

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-530107

(P2017-530107A)

(43) 公表日 平成29年10月12日(2017.10.12)

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)
C07H	9/04	(2006.01)	C07H	9/04	CSP	4C057
A61P	3/10	(2006.01)	A61P	3/10		4C086
A61K	31/401	(2006.01)	A61K	31/401		
A61K	31/7048	(2006.01)	A61K	31/7048		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2017-512686 (P2017-512686)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月8日 (2015.9.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年3月3日 (2017.3.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/089128
 (87) 国際公開番号 W02016/050134
 (87) 国際公開日 平成28年4月7日 (2016.4.7)
 (31) 優先権主張番号 201410523436.9
 (32) 優先日 平成26年9月30日 (2014.9.30)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

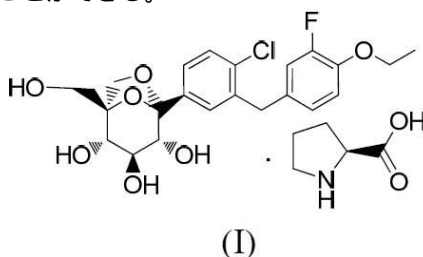
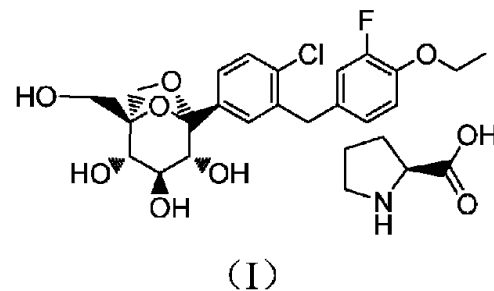
(71) 出願人 510166892
 ジェンス ヘンルイ メディシンカンパニー リミテッド
 JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.
 中華人民共和国 ジェンス 222002
 リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジカル・ディベロップメント・ゾーン クンルンジャン ロード ナンバー7
 (74) 代理人 100153394
 弁理士 謝 卓峰
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬のL-プロリン化合物、およびL-プロリン化合物の一水和物および結晶

(57) 【要約】

ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬のL-プロリン化合物、およびL-プロリン化合物の一水和物および結晶を提供する。具体的には、1,6-脱水化-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース L-プロリン (式 (I) の化合物)、その一水和物および結晶形Aおよびその製造方法を提供する。得られた式 (I) の化合物の結晶形Aは良い化学的安定性および結晶安定性を有し、用いた結晶化溶媒は低い毒性と低い残留性を有し、それ故結晶形Aは臨床治療においてより良く使用することができる。

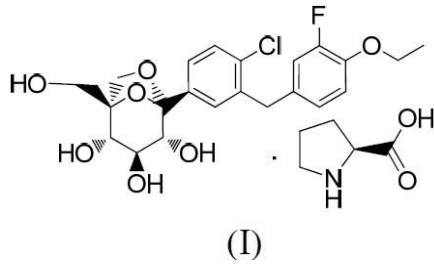


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)の複合体またはその一水和物。

【化 1】



10

【請求項 2】

結晶が一水和物の結晶であって、該結晶がおよそ5.41 (16.33), 7.69 (11.49), 10.22 (8.65), 12.04 (7.35), 12.46 (7.10), 14.42 (6.14), 17.30 (5.12), 18.79 (4.72), 19.38 (4.58), 20.24 (4.38), 22.73 (3.91), 24.58 (3.62), 27.55 (3.24), 28.82 (3.10) および31.03 (2.88) に特徴的ピークがある図1に示すような、Cu-Kα放射を用いて得られ、回折角 2θ と面間間隔で表されるX線粉末回折スペクトルを有する、式(1)の複合体の結晶形A。

【請求項 3】

共結晶化のために添加するL-プロリンの1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)- β -L-イドピラノースに対するモル比が2:1以下、好ましくは2:1~0.1:1、より好ましくは1.5:1~0.5:1、そして最も好ましくは1.5:1~1:1である、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)- β -L-イドピラノースのL-プロリンとの共結晶化のステップを含む、請求項1に記載の複合体またはその一水和物の製造方法。

20

【請求項 4】

共結晶化が溶媒中で行われ、該溶媒が有機溶媒および有機溶媒と水の混合溶媒から選択され；該有機溶媒は6以下の炭素原子を有するアルコール類、ケトン類、エステル類、エーテル類、炭化水素類およびニトリル類のいずれか1以上から選択され；好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、n-ヘキサン；またはメタノール/水、エタノール/水、イソプロパノール/水、またはエタノール/n-ヘキサン；最も好ましくは、単一溶媒はエタノールで混合溶媒はエタノール/水である、請求項3に記載の製造方法。

30

【請求項 5】

以下のステップ：

1) 1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)- β -L-イドピラノースとL-プロリンを溶媒に溶解し、次いで反応溶液を冷却して結晶を沈殿させ、該溶媒は有機溶媒および有機溶媒と水の混合溶媒から選択され；該有機溶媒は6以下の炭素原子を有するアルコール類、ケトン類、エステル類、エーテル類、炭化水素類およびニトリル類のいずれか1以上から選択される；

40

2) 結晶をろ過し、次いで洗浄してそれを乾燥する；

ここで、好ましくはステップ1)で添加するL-プロリンと1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)- β -L-イドピラノースのモル比は、2:1以下、好ましくは2:1~0.1:1、より好ましくは1.5:1~0.5:1、そして最も好ましくは1.5:1~1:1である；

を含む、請求項2に記載の式(1)の複合体の結晶形Aの製造方法。

【請求項 6】

ステップ1)における溶媒がメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、n-ヘキサン；またはメタノール/水

50

、エタノール/水、イソプロパノール/水、またはエタノール/n-ヘキサンであり；最も好ましくは、単一溶媒はエタノールで混合溶媒はエタノール/水である、請求項5に記載の製造方法。

【請求項7】

製造方法が乾燥から得られた結晶生成物の更なる再結晶のステップをも含み、再結晶溶媒が有機溶媒および有機溶媒と水の混合溶媒から選択され；該有機溶媒は6以下の炭素原子を有するアルコール類、ケトン類、エステル類、エーテル類、炭化水素類およびニトリル類のいずれか1以上から選択され；好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、n-ヘキサン；またはメタノール/水、エタノール/水、イソプロパノール/水、またはエタノール/n-ヘキサンが好ましく；最も好ましくは、単一溶媒はエタノールであり、混合溶媒はエタノール/水である、請求項5に記載の製造方法。

10

【請求項8】

請求項1に記載の式(1)の複合体またはその一水和物、または請求項2に記載の式(1)の複合体の結晶形Aおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項9】

ナトリウム・グルコース共輸送体2に関連する疾患、好ましくは糖尿病の治療のための薬物の製造における、請求項1に記載の式(1)の複合体またはその一水和物、または請求項2に記載の式(1)の複合体の結晶形A、または請求項8に記載の医薬組成物の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースL-プロリン複合体、およびそれらの一水和物および結晶形Aに関する。

【背景技術】

【0002】

社会経済の発展と物質的生活水準の改善で、世界的規模で糖尿病の数が急速に増加している。糖尿病は通常I型とII型などの2つのタイプに分類され、糖尿病の90%以上がII型である。糖尿病薬の多くのタイプは既に市販で入手できるが、これまでのところII型糖尿病の患者の血糖値を単独で標的範囲内に長時間保つことができる薬はない。近年、糖尿病の原因の徹底的な研究により、II型糖尿病の治療に対するますます多くのアプローチが提供されている。ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬(SGLT-2)の発見は糖尿病の治療に対するもう一つの新しいアイデアを提供している。SGLT-2阻害薬の作用メカニズムはSGLT-2の活性を選択的に阻害し、それにより血糖を減少させることである。一方ではグルコースの絶対再吸収のため、そして他方ではそれが腎臓においてのみ発現するため、SGLT-2は標的スポットとして選択される。現在の研究では、SGLT-2の作用メカニズムは細胞の機能障害やインスリン抵抗性の程度に依存せず、そしてその効果は細胞の機能不全や重篤なインスリン抵抗性で減少しないことも見出されている。それ故、現在のII型糖尿病の治療におけるSGLT-2阻害薬の使用は有望な将来を有すると確信できる。

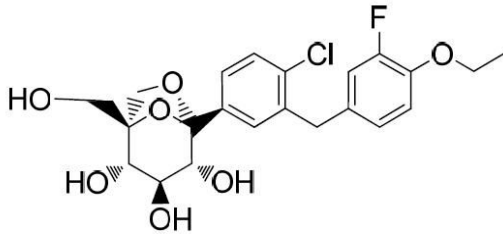
30

40

【0003】

特許文献1は次の式を有するSGLT-2阻害薬を開示し、その化学名は1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースである。

【化1】



【0004】

しかしながら、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースを薬剂的に活性な成分として直接使用することは低い融点(83℃)と吸湿性に起因するその乏しい開発形態のために実現困難である。それ故、該化合物の安定な形態を開発することは非常に重要な意義を有する。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】WO2012019496

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0006】

薬剂的に活性な成分の結晶構造は薬物の化学的安定性にしばしば影響する。異なる結晶化条件と保存条件は化合物の結晶構造に変化をもたらし、時には結晶形の他の形態の生成を伴うことがある。一般に、アモルファスの薬物製品は規則的な結晶構造を持たず、しばしば乏しい製品安定性、小さな粒子径、ろ過困難、凝集し易さ、貧弱な流動性などの他の欠点を有する。従って、上記製品の種々の特性を改善する必要がある。高純度と良い化学的安定性を持った新しい結晶形を探索することが必要である。

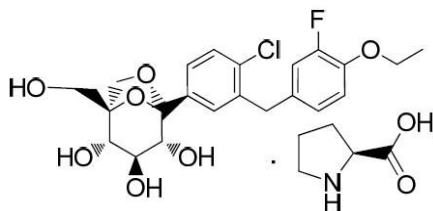
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、式(1)で表される1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースのL-プロリン複合体を提供する。

30

【化2】



(I)

40

【0008】

式(1)の複合体は、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースのL-プロリンとの共結晶化により製造できる。本発明は、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースのL-プロリンとの共結晶化のステップを含み、共結晶化のために添加されるL-プロリンの1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースに対するモル比が2:1以下、好ましくは2:1~0.1:1、より好ましくは1.5:1~0.5:1、そして最も好ましくは1.5:1~1:1または1.2~0.8:1である、式(1)の複合体の製造方法を提供す

50

る。

【0009】

1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースに比べ、式(1)の複合体は高い融点と改善された安定性を有する。

【0010】

他の態様において、本発明は式(1)の複合体の一水和物とその結晶形Aを提供する。

【0011】

種々の結晶化条件で得られた式(1)の複合体の一連の結晶生成物をX線回折および示差走査熱量測定に付した。結晶形Aと呼ばれる式(1)の複合体の安定な結晶形が通常の結晶化条件で得られることが分かった。本願による結晶形AのDSCスペクトルは約109.51に融解吸熱ピークを示す。Cu-K α 放射を用いて得られ、回折角 2θ と面間間隔(d値)で表した結晶形AのX線粉末回折スペクトルを図1に示すが、5.50(16.07), 7.82(11.30), 8.64(10.22), 10.33(8.55), 12.18(7.26), 12.49(7.08), 14.47(6.11), 15.51(5.71), 15.89(5.57), 17.28(5.13), 18.89(4.70), 19.39(4.58), 20.40(4.35), 22.85(3.89), 23.89(3.72), 25.93(3.43), 27.66(3.22), 28.97(3.08)および31.16(2.87)に特徴的ピークがある。

10

【0012】

本発明は、さらに以下のステップ：

(1) 1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースとL-プロリンを溶媒に溶解し、次いで反応溶液を冷却して結晶を沈殿させ、該溶媒は有機溶媒および有機溶媒と水の混合溶媒から選択され；該有機溶媒は6以下の炭素原子を有するアルコール類、ケトン類、エステル類、エーテル類、炭化水素類およびニトリル類のいずれか1以上から選択される；

20

(2) 結晶をろ過し、次いで洗浄してそれを乾燥する；

ここで、好ましくはステップ(1)で添加するL-プロリンと1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースのモル比は、2:1以下、好ましくは2:1~0.1:1、より好ましくは1.5:1~0.5:1、最も好ましくは1.5:1~1:1または1.2:1~0.8:1である；

30

を含む、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース L-プロリンの一水和物の結晶形Aの製造方法を提供する。

【0013】

本発明の好ましい実施態様において、有機溶媒は3以下の炭素原子を有するアルコール類、ケトン類、およびエステル類のいずれか1つ；または上記溶媒の1以上と3以下の炭素原子を有するハロゲン化炭化水素の混合溶媒から選択される。さらに好ましくは、有機溶媒はメタノール、エタノール、イソプロパノール；またはメタノール/水、エタノール/水、イソプロパノール/水またはエタノール/n-ヘキサンから選択される。

40

【0014】

さらに、最も好ましくは、単一溶媒はエタノールである。

【0015】

本発明の一つの実施態様において、好ましくは、混合溶媒はエタノール/水の混合溶媒であり、両者の比は特に限定されない。本発明の好ましい実施態様において、エタノール/水の容積比は19:1である。

【0016】

再結晶方法は特に限定されず、慣用の再結晶方法で行うことができ、例えば、原料物質、即ち、式(1)の複合体を加熱下に有機溶媒に溶解し、次いで溶液をゆっくりと冷却して結晶を沈殿させ、結晶化の完了後、得られた生成物をろ過し、乾燥して望みの結晶を得ることができる。特に、ろ過によって得られた結晶は通常約20~60 μ m、好ましくは室温で

50

減圧下に真空乾燥を行って再結晶溶媒を取り除く。

【0017】

得られた式(1)の複合体の結晶形は示差走査熱量測定(DSC)およびX線回折スペクトルにより測定した。一方、得られた結晶の残留溶媒も測定した。

【0018】

本発明の方法に従って調製した式(1)の複合体の結晶形Aは残留溶媒を含まないかまたは比較的low濃度の残留溶媒のみ含んでおり、これは薬剤製品の残留溶媒の限度に関する国の薬局方の規定に適合している。従って、本発明の結晶は薬剤的に活性な成分として適切に用いることができる。

【0019】

本発明によって調製した式(1)の複合体の結晶形Aの安定性は、高温および高湿度の条件下でアモルファスのサンプルのものより著しく良い。しかも、結晶形Aは粉碎、加圧および加熱の条件下で良い安定性を有し、このことは薬剤製品の製造、輸送および貯蔵要件に適合する。結晶形Aの製造過程は安定で、再現性があり、コントロールでき、工業生産に適している。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】式(1)の複合体の結晶形AのX線粉末回折スペクトルを示す。

【図2】式(1)の複合体の結晶形AのDSCスペクトルを示す。

【図3】式(1)の複合体のアモルファス固体のX線粉末回折スペクトルを示す。

【図4】式(1)の複合体のアモルファス固体のDSCスペクトルを示す。

【図5】1:2の1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース/L-プロリン比率で実施例15で調製した固体のDSCスペクトルを示す。

【図6】1:2の1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース/L-プロリン比率で実施例15で調製した固体の熱重量分析(TGA)スペクトルを示す。

【図7】1:2の1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース/L-プロリン比率で実施例16で調製した固体のDSCスペクトルを示す。

【図8】1:2の1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース/L-プロリン比率で実施例16で調製した固体のTGAスペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

発明の詳細な説明

以下の実施例は、より詳細に本発明を説明するためのものであり、本発明の実施例は本発明の技術的解決を記述することを意図するのみであって、本発明の精神と範囲を限定するとは考えではない。

【0022】

実験で用いた試験装置

1. DSCスペクトル

装置タイプ: Mettler Toledo DSC 1 Stare[®] System

パージガス: 窒素

加熱速度: 10.0 /分

温度範囲: 40-200

2. X線回折スペクトル

装置タイプ: Bruker D8 Focus X-ray powder diffractometer

光線: 単色Cu-Kα光線 (λ=1.5406 Å)

スキャンモード: 1/2°、スキャン範囲: 2-40°

10

20

30

40

50

電圧：40KV 電流：40mA

【実施例 1】

【0023】

1.0 g (2.2 mmol) の1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース (WO2012019496に開示された方法に従って調製されたもの) を攪拌しながら7.20 gのエタノールに溶解した。室温で0.2786 gのL-プロリン (2.42 mmol、1.1 eq) をこの溶液に添加した。この混合物を攪拌し、反応溶液が透明になるまで10分間加熱して還流した。そして、熱いうちにそれを濾過した。濾液を攪拌しながら室温まで冷却した。大量の白色固体が沈殿した。この混合物を終夜放置した後、濾過して乾燥し、式(1)の複合体の白色固体 (1.14 g、収率：88%) を得た。図1に示された本結晶サンプルのX線回折スペクトルにおいて、15.41 (16.33)、7.69 (11.49)、10.22 (8.65)、12.04 (7.35)、12.46 (7.10)、14.42 (6.14)、17.30 (5.12)、18.79 (4.72)、19.38 (4.58)、20.24 (4.38)、22.73 (3.91)、24.58 (3.62)、27.55 (3.24)、28.82 (3.10)および31.03 (2.88)に特有のピークがある。図2に示された本結晶サンプルのDSCスペクトルにより、111.20 に融解吸熱ピークが認められる。本結晶形を結晶形Aと定義した。

10

【実施例 2】

【0024】

1.0 g (2.2 mmol) の1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース (WO2012019496に開示された方法に従って調製されたもの) を攪拌しながら8 mlのメタノール/水 (V:V=1:1) に溶解した。室温で0.38 gのL-プロリン (3.3 mmol、1.5 eq) をこの溶液に添加した。この混合物を攪拌し、反応溶液が透明になるまで10分間加熱して還流した。そして、熱いうちにそれを濾過した。濾液を攪拌しながら室温まで冷却した。大量の白色固体が沈殿した。この混合物を終夜放置した後、濾過して乾燥し、式(1)の複合体の白色固体 (1.08 g、収率：83.1%) を得た。そのX線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、当該生成物は結晶形Aであると判断された。

20

【実施例 3】

【0025】

1.0 g (2.2 mmol) の1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース (WO2012019496に開示された方法に従って調製されたもの) を攪拌しながら10 mlのイソプロパノール/水 (V:V=1:1) に溶解した。室温で0.25 gのL-プロリン (2.2 mmol、1.0 eq) をこの溶液に添加した。この混合物を攪拌し、反応溶液が透明になるまで10分間加熱して還流した。そして、熱いうちにそれを濾過した。濾液を攪拌しながら室温まで冷却した。大量の白色固体が沈殿した。この混合物を終夜放置した後、濾過して乾燥し、式(1)の複合体の白色固体 (1.10 g、収率：84.6%) を得た。本結晶サンプルのX線回折スペクトルは図1に示した。X線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、当該生成物は結晶形Aであると判断された。

30

【実施例 4】

【0026】

250 mlの1口フラスコの中に1.0 g (1.7 mmol) の式(1)の複合体 (実施例1に従って調製されたもの) を入れ、加熱しながら160 mlの水に溶解した。この溶液を10分間還流した後、冷却し、放置して沈殿させた。生成した沈殿物を濾過により集め、乾燥し、灰色がかった白色の固体 (336 mg、収率：33.6%) を得た。図3に示されたこの固体サンプルのX線回折スペクトルにおいて、結晶の特有のピークは認められなかった。図4に示されたこの固体サンプルのDSCスペクトルにより、200 以下では融解吸収ピークは認められなかった。そのため、本生成物はアモルファス固体であると判断された。

40

【実施例 5】

【0027】

50

25 mlの1口フラスコの中に1.0 g (1.7 mmol) の式(1)の複合体(実施例1に従って調製されたもの)を入れ、加熱しながら2 mlのエタノールに溶解した。この溶液を10分間還流した後、冷却し、放置して沈殿させた。生成した沈殿物を濾過により集め、乾燥し、白色固体(728 mg、収率:72.8%)を得た。そのX線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、本生成物は結晶形Aであると判断された。

【実施例6】

【0028】

25 mlの1口フラスコの中に1.0 g (1.7 mmol) の式(1)の複合体(実施例1に従って調製されたもの)を入れ、加熱しながら2 mlのメタノールに溶解した。この溶液を10分間還流した後、冷却し、放置して沈殿させた。生成した沈殿物を濾過により集め、乾燥し、白色固体(643 mg、収率:64.3%)を得た。そのX線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、本生成物は結晶形Aであると判断された。

10

【実施例7】

【0029】

25 mlの1口フラスコの中に1.0 g (1.7 mmol) の式(1)の複合体(実施例1に従って調製されたもの)を入れ、加熱しながら2 mlの50%メタノールに溶解した。この溶液を10分間還流した後、冷却し、放置して沈殿させた。生成した沈殿物を濾過により集め、乾燥し、白色固体(602 mg、収率:60.2%)を得た。そのX線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、本生成物は結晶形Aであると判断された。

20

【実施例8】

【0030】

25 mlの1口フラスコの中に1.0 g (1.7 mmol) の式(1)の複合体(実施例1に従って調製されたもの)を入れ、加熱しながら2 mlのイソプロパノールに溶解した。この溶液を10分間還流した後、冷却し、放置して沈殿させた。生成した沈殿物を濾過により集め、乾燥し、白色固体(740 mg、収率:74.0%)を得た。そのX線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、本生成物は結晶形Aであると判断された。

【実施例9】

【0031】

25 mlの1口フラスコの中に1.0 g (1.7 mmol) の式(1)の複合体(実施例1に従って調製されたもの)を入れ、加熱しながら2 mlの50%エタノールに溶解した。この溶液を10分間還流した後、冷却し、放置して沈殿させた。生成した沈殿物を濾過により集め、乾燥し、白色固体(595 mg、収率:59.5%)を得た。そのX線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、本生成物は結晶形Aであると判断された。

30

【実施例10】

【0032】

25 mlの1口フラスコの中に1.0 g (1.7 mmol) の式(1)の複合体(実施例1に従って調製されたもの)を入れ、加熱しながら2 mlの95%エタノールに溶解した。この溶液を10分間還流した後、冷却し、放置して沈殿させた。生成した沈殿物を濾過により集め、乾燥し、白色固体(813 mg、収率:81.3%)を得た。そのX線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、本生成物は結晶形Aであると判断された。

40

【実施例11】

【0033】

25 mlの1口フラスコの中に1.0 g (1.7 mmol) の式(1)の複合体(実施例1に従って調製されたもの)を入れ、加熱しながら3 mlのエタノール/n-ヘキサン(V:V=3:1)に溶解した。この溶液を10分間還流した後、冷却し、放置して沈殿させた。生成した沈殿物を濾過により集め、乾燥し、白色固体(804 mg、収率:80.4%)を得た。そのX線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、本生成物は結晶形Aであると判断された。

。

【実施例12】

【0034】

50

250 mlの1口フラスコの中に1.0 g (1.7 mmol) の式(1)の複合体(実施例1に従って調製されたもの)を入れ、加熱しながら94 mlの10%エタノールに溶解した。この溶液を10分間還流した後、冷却し、放置して沈殿させた。生成した沈殿物を濾過により集め、乾燥し、白色固体(338 mg、収率:33.8%)を得た。そのX線回折スペクトルおよびDSCスペクトルを解析・比較した結果、本生成物は結晶形Aであると判断された。

【実施例13】

【0035】

実施例1で調製された結晶形Aおよび実施例4で調製されたアモルファスのサンプルを空气中に平らに広げ、日照(4500 Lux)、高熱(40、60)および高湿度(RH 75%、RH 90%)の条件における安定性を調べた。5日後および10日後に採取したサンプルの純度をHPLC法により測定した結果を表1に示した。

表1 式(1)の複合体の結晶形Aおよびアモルファスサンプルの安定性比較

バッチ番号	時間(日)	照射	40°C	60°C	RH 75%	RH 90%
A型結晶 S1052110422	0	99.76%	99.76%	99.76%	99.76%	99.76%
	5	99.76%	99.76%	99.74%	99.75%	99.76%
	10	99.76%	99.75%	99.74%	99.74%	99.75%
非結晶 20140411	0	99.68%	99.68%	99.68%	99.68%	99.68%
	5	99.60%	99.65%	99.67%	99.66%	99.66%
	10	99.55%	99.62%	99.56%	99.65%	99.64%

結晶形Aのサンプルおよびアモルファスのサンプルを空气中に平らに広げ、日照、高温および高湿度の条件における安定性を調べた結果、2種のサンプルとも、高湿度による影響はほとんどなかったが、日照および高温の条件下では結晶形Aの安定性はアモルファスのサンプルより著しく優れた。

【実施例14】

【0036】

実施例1の方法に従って調製された式(1)の複合体の結晶形Aを粉碎し、加熱し、加圧した。以下の表2に示された詳細な実験データから分かるように、本結晶形は安定であった。

表2 式(1)の複合体の結晶形Aの安定性試験

バッチ番号	処理方法	実験操作	結晶型	DSCピーク
実験 14.1 20140415G	10分間粉碎処理	窒素雰囲気下で式(I)の複合体のA型結晶(1.0 g)を乳鉢の中で10分間粉碎した。	A型結晶	DSCピーク 110.46°C
実験 14.2 20140415H	60°Cで3h加熱処理	式(I)の複合体のA型結晶(1.0 g)を平らに広げ、60°Cで3時間加熱した。	A型結晶	DSCピーク 110.64°C
実験 14.3 20140415P	錠剤化処理	式(I)の複合体のA型結晶をスライス状に圧縮した。	A型結晶	DSCピーク 110.29°C

【実施例15】

【0037】

CN104031098Aの実施例15に開示された同じ方法に従い、0.23 g (2 mmol) のL-プロリンを1.2 mlの90%エタノール/水に溶解した。この溶液を弱く沸騰までに加熱した後、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース(0.5 mmol)のエタノール溶液(4 ml)を添加した。総容積の10%量のアセトンをつくり添加し、得られた溶液を-20°Cまで2時間冷却し、この間固体が生成された。この混合物を室温で2日間放置した。容器を遠心させ、

上澄みを除去した。残留した固体をn-ヘキサンで洗浄後、真空下で乾燥し、白色固体を得た。HPLCを用いた分析の結果、本白色結晶の固体における1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースとL-プロリンのモル比は約0.46であることが示された。生成した固体のDSCスペクトルおよびTGAスペクトルをそれぞれ図5および図6に示した。生成した固体はDSCスペクトルにおいて、60.78、69.79および105.90に3つの吸熱ピークを有したことから、本物質は不安定であり、低温でも分解が起きたため、プロリンが共結晶から離脱したことが示唆された。TGAスペクトルにより当該固体におけるプロリンの減量値は30.58%であった。(その理論値は、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースとL-プロリンのモル比が1:2の場合、33.4%である。) HPLC、DSCおよびTGAを用いた分析の結果に示されたように、得られた本固体の生成物における1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースとL-プロリンのモル比は1:2であり、また、得られた本生成物の安定性は良くなかった。

10

【実施例16】**【0038】**

CN104031098Aの実施例15に開示された同じ方法に従い、0.23 g (2 mmol) のL-プロリンを1.2 mlの90%エタノール/水に溶解した。この溶液を弱く沸騰までに加熱した後、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノース (0.5 mmol) のエタノール溶液 (4 ml) を添加した。総容積の5%量のアセトンをゆっくり添加し、得られた溶液を-20℃まで3時間冷却し、この間固体が生成された。この混合物を室温で1.5日間放置した。容器を遠心させ、上澄みを除去した。残留した固体をn-ヘキサンで洗浄後、真空下で乾燥し、白色固体を得た。HPLCを用いた分析の結果、本白色結晶の固体における1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースとL-プロリンのモル比は約0.54であることが示された。生成した固体のDSCスペクトルおよびTGAスペクトルをそれぞれ図7および図8に示した。生成した固体はDSCスペクトルにおいて、59.55、72.24および105.49に3つの吸熱ピークを有したことから、本物質は不安定であり、低温でも分解が起きたため、プロリンが共結晶から離脱したことが示唆された。TGAスペクトルにより当該固体におけるプロリンの減量値は32.82%であった。(その理論値は、1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースとL-プロリンのモル比が1:2の場合、33.4%である。) HPLC、DSCおよびTGAを用いた分析の結果に示されたように、得られた本固体の生成物における1,6-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-5-C-(ヒドロキシメチル)-L-イドピラノースとL-プロリンのモル比は1:2であり、また、得られた本生成物の安定性は良くなかった。

20

30

【 図 1 】



【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2015/089128
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07H 9/04 (2006.01) i; C07H 1/00 (2006.01) i; C07D 493/08 (2006.01) i; C07D 207/16 (2006.01) i; A61K 31/7048 (2006.01) i; A61K 47/12 (2006.01) i; A61K 47/26 (2006.01) i; A61P 3/10 (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) C07H 9/-; C07H 1/-; C07D 493/-; C07D 207/-; A61K 31/-; A61K 47/-; A61P 3/-		
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) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, CA, Registry (STN), Caplus (STN); jiangsu hengrui medicine co., ltd, sun piaoyang, wu guaili, guo changshan, lu yun, wu yuxia, shen lingjia, chlorine, fluorin, octane, crystal, compound, hydrate, solvent, translocator, idose, pyranose, chloro, fluoro, ethoxy, phenyl, methyl, hydroxymethyl, dioxo, bicycle, crystal, proline, complex, diabete, CAS RN: 1628281-24-2, 1627515-00-7, 1623804-44-3, 1358579-22-2		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104017031 A (LI Youxiang) 3 September 2014 (03.09.2014) description, preparation embodiments 14-17, 21 and 22, and claims 1-10	1-9
X	CN 104031098 A (LI Youxiang) 10 September 2014 (10.09.2014) description, preparation embodiments 14-17, 21 and 22, and claims 1-10	1-9
Y	CN 102149717 A (PFIZER) 10 August 2011 (10.08.2011) description, embodiment 17, and claims 1-20	1-9
Y	CN 102372722 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.; SHANGHAI HENGRUI MEDICAL CO., LTD.) 14 March 2012 (14.03.2012) description, embodiment 4, and claims 1-16	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	“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
“E”	earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“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
“O”	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family
“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 17 November 2015		Date of mailing of the international search report 26 November 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451		Authorized officer YANG, Jie Telephone No. (86-10) 82246721

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/089128

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104017031 A	3 September 2014	None	
CN 104031098 A	10 September 2014	None	
CN 102149717 A	10 August 2011	CA 2733795 A1	4 March 2010
		UY 32073 A	26 March 2010
		AU 2009286380 A8	17 March 2011
		TW 201014863 A	16 April 2010
		DK 2334687 T3	16 April 2012
		KR 20130116078 A	22 October 2013
		AP 2728 A	31 August 2013
		TW 1387598 B	1 March 2013
		ES 2380408 T9	22 February 2013
		EC SP11010854 A	31 March 2011
		AU 2009286380 B2	15 September 2011
		GE P20135803 B	10 April 2013
		CN 103497199 B	29 April 2015
		SI 2334687 T1	30 March 2012
		MX 2011002166 A	7 April 2011
		CN 103497199 A	8 January 2014
		HK 1156616 A1	10 October 2014
		PA 8840801 A1	21 April 2010
		EA 201100266 A1	31 October 2011
		MA 32590 B1	1 August 2011
		EP 2334687 A1	22 June 2011
		NZ 591027 A	30 November 2012
		EA 018492 B1	30 August 2013
		KR 101338540 B1	6 December 2013
		AU 2009286380 A1	4 March 2010
		HN 2009001652 A	13 February 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/089128

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		IL 211226 A	26 February 2015
		US 2010056618 A1	4 March 2010
		PE 02882011 A1	26 May 2011
		IL 211226 D0	28 April 2011
		JP 2012500842 A	12 January 2012
		DO P2011000058 A	15 March 2011
		EP 2334687 B9	8 August 2012
		HRP 20120104 T1	29 February 2012
		ES 2380408 T3	11 May 2012
		CO 6341636 A2	21 November 2011
		CR 20110077 A	9 March 2011
		WO 2010023594 A1	4 March 2010
		AR 073138 A1	13 October 2010
		RS 52236 B	31 October 2012
		SV 2011003842 A	23 March 2011
		AP 201105616 D0	30 April 2011
		CA 2733795 C	31 December 2013
		CN 102149717 B	14 May 2014
		PT 2334687 E	13 April 2012
		AT 540040 T	15 January 2012
		KR 20110045093 A	3 May 2011
		DK 2334687 T5	10 September 2012
		JP 4825322 B1	30 November 2011
CN 102372722 A	14 March 2012	WO 2012019496 A1	16 February 2012
		EP 2604612 A1	19 June 2013
		US 2013130997 A1	23 May 2013
		HK 1167395 A1	29 August 2014
		RU 2013107748 A	20 September 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/CN2015/089128

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		KR 20130095741 A	28 August 2013
		US 8609622 B2	17 December 2013
		CA 2807034 A1	16 February 2012
		MX 2013001098 A	5 June 2013
		EP 2604612 A4	24 July 2013
		CN 102482290 A	30 May 2012
		JP 2013533291 A	22 August 2013
		CN 102482290 B	15 January 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/089128

A. 主题的分类		
C07H 9/04(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; C07D 493/08(2006.01)i; C07D 207/16(2006.01)i; A61K 31/7048(2006.01)i; A61K 47/12(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61P 3/10(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)		
C07H 9/-; C07H 1/-; C07D 493/-; C07D 207/-; A61K 31/-; A61K 47/-; A61P 3/-		
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))		
CNPAT, CNKI, WPI, EPDOC, CA, Registry(STN), Caplus(STN): 江苏恒瑞医药股份有限公司, 孙飘扬, 武乖利, 郭昌山, 卢韵, 吴玉霞, 沈灵佳, 艾杜吡喃糖, 脯氨酸, 氯, 氟, 乙氧基, 苯基, 羟甲基, 二氧杂环, 辛烷, 结晶, 晶体, 晶型, 复合物, 水合物, 溶剂合物, 糖尿病, 转运蛋白, idose, pyranose, chloro, fluoro, ethoxy, phenyl, methyl, hydroxymethyl, dioxo, bicyclo, crystal, proline, complex, diabete, CAS RN: 1628281-24-2, 1627515-00-7, 1623804-44-3, 1358579-22-2		
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
X	CN 104017031 A (李友香) 2014年 9月 3日 (2014 - 09 - 03) 说明书制备例14-17、21-22, 权利要求1-10	1-9
X	CN 104031098 A (李友香) 2014年 9月 10日 (2014 - 09 - 10) 说明书制备例14-17、21-22, 权利要求1-10	1-9
Y	CN 102149717 A (辉瑞大药厂) 2011年 8月 10日 (2011 - 08 - 10) 说明书实施例17, 权利要求1-20	1-9
Y	CN 102372722 A (江苏恒瑞医药股份有限公司、上海恒瑞医药有限公司) 2012年 3月 14日 (2012 - 03 - 14) 说明书实施例4, 权利要求1-16	1-9
<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。		
* 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	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了解发明之理论或原理的在后文件	
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期	
2015年 11月 17日	2015年 11月 26日	
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员	
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国	杨杰	
传真号 (86-10) 62019451	电话号码 (86-10) 82246721	

表 PCT/ISA/210 (第2页) (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/CN2015/089128

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	104017031	A	2014年 9月 3日	无			
CN	104031098	A	2014年 9月 10日	无			
CN	102149717	A	2011年 8月 10日	CA	2733795	A1	2010年 3月 4日
				UY	32073	A	2010年 3月 26日
				AU	2009286380	A8	2011年 3月 17日
				TW	201014863	A	2010年 4月 16日
				DK	2334687	T3	2012年 4月 16日
				KR	20130116078	A	2013年 10月 22日
				AP	2728	A	2013年 8月 31日
				TW	1387598	B	2013年 3月 1日
				ES	2380408	T9	2013年 2月 22日
				EC	SP11010854	A	2011年 3月 31日
				AU	2009286380	B2	2011年 9月 15日
				GE	P20135803	B	2013年 4月 10日
				CN	103497199	B	2015年 4月 29日
				SI	2334687	T1	2012年 3月 30日
				MX	2011002166	A	2011年 4月 7日
				CN	103497199	A	2014年 1月 8日
				HK	1156616	A1	2014年 10月 10日
				PA	8840801	A1	2010年 4月 21日
				EA	201100266	A1	2011年 10月 31日
				MA	32590	B1	2011年 8月 1日
				EP	2334687	A1	2011年 6月 22日
				NZ	591027	A	2012年 11月 30日
				EA	018492	B1	2013年 8月 30日
				KR	101338540	B1	2013年 12月 6日
				AU	2009286380	A1	2010年 3月 4日
				HN	2009001652	A	2012年 2月 13日
				IL	211226	A	2015年 2月 26日
				US	2010056618	A1	2010年 3月 4日
				PE	02882011	A1	2011年 5月 26日
				IL	211226	DO	2011年 4月 28日
				JP	2012500842	A	2012年 1月 12日
				DO	P2011000058	A	2011年 3月 15日
				EP	2334687	B9	2012年 8月 8日
				HR	P20120104	T1	2012年 2月 29日
				ES	2380408	T3	2012年 5月 11日
				CO	6341636	A2	2011年 11月 21日
				CR	20110077	A	2011年 3月 9日
				WO	2010023594	A1	2010年 3月 4日
				AR	073138	A1	2010年 10月 13日
				RS	52236	B	2012年 10月 31日
				SV	2011003842	A	2011年 3月 23日
				AP	201105616	DO	2011年 4月 30日
				CA	2733795	C	2013年 12月 31日
				CN	102149717	B	2014年 5月 14日
				PT	2334687	E	2012年 4月 13日
				AT	540040	T	2012年 1月 15日
				KR	20110045093	A	2011年 5月 3日
				DK	2334687	T5	2012年 9月 10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/CN2015/089128

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	102372722	A	2012年 3月 14日	JP	4825322	B1	2011年 11月 30日
				WO	2012019496	A1	2012年 2月 16日
				EP	2604612	A1	2013年 6月 19日
				US	2013130997	A1	2013年 5月 23日
				HK	1167395	A1	2014年 8月 29日
				RU	2013107748	A	2014年 9月 20日
				KR	20130095741	A	2013年 8月 28日
				US	8609622	B2	2013年 12月 17日
				CA	2807034	A1	2012年 2月 16日
				MX	2013001098	A	2013年 6月 5日
				EP	2604612	A4	2013年 7月 24日
				CN	102482290	A	2012年 5月 30日
				JP	2013533291	A	2013年 8月 22日
				CN	102482290	B	2014年 1月 15日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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

(72) 発明者 スン、ピアオヤン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジカル
・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

(72) 発明者 ウ、グアイリ

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジカル
・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

(72) 発明者 グオ、チャンシャン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジカル
・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

(72) 発明者 ルウ、ユン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジカル
・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

(72) 発明者 ウ、ユシア

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジカル
・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

(72) 発明者 シェン、リンジア

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジカル
・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

F ターム(参考) 4C057 AA14 AA15 BB02 FF02

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC07 EA01 GA15 GA16 MA01 MA04

NA03 NA10 NA14 ZC35

【要約の続き】

【選択図】なし