌宁晶型 C 的 TGA 图谱。
- 图 12 是中乌宁晶型 C 的 DSC 图谱。

15 具体实施方案

下列实施例进一步解释说明本发明，但是，它们并不构成对本发明范围的限制或限定。

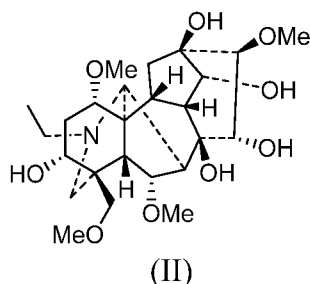
以下实施例中使用的中乌宁根据以下方法制备得到：

一、乌头属植物准噶尔乌头总生物碱的提取

- 20 (1)取 10kg 乌头属植物准噶尔乌头干燥根，粉碎，过 20 目筛；
- (2)乌头属植物准噶尔乌头粉末依次用其 80L、36L 和 24L 倍量的 5%硫酸 85%乙醇水溶液回流提取 3 次，每次提取 2 小时，过滤，合并滤液；
- (3)滤液减压浓缩，回收乙醇至流浸膏相对密度 1.05~1.10，收集流浸膏 0.46kg；
- 25 (4)流浸膏加 1.4L 水稀释，用氨水碱化，调至 pH 10，放入萃取器中用乙酸乙酯萃取(2L×3 次)，每次搅拌 5~10 分钟，收集萃取液；
- (5)减压浓缩回收乙酸乙酯，得总生物碱 129g。取样 HPLC 法测定总生物碱中乌头碱的含量。由其含量和湿重计算出总生物碱中乌头碱 (I) 的总量约为 42.5g,收率约 0.42%。

二、中乌宁的制备

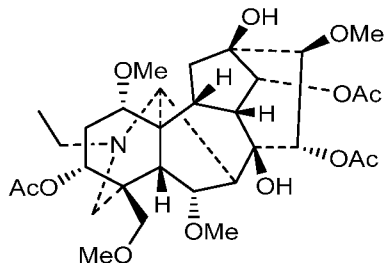
(1) 乌头宁碱(II)的制备



- 5 取 100g 总生物碱(含乌头碱 33g)用 500ml 95%乙醇溶解后, 加入 7.2g(78mmol)氢氧化钠, 室温下搅拌反应 2 小时, 减压回收溶剂得 120g 固体物。固体物中加入 1000ml 水稀释后, 用二氯甲烷萃取(500ml×2 次)。水层用浓盐酸调至 pH 5, 再用稀氢氧化钠乙醇溶液调至 pH11-12, 减压浓缩至干, 得固体物 90g, 加入二氯甲烷-无水乙醇(9:1,V/V)900ml, 加热溶解, 过滤, 滤液减压
- 10 浓缩得固体物, 热沸的异丙醇-水(100: 5)结晶, 得所需化合物 22.5g。

收率: 86%, 白色无定形粉末, $C_{25}H_{41}NO_9$ 。

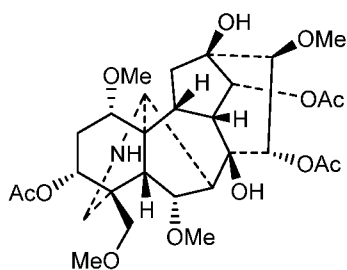
(2) 3,14,15-三乙酰乌头宁碱(III)的制备



- 15 取 10.0g(20mmol)乌头宁碱(II)与 7.1g(70mmol)摩尔醋酐和 100ml 吡啶混合, 在回流条件下反应 2.5 小时, 减压浓缩得残留物, 用 170ml 水稀释残留物, 氨水碱化至 pH9~10, 二氯甲烷萃取(80ml×3), 合并萃取液, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得固体物, 硅胶柱层析, 二氯甲烷-无水乙醇(200: 1)洗脱, 得所需化合物 10.7g。

- 20 收率: 85.6%, 白色无定形粉末, $C_{31}H_{47}NO_{12}$ 。

(3) N-去乙基-3,14,15-三乙酰乌头宁碱(V)的制备

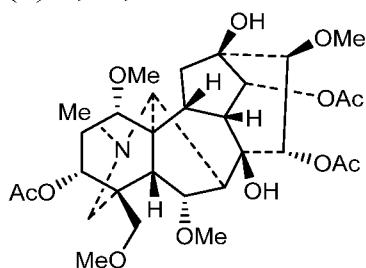


(V)

取 10.0g(17mmol) 3,14,15-三乙酰乌头宁碱(III), 溶于 100ml 冰醋酸中, 加入 9.9g(66mmol)N-溴代丁二酰亚胺, 室温搅拌反应 2 小时, 减压浓缩得固体
5 物, 用少量二氯甲烷溶解, 加入 150ml 水, 浓氨水碱化至 pH10, 用二氯甲烷
萃取(80ml×2)。合并萃取液, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 10.5g 固体物, 硅
胶柱层析, 石油醚-丙酮(2: 1)洗脱, 得所需化合物 6.4g。

收率: 67.0%, 白色无定形粉末, $C_{29}H_{43}NO_{12}$ 。

(4) 3,14,15-三乙酰中乌宁(VII)的制备

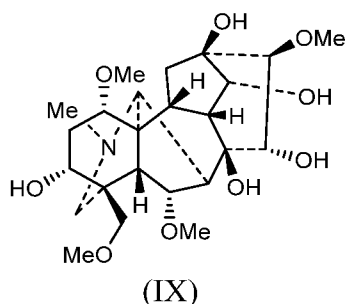


(VII)

取 10g(17mmol) N-去乙基-3,14,15-三乙酰乌头宁碱(V)溶于 25ml 四氢呋喃
中, 室温下加入 2ml 40% 甲醛水溶液和 1ml 冰醋酸, 保持该温度搅拌 30 分钟
后, 再加入 7.1g (33.5mmol) $NaBH(OAc)_3$, 继续搅拌 30 分钟, 浓氨水调至 pH
15 9, 加 15ml 水稀释, 用 20ml 二氯甲烷萃取 2 次, 合并萃取液, 依次用水洗,
无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 得 5.5g 固体物, 硅胶柱层析, 氯仿-甲醇 (9:1)
洗脱, 得所需化合物 5.41g。

收率: 53.1%, 白色无定形粉末, $C_{30}H_{45}NO_{12}$ 。

(5) 中乌宁(IX)的制备



取 10g(16.3mmol) 3,14,15-三乙酰中乌宁(VII), 溶于 75ml 95%乙醇溶液中, 加入 2.29g (57.2mmol) 氢氧化钠, 回流反应 30 min。反应液冷却至室温, 浓盐酸调至 pH5, 再用稀氢氧化钠乙醇溶液调至 pH11~12。滤去不溶物, 减压浓
5 缩, 得固体物。固体物用 110ml 二氯甲烷-无水乙醇(9:1, V/V)溶解, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 得中乌宁 7.22g, 收率:91.1 %。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.07(1H, dd, $J = 8.4, 6.0\text{Hz}$, H-1 β), 3.75(1H, m, H-3 β), 4.15(d, $J = 6,8\text{Hz}$, H-6 β), 3.93(1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$, H-14 β), 4.49(1H, t, $J = 5.6\text{Hz}$, H-15 β), 3.19(1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, H-16), 2.91(1H,s, H-17), 3.65, 3.74(各 1H, ABq, $J = 9.6\text{Hz}$, H₂-18), 2.48, 2.79(各 1H, ABq, $J = 11.2\text{Hz}$, H₂-19), 2.34(3H, s, NCH₃),3.26(3H, s, OCH₃-1), 3.34(3H, s, OCH₃-6), 3.64(3H, s, OCH₃-16), 3.32(3H, s, OCH₃-18)。
10

实施例 1 中乌宁晶型 A 的制备

15 称取中乌宁 10g, 加入 40ml 异丙醇, 水浴加热回流溶解后, 再加入 2ml 水, 搅拌析晶, 自然冷却, 过夜, 抽滤, 滤饼用少量异丙醇洗涤, 抽干, 收集晶体, 于 85℃真空干燥 8 小时, 得白色固体结晶。经检测, 该白色固体结晶为中乌宁晶型 A, 其 XPRD 图谱如图 1 所示, 产率 70%, HPLC:99.7%。

20 实施例 2 中乌宁晶型 A 的制备

称取中乌宁 10g, 加入 40ml 异丙醇, 水浴加热回流溶解后, 搅拌析晶, 自然冷却, 过夜, 抽滤, 滤饼用少量异丙醇洗涤, 抽干, 收集晶体, 于 85℃真空干燥 8 小时, 即得目标产物中乌宁晶型 A, 其 XPRD 图谱与图 1 一致, 产率 78%, HPLC:99.6%。

实施例 3 中乌宁晶型 A 的制备

称取中乌宁 10g, 加入 30ml 乙醇, 水浴加热回流溶解后, 搅拌析晶, 自然冷却, 过夜, 抽滤, 滤饼用少量乙醇洗涤, 抽干, 收集晶体, 于 85°C 真空干燥 8 小时, 即得目标产物中乌宁晶型 A, 其 XPRD 图谱与图 1 一致, 产率 58%, HPLC:99.8%。

实施例 4 中乌宁晶型 A 的制备

称取中乌宁 10g, 加入 30ml 甲醇, 水浴加热回流溶解后, 搅拌析晶, 自然冷却, 过夜, 抽滤, 滤饼用少量甲醇洗涤, 抽干, 收集晶体, 于 85°C 真空干燥 8 小时, 即得目标产物中乌宁晶型 A, 其 XPRD 图谱与图 1 一致, 产率 38%, HPLC:99.8%。

实施例 5 中乌宁晶型 A 的制备

称取中乌宁 10g, 加入 30ml 异丙醇, 水浴加热回流溶解后, 加入 10ml 乙醇, 搅拌析晶, 自然冷却, 过夜, 抽滤, 滤饼用少量异丙醇洗涤, 抽干, 收集晶体, 于 85°C 真空干燥 8 小时, 即得目标产物中乌宁晶型 A, 其 XPRD 图谱与图 1 一致, 产率 68%, HPLC:99.8%。

实施例 6 中乌宁晶型 A 的鉴定

取按照实施例 1 方法制备的中乌宁晶型 A 作为中乌宁晶型 A 样品, 进行以下测试。

1. X-射线粉末衍射法

取中乌宁晶型 A 样品, 在 PANalytical Empyrean 和 X'Pert3 射线粉末衍射分析仪上采集, X 线测定条件为: Cu, K α , K α 1 (\AA): 1.540598; K α 2 (\AA): 1.544426, K α 2/K α 1 强度比例: 0.50, 扫描范围: 3°~40°。中乌宁晶型 A 样品的 X-射线衍射图谱见图 1, 中乌宁晶型 A 样品的 XPRD 图谱的基本信息见表 1:

表 1

衍射角 (2θ , °)	晶面间距 (d , \AA)	相对强度 (%)
8.29	10.66	7.39

9

衍射角 (2θ , °)	晶面间距 (d , Å)	相对强度 (%)
10.61	8.34	100.00
11.64	7.60	7.38
13.26	6.68	51.22
13.65	6.49	21.16
19.03	4.66	9.06
19.78	4.49	4.07
24.15	3.68	8.13
26.91	3.31	5.52

本领域技术人员应理解，这些衍射峰不代表中乌宁晶型 A 所显示衍射峰的详尽情况。XPRD 的 2θ 值可以随着检测设备以及样品制备中的变化和批次间变化而在误差范围内变化，做引用的值不视为绝对值。此外峰的相对强度可能随取向效应而变，因此本发明所含的 XPRD 结果中显示的强度是示例性的，

5 并不用于绝对比较。

2. 热分析法

(1) 热重分析

取中乌宁晶型 A 样品适量，在 TA Q5000/Discovery 5500 热重分析仪上，保护气体为氮气，在室温~350°C 范围内，以 10°C/min 恒速升温，测定物质的
10 质量随温度的变化，绘制 TGA 曲线(见图 2)。从 TGA 曲线可以看出，晶型 A 样品加热至 180°C 有 2.1% 的失重。

(2) 差示扫描量热分析

取中乌宁晶型 A 样品适量，在 TA Q2000/Discovery 2500 差示扫描量热分析仪上，保护气体为氮气，在 25~250°C 范围内，以 10°C/min 恒速升温，测定
15 中乌宁晶型 A 样品的 DSC 曲线(见图 3)。DSC 结果表明在 207.6°C(起始温度)处有一个尖锐的吸热峰，此处为中乌宁晶型 A 的熔融吸热峰。

3. 熔点

取中乌宁晶型 A 样品，照“熔点测定法”(《中国药典》2015 年版四部通则 0612 第一法)进行测定。结果见下表 2。

表 2

批号	熔点(°C)
中乌宁晶型 A 样品	206.6~208.4 °C

20

结果表明，样品的熔融现象明显，熔点在 206℃~209℃ 范围内。

实施例 7 中乌宁晶型 A 的稳定性、溶解性和引湿性

取按照实施例 1 方法制备的中乌宁晶型 A 作为中乌宁晶型 A 样品，进行
5 以下测试。

A 中乌宁晶型 A 的稳定性

取中乌宁晶型 A 样品在 25℃，60% RH 和 40℃，75% RH 条件下放置 4
周，作 XPRD 分析，与中乌宁晶型 A 对照样品 XPRD（稳定性测试前测得的
中乌宁晶型 A 样品的 XPRD）进行对比，结果见图 4。另取中乌宁晶型 A 样品
10 加热至 180℃，作 XPRD 分析，与中乌宁晶型 A 对照样品 XPRD（稳定性测试
前测得的中乌宁晶型 A 样品的 XPRD）进行对比，结果见图 5。

根据图 4，中乌宁晶型 A 样品经在 25℃，60% RH 和 40℃，75% RH 条件
下放置 4 周，XPRD 图谱主要衍射峰的位置和相对强度未发生明显改变，晶型
未变化，仍为晶型 A；根据图 5，中乌宁晶型 A 样品加热至 180℃，XPRD 图
15 谱主要衍射峰的位置和相对强度未发生明显改变，晶型未变化，仍为晶型 A。
以上试验结果表明，中乌宁晶型 A 的稳定性良好。

另外，取中乌宁晶型 A 样品，按照“原料药物与制剂稳定性试验指导原
则”（《中国药典》2015 年版通则 9001），进行影响因素试验。

高温试验：样品置敞口扁型称量瓶中，在 60℃ 下放置 10 天后取样，按稳
20 定性试验重点考察项目进行检验，并作 X-射线粉末衍射分析。

高湿试验：样品置敞口扁型称量瓶中，在 25℃ 相对湿度 90% 条件下放置
10 天后取样，按稳定性试验重点考察项目进行检验，并作 X-射线粉末衍射分
析。

强光照射试验：样品置敞口扁型称量瓶中，在照度 4500 lx 条件下放置 10
25 天后取样，按稳定性试验重点考察项目进行检验，并作 X-射线粉末衍射分析。

结果表明，中乌宁晶型 A 经高温试验、高湿试验和强光照射试验 10 天后，
X-射线粉末衍射图谱主要衍射峰的位置和相对强度未发生明显改变。

另取中乌宁晶型 A 样品，按照“熔点测定法”（《中国药典》2015 年版四部
通则 0612 第一法）进行测定。结果按照上述高温试验、高湿试验和强光照射试

10 天后样品的熔点分别为 207.0~208.9℃、206.9~209.5℃和 207.3~209.2℃，与试验前样品的熔点（206.6~208.4℃）基本一致。以上试验结果表明，中乌宁晶型 A 的稳定性良好。

B 中乌宁晶型 A 的溶解性

- 5 取中乌宁晶型 A 样品，照《中国药典》(2015 年版凡例)溶解度考察的方法试验，结果见下表 3。

表 3

溶剂	溶解性	说明
水	易溶	1g 溶质能在 1~10ml 溶剂中溶解

表 3 结果表明，中乌宁晶型 A 在水中易溶，说明中乌宁晶型 A 水溶性良好。

C 中乌宁晶型 A 的引湿性

- 10 按照《中国药典》(2015 年版 四部 通则 9103)“药物引湿性试验指导原则”试验。取两个批次的中乌宁晶型样品进行检测，结果见表 4：

表 4

编号	增重百分率(%)	平均增重百分率
样品 1	0.85	0.85
样品 2	0.84	

- 15 根据《中国药典》(2015 年版 四部 通则 9103)中对引湿性的界定：引湿增重小于 2 %但不小于 0.2 %时，为略有引湿性。中乌宁晶型 A 在试验条件下引湿增重为 0.85%，为略有引湿性，具有较优的耐潮解性。

实施例 8 中乌宁晶型 B 的制备

- 20 按照实施例 1 的方法制备中乌宁晶型 A 样品 130 mg。将该中乌宁晶型 A 样品在 0.3 mL N-甲基吡咯烷酮中在 50℃下混悬搅拌 24h，降温至 20-30℃并搅拌析晶，过滤，将滤饼 85℃真空干燥 10h，得白色固体结晶。经检测，该白色

固体结晶为中乌宁晶型 B, 其 XPRD 图谱如图 6 所示。DSC 图谱显示(图 8), 本发明的中乌宁晶型 B 为中乌宁与 N-甲基吡咯烷酮的溶剂合物。

实施例 9 中乌宁晶型 B 的制备

- 5 按照实施例 1 的方法制备中乌宁晶型 A 样品 400 mg。将该中乌宁晶型 A 样品在 0.9 mL N-甲基吡咯烷酮中在 40°C 下混悬搅拌 36h, 降温至 20-30°C 并搅拌析晶, 过滤, 将滤饼 85 真空干燥 12h, 得白色固体结晶。经检测, 该白色固体结晶为中乌宁晶型 B, 其 XPRD 图谱与图 6 一致。

10 实施例 10 中乌宁晶型 B 的鉴定

取按照实施例 8 方法制备的中乌宁晶型 B 作为中乌宁晶型 B 样品, 进行以下测试。

1. X-射线粉末衍射法

- 取中乌宁晶型 B 样品, 在 PANalytical Empyrean 和 X'Pert3 射线粉末衍射
15 分析仪上采集, X 线测定条件为: Cu, K α , K α 1 (\AA): 1.540598; K α 2 (\AA): 1.544426, K α 2/K α 1 强度比例: 0.50, 扫描范围: 3°~40°。中乌宁晶型 B 样品的 XPRD 图谱见图 6, 中乌宁晶型 B 样品的 XPRD 图谱的基本信息见表 5:

表 5

衍射角 (2 θ , °)	晶面间距 (d, \AA)	相对强度 (%)
6.60	13.39	89.65
9.16	9.66	74.01
13.40	6.61	100.00
14.31	6.19	11.74
15.46	5.73	15.48
18.30	4.85	9.27
20.19	4.40	8.67
23.56	3.78	9.08
24.20	3.68	8.03

- 本领域技术人员应理解, 这些衍射峰不代表中乌宁晶型 B 所显示衍射峰
20 的详尽情况。XPRD 的 2 θ 值是可以随着检测设备以及样品制备中的变化和批次间变化而在误差范围内变化, 做引用的值不视为绝对值。此外峰的相对强度

可能随取向效应而变，以此本发明所含的 XPRD 结果中显示的强度是示例性的，并不用于绝对比较。

2.热分析法

(1)热重分析

5 取中乌宁晶型 B 样品适量，在 TA Q5000/Discovery 5500 热重分析仪上，保护气体为氮气，在室温~350℃范围内，以 10℃/min 恒速升温，测定物质的质量随温度的变化，绘制 TGA 曲线(见图 7)。从 TGA 曲线可以看出，晶型 B 样品从室温加热至 115℃，失重 3.0%，然后加热至 185℃，失重 16.1%。

(2)差示扫描量热分析

10 取中乌宁晶型 B 样品适量，在 TAQ2000/Discovery 2500 差示扫描量热分析仪上，保护气体为氮气，在 25~250℃范围内，以 10℃/min 恒速升温，测定中乌宁晶型 B 样品的 DSC 曲线(见图 8)。DSC 结果表明在温度为 158.7℃(峰值温度)处有一个宽的吸热峰，在 222.4℃(起始温度)处有一个尖锐的吸热峰，此处为中乌宁晶型 B 的熔融吸热峰。

15

实施例 11 中乌宁晶型 B 的稳定性

取按照实施例 8 方法制备的中乌宁晶型 B 作为中乌宁晶型 B 样品，进行以下测试。

20 取中乌宁晶型 B 样品适量加热至 115℃，作 XPRD 分析，与中乌宁晶型 B 对照样品 XPRD(稳定性测试前测得的中乌宁晶型 B 样品的 XPRD)进行对比，结果见图 9。

结果表明，中乌宁晶型 B 样品加热至 115℃，XPRD 图谱主要衍射峰的位置和相对强度未发生明显改变，晶型未变化，仍未晶型 B。以上试验结果表明，中乌宁 B 晶型的稳定性良好。

25

实施例 12 中乌宁晶型 C 的制备

按照实施例 8 的方法制备中乌宁晶型 B 样品 100 mg。将该中乌宁晶型 B 样品抽真空加热至 185℃，24h，得白色固体结晶。经检测，该白色固体结晶为中乌宁晶型 C，其 XPRD 图谱如图 10 所示。

实施例 13 中乌宁晶型 C 的制备

按照实施例 8 的方法制备中乌宁晶型 B 样品 100 mg。将该中乌宁晶型 B 样品抽真空加热至 190°C, 16h, 得白色固体结晶。经检测, 该白色固体结晶
5 为中乌宁晶型 C, 其 XPRD 图谱与图 10 一致。

实施例 14 中乌宁晶型 C 的鉴定

取按照实施例 11 方法制备的中乌宁晶型 C 作为中乌宁晶型 C 样品, 进行以下测试。

10 1. X-射线粉末衍射法

取中乌宁晶型 C 样品, 在 PANalytical Empyrean 和 X'Pert3 射线粉末衍射分析仪上采集, X 线测定条件为: Cu, K α , K α 1 (\AA): 1.540598; K α 2 (\AA): 1.544426, K α 2/K α 1 强度比例: 0.50, 扫描范围: 3°~40°。中乌宁晶型 C 样品的 X-射线衍射图谱见图 10, 中乌宁晶型 C 样品的 XPRD 图谱的基本信息见表 6:

15 表 6 晶型 C 样品的 XPRD 衍射峰列表

衍射角 (2 θ , °)	晶面间距 (d, \AA)	相对强度 (%)
7.90	11.20	97.03
10.12	8.74	16.58
13.03	6.80	100.00
17.35	5.11	20.15
19.44	4.57	10.39
19.86	4.47	6.69
21.03	4.23	8.45
23.78	3.74	17.82
26.60	3.35	7.29

本领域技术人员应理解, 这些衍射峰不代表中乌宁晶型 C 所显示衍射峰的详尽情况。XPRD 的 2 θ 值是可以随着检测设备以及样品制备中的变化和批次间变化而在误差范围内变化, 做引用的值不视为绝对值。此外峰的相对强度可能随取向效应而变, 以此本发明所含的 XPRD 结果中显示的强度是示例性的, 并不用于绝对比较。
20

2.热分析法

(1)热重分析

取中乌宁晶型 C 样品适量，在 TA Q5000/Discovery 5500 热重分析仪上，保护气体为氮气，在室温~350℃范围内，以 10℃/min 恒速升温，测定物质的
5 质量随温度的变化，绘制 TGA 曲线(见图 11)。从 TGA 曲线可以看出，晶型 C 从室温加热至 185℃，失重 0.5%。

(2)差示扫描量热分析

取中乌宁晶型 C 样品适量，在 TA Q2000/Discovery 2500 差示扫描量热分
析仪上，保护气体为氮气，在 25~250℃范围内，以 10℃/min 恒速升温，测定
10 中乌宁晶型 C 样品的 DSC 曲线(见图 12)。DSC 结果表明在 224.4℃(起始温度)处有一个尖锐的吸热峰，此处为中乌宁晶型 C 的熔融吸热峰。

权利要求书

1. 一种中乌宁晶型 A, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在 2theta 值为 $8.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

5 2. 根据权利要求 1 所述的中乌宁晶型 A, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱还在 2theta 值为 $11.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

3. 一种制备权利要求 1 或 2 所述的中乌宁晶型 A 的方法, 其特征在于, 所述方法包括以下步骤:

10 (1) 将中乌宁加入溶剂中, 升温至 $50-90^{\circ}\text{C}$ 溶解, 得到中乌宁的溶液;

(2) 将所述中乌宁的溶液降温至 $-10-30^{\circ}\text{C}$ 并搅拌析晶, 过滤;

(3) 将步骤 (2) 过滤得到的固体真空干燥, 得到中乌宁晶型 A。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于, 所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈中的一种或多种。

15 5. 一种中乌宁晶型 B, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在 2theta 值为 $6.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

6. 根据权利要求 5 所述的中乌宁晶型 B, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱还在 2theta 值为 $18.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、
20 $24.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

7. 一种制备权利要求 5 或 6 所述的中乌宁晶型 B 的方法, 其特征在于, 所述方法包括以下步骤:

(1) 取根据权利要求 1 所述的中乌宁晶型 A 在 $40-60^{\circ}\text{C}$ 下在有机溶剂中悬浮搅拌, 得到悬浮液;

25 (2) 将所述悬浮液降温至 $-10-30^{\circ}\text{C}$ 并搅拌析晶, 过滤;

(3) 将步骤 (2) 过滤得到的固体真空干燥, 得到中乌宁晶型 B。

8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 所述有机溶剂为 N-甲基吡咯烷酮。

9. 一种中乌宁晶型 C, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱在 2theta 值为 $7.90^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

10. 根据权利要求 9 所述的中乌宁晶型 C, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线粉末衍射图谱还在 2theta 值为 $19.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

11. 一种制备权利要求 9 或 10 所述的中乌宁晶型 C 的方法, 其特征在于, 所述方法包括以下步骤:

将根据权利要求 5 所述的中乌宁晶型 B 真空加热, 得到中乌宁晶型 C。

12. 根据权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 真空加热的温度为 140°C - 230°C , 优选 170°C - 200°C 。

13. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1 或 2 所述的中乌宁晶型 A, 权利要求 5 或 6 所述的中乌宁晶型 B 或权利要求 9 或 10 所述的中乌宁晶型 C, 及药学上可接受的赋形剂。

14. 权利要求 1 或 2 所述的中乌宁晶型 A, 权利要求 5 或 6 所述的中乌宁晶型 B 或权利要求 9 或 10 所述的中乌宁晶型 C 或权利要求 13 所述的药物组合物在制备强心剂和抗心衰剂中的用途。

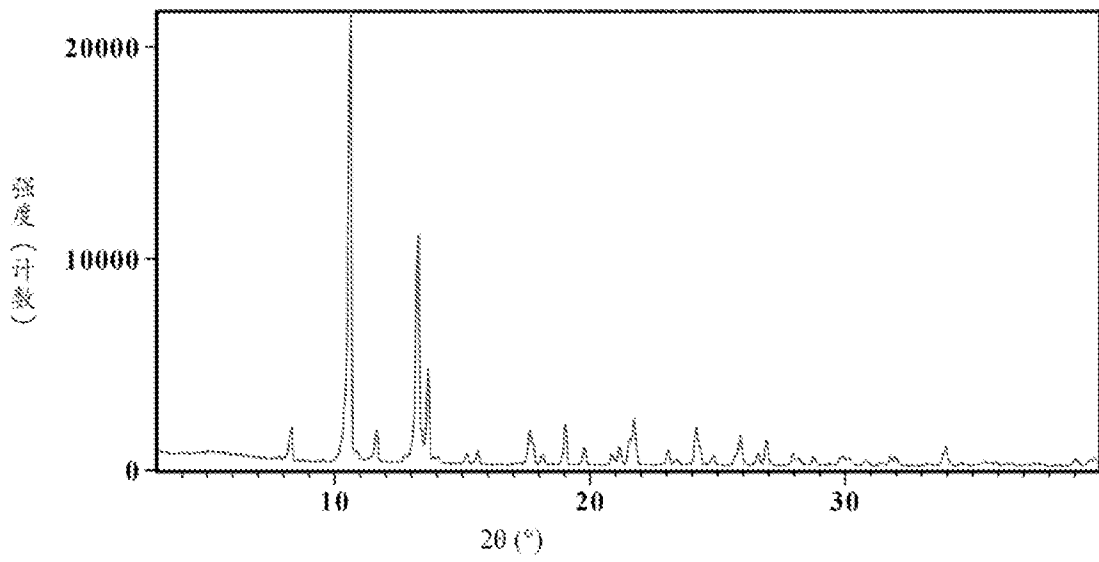


图 1

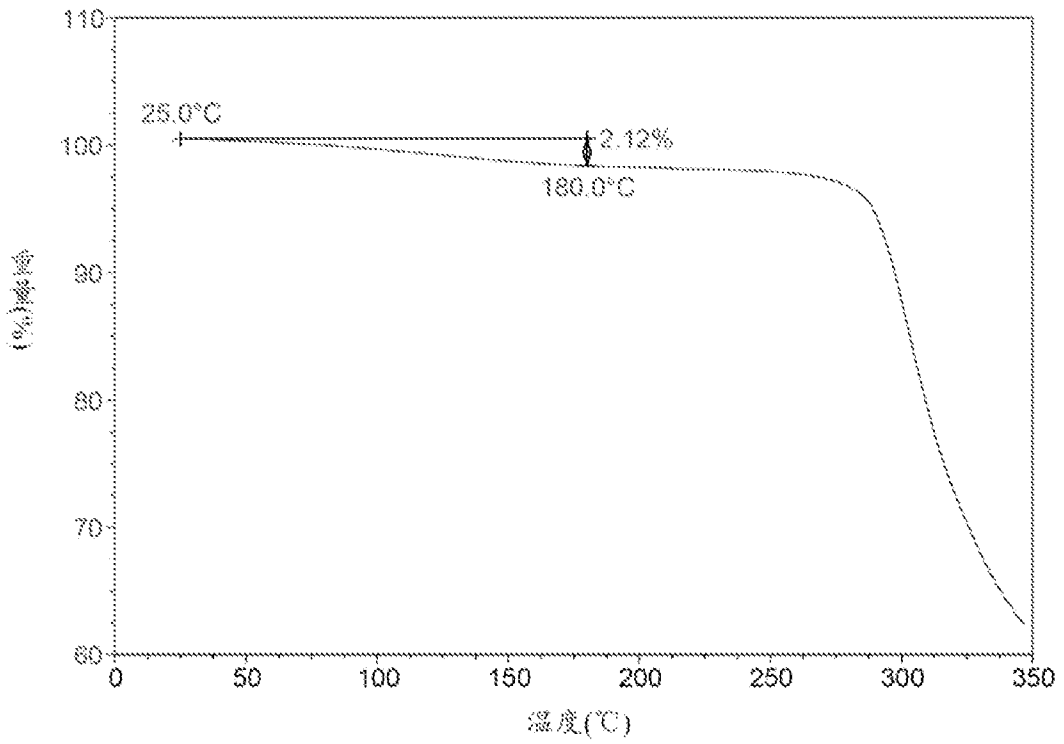


图 2

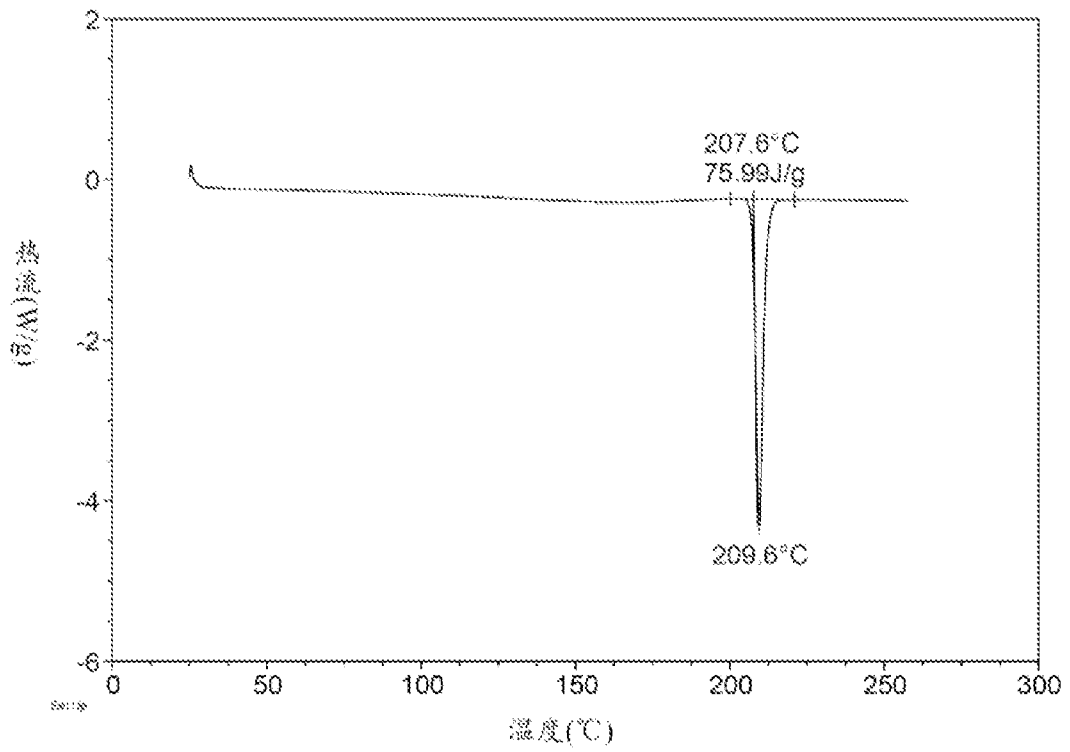


图 3

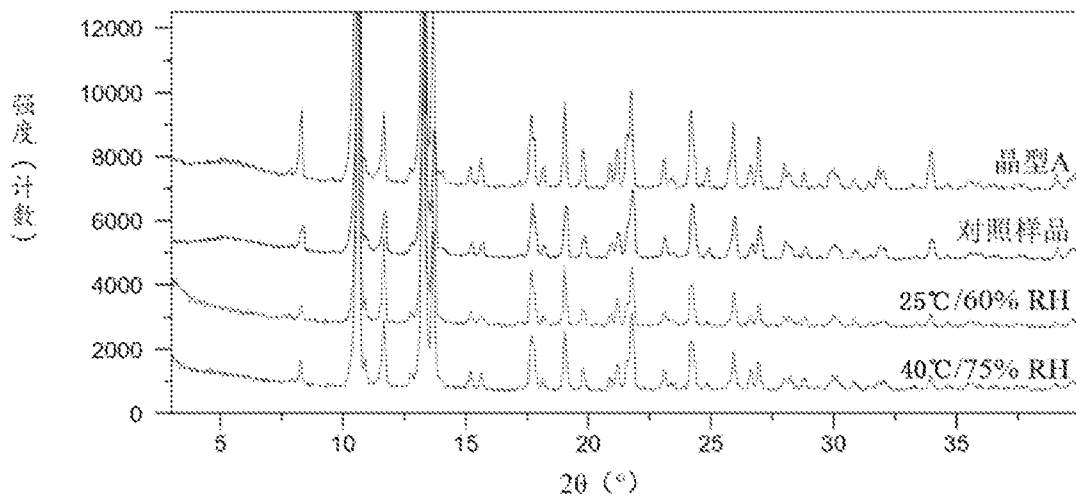


图 4

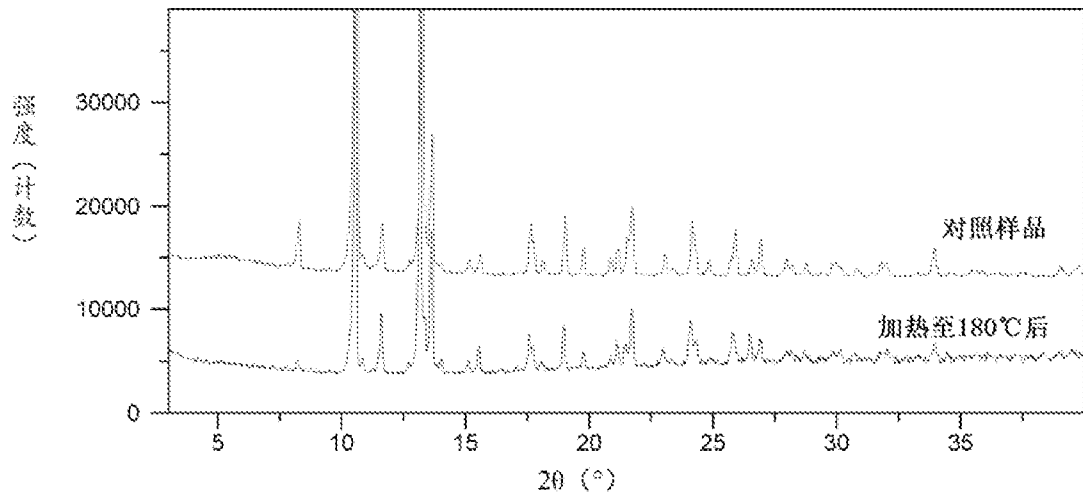


图 5

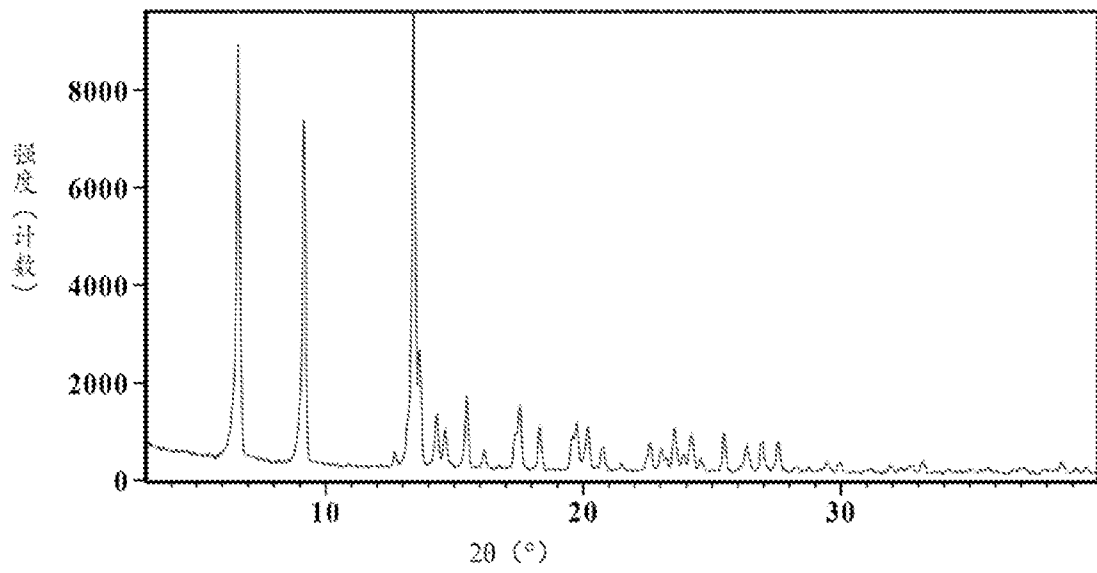


图 6

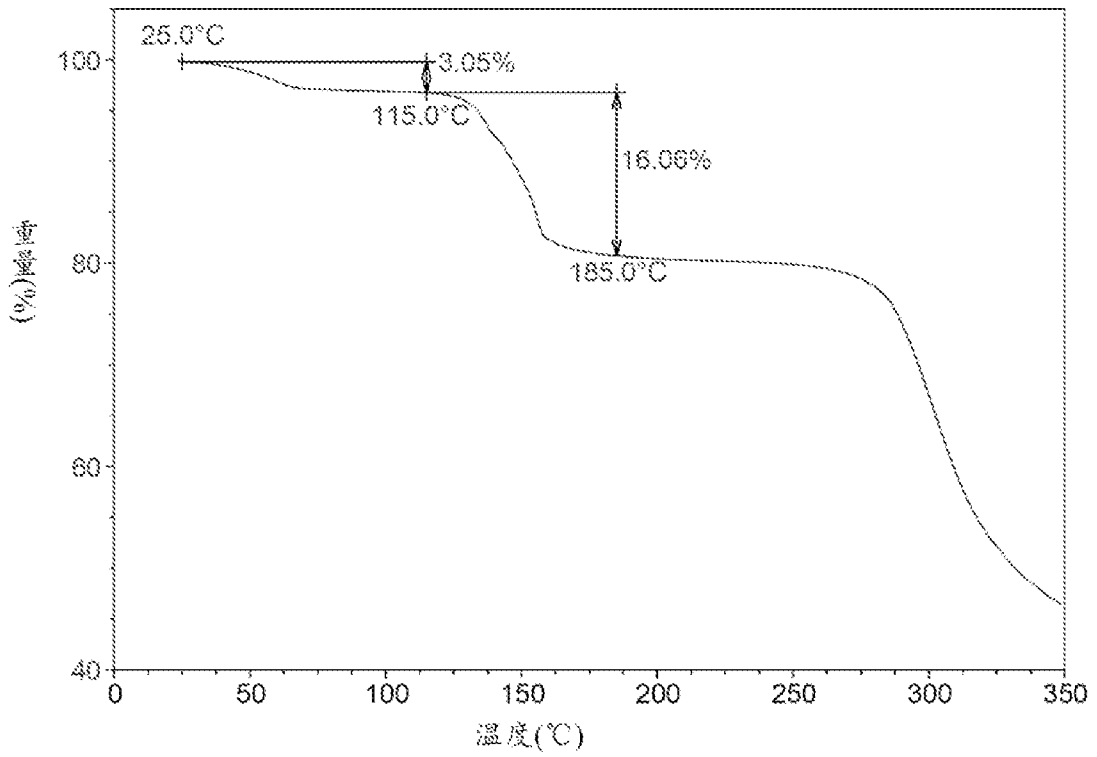


图 7

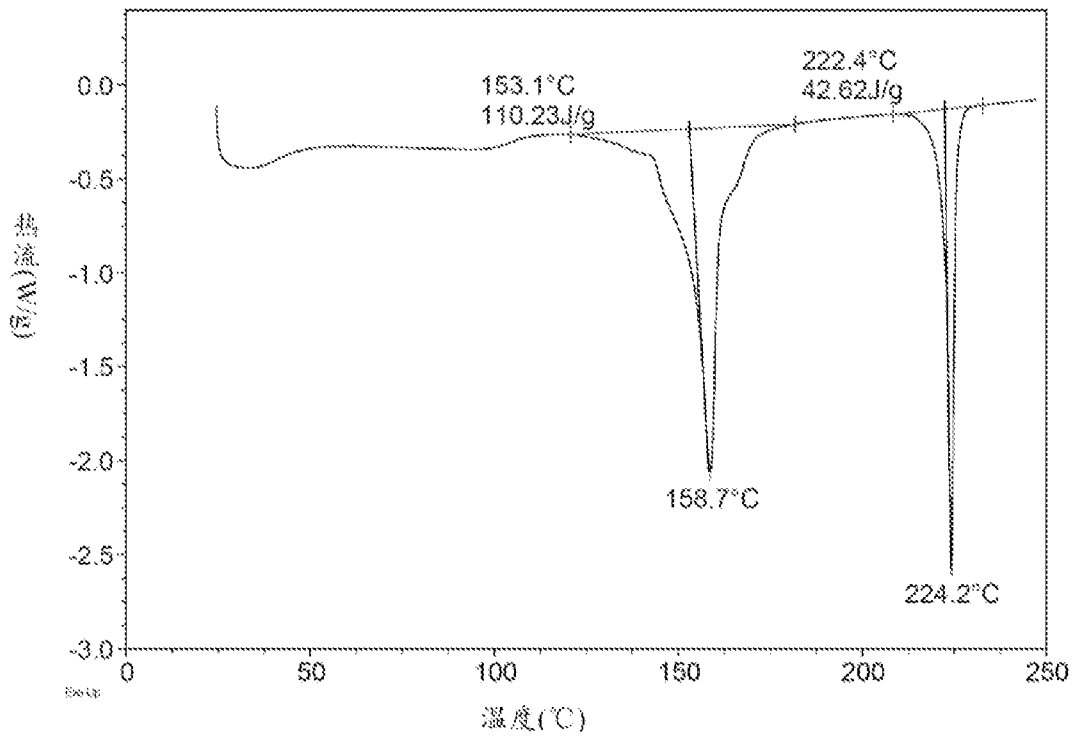


图 8

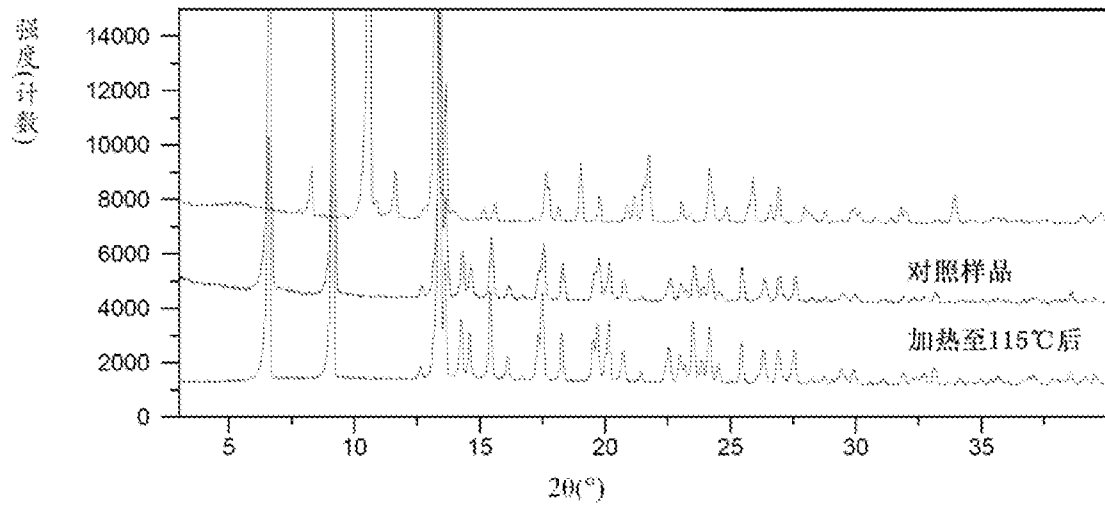


图 9

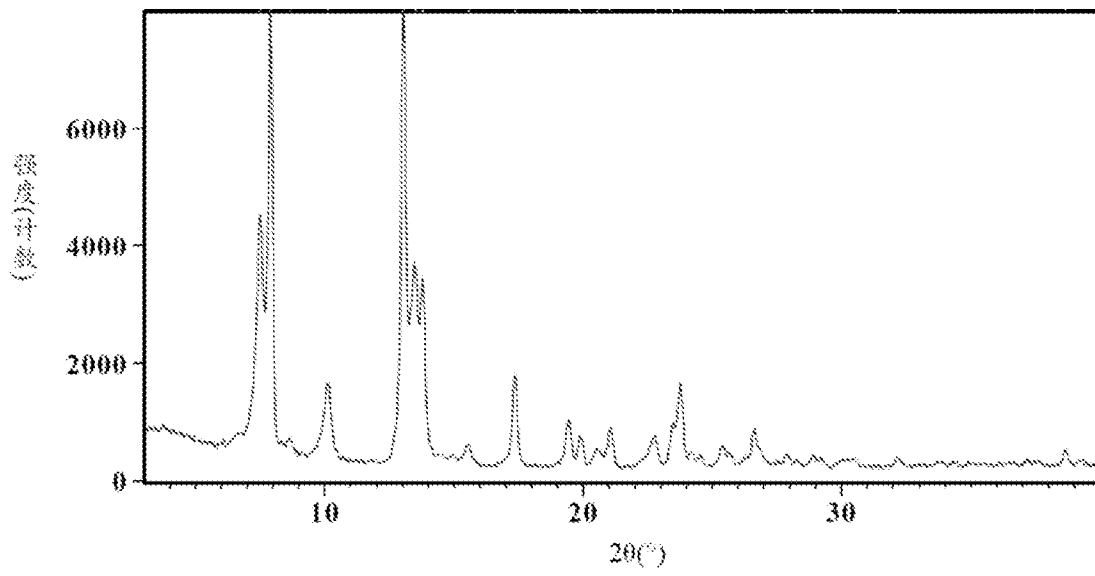


图 10

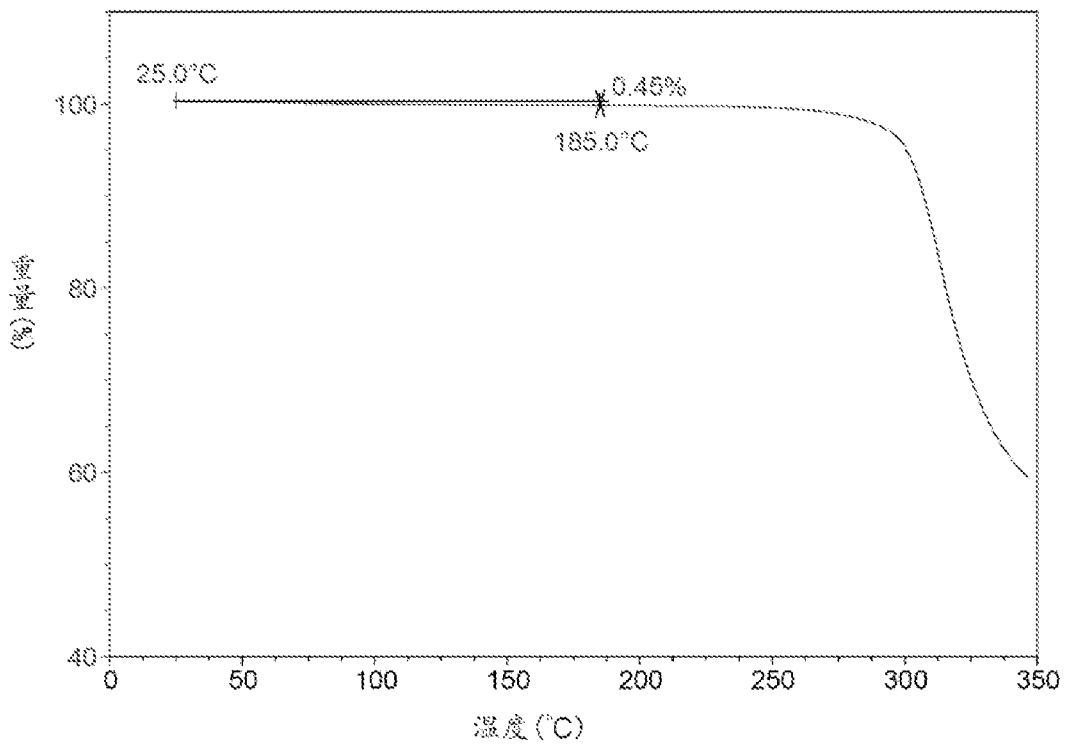


图 11

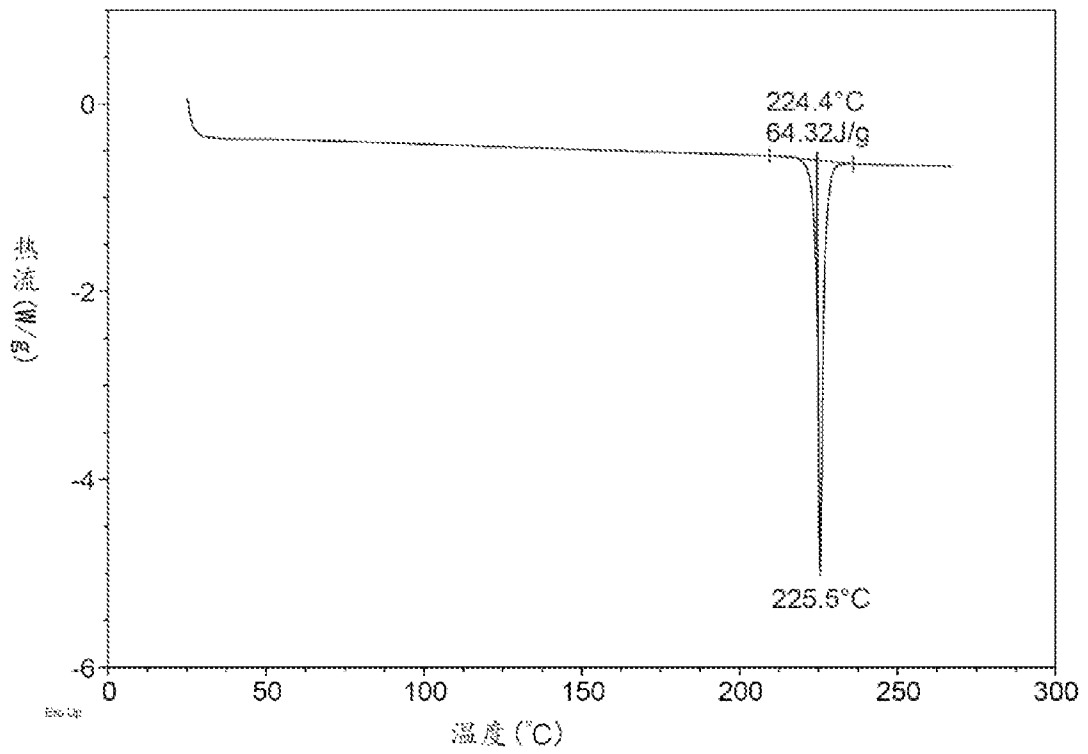


图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/072874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 221/22(2006.01)i; A61K 31/439(2006.01)i; A61P 9/04(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)

C07D221 A61K31 A61P9

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)

VEN; CNABS; STN; CJFD; CNTXT; CNKI; 超星读秀, CHAOXING DUXIU: 乌宁, 乌头碱, 新乌头碱, 中乌宁, 好医生药业集团有限公司, mesaconine, Crystal?, X-ray, 6792-09-2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SAKAI, S. et al. "Partial Synthesis of Isodelphinine and Penduline" <i>Yakugaku Zasshi (1984)</i> , Vol. 104, No. (7), 31 December 1984 (1984-12-31), ISSN: 0031-6903, pages 747-748, reduction of compound 31	1-14
A	CN 102977020 A (SICHUAN UNIVERSITY) 20 March 2013 (2013-03-20) claims 1-10	1-14
A	CN 102146057 A (SICHUAN UNIVERSITY) 10 August 2011 (2011-08-10) claims 1-10	1-14
A	CN 101759640 A (SHANGHAI TCM TECHNOLOGY CO., LTD.) 30 June 2010 (2010-06-30) claims 1-10	1-14
A	Morio, S.I. "Aconitum Alkaloids. VI. Meseaconitine, a Second New Aconitum Alkaloid" <i>Ustus Liebigs Annalen der Chemie (1929)</i> , 31 December 1929 (1929-12-31), ISSN: 0075-4617, pp. 189-190	1-14

 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

04 March 2019

Date of mailing of the international search report

15 April 2019

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

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/072874

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102977020	A	20 March 2013	None			
CN	102146057	A	10 August 2011	CN	102146057	B	07 November 2012
CN	101759640	A	30 June 2010	CN	101759640	B	29 February 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/072874

<p>A. 主题的分类 C07D 221/22(2006.01)i; A61K 31/439(2006.01)i; A61P 9/04(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 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D221 A61K31 A61P9</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)) VEN;CNABS;STN;CJFD;CNTXT;CNKI;超星读秀:乌宁, 乌头碱, 新乌头碱, 中乌宁, 好医生药业集团有限公司, mesaconine, Crystal?, X-ray, 6792-09-2</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>X</td> <td>Sakai, Shinichiro 等. "Partial synthesis of isodelphinine and penduline" Yakugaku Zasshi (1984), 第104卷, 第7期, 1984年 12月 31日 (1984 - 12 - 31), ISSN: 0031-6903, 第747-748页, 化合物31的还原</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102977020 A (四川大学) 2013年 3月 20日 (2013 - 03 - 20) 权利要求1-10</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102146057 A (四川大学) 2011年 8月 10日 (2011 - 08 - 10) 权利要求1-10</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101759640 A (上海中药制药技术有限公司) 2010年 6月 30日 (2010 - 06 - 30) 权利要求1-10</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Morio, Shin-Ichi. "Aconitum alkaloids. VI. Mesaconitine, a second new aconitum alkaloid" ustus Liebigs Annalen der Chemie (1929), 1929年 12月 31日 (1929 - 12 - 31), ISSN: 0075-4617, 第189-190页</td> <td>1-14</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	Sakai, Shinichiro 等. "Partial synthesis of isodelphinine and penduline" Yakugaku Zasshi (1984), 第104卷, 第7期, 1984年 12月 31日 (1984 - 12 - 31), ISSN: 0031-6903, 第747-748页, 化合物31的还原	1-14	A	CN 102977020 A (四川大学) 2013年 3月 20日 (2013 - 03 - 20) 权利要求1-10	1-14	A	CN 102146057 A (四川大学) 2011年 8月 10日 (2011 - 08 - 10) 权利要求1-10	1-14	A	CN 101759640 A (上海中药制药技术有限公司) 2010年 6月 30日 (2010 - 06 - 30) 权利要求1-10	1-14	A	Morio, Shin-Ichi. "Aconitum alkaloids. VI. Mesaconitine, a second new aconitum alkaloid" ustus Liebigs Annalen der Chemie (1929), 1929年 12月 31日 (1929 - 12 - 31), ISSN: 0075-4617, 第189-190页	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	Sakai, Shinichiro 等. "Partial synthesis of isodelphinine and penduline" Yakugaku Zasshi (1984), 第104卷, 第7期, 1984年 12月 31日 (1984 - 12 - 31), ISSN: 0031-6903, 第747-748页, 化合物31的还原	1-14																		
A	CN 102977020 A (四川大学) 2013年 3月 20日 (2013 - 03 - 20) 权利要求1-10	1-14																		
A	CN 102146057 A (四川大学) 2011年 8月 10日 (2011 - 08 - 10) 权利要求1-10	1-14																		
A	CN 101759640 A (上海中药制药技术有限公司) 2010年 6月 30日 (2010 - 06 - 30) 权利要求1-10	1-14																		
A	Morio, Shin-Ichi. "Aconitum alkaloids. VI. Mesaconitine, a second new aconitum alkaloid" ustus Liebigs Annalen der Chemie (1929), 1929年 12月 31日 (1929 - 12 - 31), ISSN: 0075-4617, 第189-190页	1-14																		
<p><input 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: "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</p> <p>"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</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 3月 4日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 4月 15日</p>																			
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(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>授权官员</p> <p>王伟民</p> <p>电话号码 (86-512)88996889</p>																			

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/072874

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	102977020	A	2013年 3月 20日	无			
CN	102146057	A	2011年 8月 10日	CN	102146057	B	2012年 11月 7日
CN	101759640	A	2010年 6月 30日	CN	101759640	B	2012年 2月 29日