(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
2011 年 5 月 5 日 (05.05.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/050742 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 233/18 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2010/078228

(22) 国际申请日: 2010 年 10 月 29 日 (29.10.2010)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200910191253.0 2009 年 10 月 29 日 (29.10.2009) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **重庆医药工业研究院有限责任公司 (CHONGQING PHARMACEUTICAL RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **林蒙 (LIN, Meng)** [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **罗君来 (LUO, Junlai)** [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **罗斌 (LUO, Bin)** [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **蒋勇 (JIANG, Yong)** [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **罗杰 (LUO, Jie)** [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **叶文润 (YE, Wenrun)** [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。

(74) 代理人: **北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW)**; 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, 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: NEW CRYSTALLINE FORMS OF AGOMELATINE AND PREPARATION METHODS THEREOF

(54) 发明名称 : 阿戈美拉汀的新晶型及其制备方法

(57) Abstract: Three new crystalline forms of Agomelatine, their preparation methods and the pharmaceutical compositions containing them and their preparation use of drug used for curing the diseases of central nervous system are provided. These three new crystalline forms of Agomelatine have the advantage of high stability and easy preparation and are suitable for the production of pharmaceutical preparation.

(57) 摘要:

本发明提供了阿戈美拉汀的三种新晶型及其制备方法和含有这三种新晶型的药物组合物，以及这三种新晶型在用于制造治疗中枢神经系统疾病药物中的应用。这三种新晶型稳定，易于制备和有利于制剂的制造。

WO 2011/050742 A1

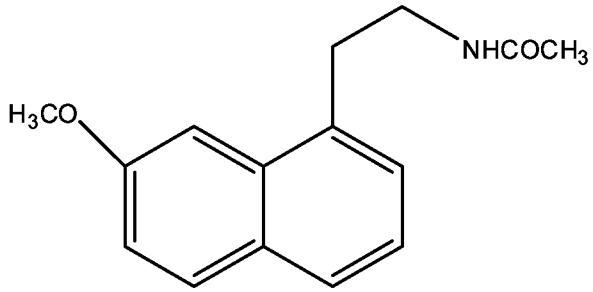
阿戈美拉汀的新晶型及其制备方法

技术领域

本发明涉及有机化学领域和医药领域，具体涉及阿戈美拉汀的三种新晶型及其制备方法，含有这三种新晶型的药物组合物，以及这三种新晶型在用于制造适用于多种适应症药物中的应用。

背景技术

阿戈美拉汀(Agomelatine)，化学名为化学名：N-[2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙基]乙酰胺，结构如式 I 所示，可按 EP0447285 中公开的方法制备得到。



I

阿戈美拉汀是褪黑色素 1，2（MT1，MT2）受体激动剂，同时也是 5 羟色胺 2c（5HT2C）受体拮抗剂，可直接与神经突触后膜的 5HT2C 受体结合，从而发挥其抗抑郁疗效，且不增加突触间的 5HT 浓度，因而没有 5 羟色胺再摄取抑制剂类药物和 5 羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂类药物的常见副作用。该药的另一独特作用靶点在 MT 受体，通过对 MT1 和 MT2 受体的激动作用，对以下病症如紧张、疲劳、睡眠紊乱和焦虑、严重抑郁症、季节性情感障碍、心血管疾病、消化系统疾病、由时差导致的失眠和疲劳、精神分裂症、恐慌发作、忧郁症、食欲紊乱、肥胖症、失眠、疼痛、精神紊乱、癫痫、糖尿病、帕金森病、老年性痴呆、与正常或病理性老化有关的各种紊乱、偏头痛、记忆丧失、阿尔茨海默病以及脑循环紊乱有改善或治疗作用。在另一活性领域还可用于治疗性功能障碍，具有排卵抑制和免疫调节的性质，并且还可以用于治疗癌症。

阿戈美拉汀属水难溶性化合物，在制剂中一般以固体形式使用，因此对其晶型的研究具有十分重要的意义。阿戈美拉汀具有多晶现象，如专利 US7498465 公开的晶型 II，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 2θ 值为 6.30°、9.26°、10.50°、12.65°、13.29°、15.34°、

15.81°、17.15°、18.03°、18.60°、19.01°、20.09°、20.44°、20.97、21.18°处有特征吸收峰；US7498466 公开了 II 型晶其在 X-射线粉末衍射图谱 2θ 值为 9.26、10.50、15.34、17.15 处有吸收峰，专利 CN1907957 公开的晶型Ⅲ，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中在 2θ 值为 10.52°、12.92°、16.15°、19.20°、23.33°、25.07° 等处具有特征吸峰；专利 CN1907957 公开的晶型Ⅳ，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中在 2θ 值为 5.04°、10.16°、17.41°、18.03°、18.81°、24.27° 等处具有特征吸峰；专利 CN1907958 公开的晶型Ⅴ，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中在 2θ 值为 9.84°、17.95°、18.88°、20.99° 、23.07°、24.28° 等处具有特征吸峰；专利 US20090069434 公开的晶型Ⅵ，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中在 2θ 值 5.73°、10.22°、20.10°、23.69°、29.48° 处有特征吸峰。本发明人对阿戈美拉汀晶型的研究过程中，惊喜的制备出了阿戈美拉汀的三种新晶型，它具有明显的区别于现有晶型的 X-射线粉末衍射图谱特征，而且制备方法简单，化学稳定性优良，适于用于多种制剂。

发明内容

本发明的目的在于提供阿戈美拉汀的三种新晶型，分别定义为阿戈美拉汀的晶型 A、晶型 B 和晶型 C。这些晶型稳定、适合用于多种制剂、且制备工艺简便、工业实用性强。

本发明的阿戈美拉汀晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱的特征为：在 2θ 值约为 12.0°、17.6°、18.4°、18.7°、19.7°、19.9°、20.6°、21.9°、22.7°、23.1°、27.2°、25.5°的位置对应有特征衍射峰。

本发明的阿戈美拉汀晶型 A 具有基本上如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

本发明的阿戈美拉汀晶型 B，其 X-射线粉末衍射图谱的特征为：在 2θ 值约为 6.5°、9.4°、12.7°、13.4°、17.2°、18.7°、19.1°、20.1°、22.2°、24.3°、25.5°、26.0°的位置对应有特征衍射峰。

本发明的阿戈美拉汀晶型 B 具有基本上如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

本发明的阿戈美拉汀晶型 C，其 X-射线粉末衍射图谱的特征为：在 2θ 值约为 9.3°、10.6°、11.3°、12.7°、15.3°、15.8、17.1°、18.6°、19.0°、20.0°、20.4°、22.1°、23.5°、23.8°、24.1°、25.2°、25.9°的位置对应有特征衍射峰。

本发明的阿戈美拉汀晶型 C 具有基本上如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

本发明提供的阿戈美拉汀晶型 A、晶型 B 和晶型 C，其含量(质量含量)一般大于 70%，优选大于 80%，最优选大于 90%。

本发明的阿戈美拉汀的晶型，其 X-射线粉末衍射分析测试是在环境温度及环境湿度下，经日本岛津 XRD-6000 型 X-射线衍射仪的 CuKα 源(α = 1.5406Å)测定完成的。“环境温度”一般是 0~40℃；“环境湿度”一般是 30%~80%的相对湿度。

本发明提供的阿戈美拉汀晶型 A、B 和 C 的 X-射线粉末衍射图谱列于附图中。“晶型具有 X-射线粉末衍射图谱”是指所述晶型基本上具有如所述 X-射线粉末衍射图谱显示的整体形貌；本领域技术人员可以理解的是在测试过程中，由于受到多种因素(如测试样品的粒度、测试时样品的处理方法、仪器、测试参数、测试操作等)的影响，同一种晶型所测得的 X-射线粉末衍射图谱的出峰位置或峰强度会有一定的差异。因此，本文中 X-射线粉末衍射图谱中衍射峰 2θ 值要考虑±0.2°的实验误差。

本文中所说的“反溶性溶剂”或“反溶性烃类溶剂”是指阿戈美拉汀难溶于其中或在其中溶解性较差的溶剂。

本发明提供了阿戈美拉汀上述三种晶型的制备方法。

本发明提供了一种阿戈美拉汀晶型 A 的制备方法，该方法包括将阿戈美拉汀溶解于液态含水的有机溶剂中，然后在 10℃以下析晶，其中有机溶剂对阿戈美拉汀具有较好的溶解性，并且与水的体积比大于或等于 1:5。该方法具体包括以下步骤:

1)、将阿戈美拉汀溶于液态含水的有机溶剂中，得到阿戈美拉汀溶液，其中有机溶剂与水的体积比大于或等于 1:5;

2)、冷却阿戈美拉汀溶液，至内温 10℃以下析晶;

3)、可选的，将析出的晶体通过过滤或离心进行分离;

4)、可选的，将所分离的晶体进行干燥。

在上述方法中，步骤 1）所述的有机溶剂对阿戈美拉汀具有较好的溶解性，包括醇类、酮类、酯类、腈类、羧酸类、酰胺类、砜类溶剂或它们的混合物，其中所说的醇类优选低级一元醇，包括甲醇、乙醇或异丙醇; 酮类包括丙酮或 2-丁酮; 酯类包括乙酸乙酯、乙酸甲酯; 腈类包括乙腈或丁二腈; 羧酸类优选低级一元羧酸，包括甲酸或乙酸; 酰胺类包括 N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺; 砜类包括二甲亚砜。所述有机溶剂与水的体积比优选大于或等于 1:2，更优选大于或等于 1:1，最优选大于或等于 1: 0.5，但是该体积比最好不大于 200:1。

特别优选的有机溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈或它们的混合溶剂，其中甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈或它们的混合物与水的体积比大于或等于 1:1，优选大于或等于 1:0.5。

步骤 2）析晶可以在静置条件或搅拌条件下进行，析晶温度优选-20~10℃，更优选-10~10℃。步骤 3）所述的干燥，其干燥温度一般为 20~100℃，优选 40~80℃；可以常压干燥，也可以减压干燥，减压时真空度一般是 300~760mmHg，优选 600~760mmHg。

本发明的阿戈美拉汀晶型 A 还可以如下制备：该方法包括将阿戈美拉汀在能使其在环境温度下充分溶解的非烃类液态有机溶剂中溶解，然后将所形成的溶液与反溶性溶剂混合，在 10℃以下析晶，并且当所述非烃类液态有机溶剂是乙酸时，所述反溶性溶剂不包括水。在一个优选的实施方案中，所述反溶性溶剂与所述非烃类液态有机溶剂的体积比小于 20:1。具体而言，该方法包括以下步骤：

1）、将阿戈美拉汀溶于能使其在环境温度下充分溶解的非烃类液态有机溶剂中，得到阿戈美拉汀溶液；

2）、在所述阿戈美拉汀溶液中加入反溶性溶剂，或将所述阿戈美拉汀溶液加入反溶性溶剂中，控制内温在 10℃以下析晶；

3）、可选的，将析出的晶体通过过滤或离心进行分离；

4）、可选的，将所分离的晶体进行干燥。

在上述方法中，步骤 1）所述的能使阿戈美拉汀在环境温度下充分溶解的非烃类液态有机溶剂包括酮类、酯类、醚类、醇类、腈类、卤代烷类、羧酸类、酰胺类、砜类等溶剂，如丙酮、2-丁酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、四氢呋喃、二氧六环、乙醇、甲醇、异丙醇、乙二醇、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、甲酸、乙酸、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物。

步骤 2）中所述的反溶性溶剂如上文所述是指阿戈美拉汀难溶于其中或在其中溶解性较差的溶剂，包括水、乙醚、乙二醇二甲醚、异丙醚、甲基叔丁基醚等或它们的混合物。而且，如果所述非烃类液态有机溶剂为乙酸，则反溶性溶剂不为水。所述反溶性溶剂与所述非烃类液态有机溶剂的体积比优选在小于 20:1 至 0.5:1 之间，更优选在 15:1 至 3:1 之间。所述的析晶可以在静置条件或搅拌条件下进行，析晶温度优选-20~10℃，更优选-10~10℃。

步骤 3）所述的干燥，其干燥温度一般为 20~100℃，优选 40~80℃；可以常压干燥，也可以减压干燥，减压时真空度一般是 300~760mmHg，优选 600~760mmHg。

本文所述的烃类是指只含有碳、氢元素的烃类。

本发明还提供了一种阿戈美拉汀晶型 B 的制备方法，该方法包括将阿戈美拉汀溶解于烃类溶剂中，与反溶性烃类溶剂混合之后，在10℃以上析晶出来。该方法具体包括以下步骤:

1)、将阿戈美拉汀溶于烃类溶剂中，溶解温度一般为 20~60℃，得到阿戈美拉汀溶液;

2）将所述阿戈美拉汀溶液与反溶性烃类溶剂混合，进行析晶，析晶温度一般为 10~50℃，优选 15~35℃;

3)、可选的，将析出的晶体通过过滤滤或离心进行分离;

4)、可选的，将所分离的晶体进行干燥。

在上述方法中，步骤 1）中所述的烃类溶剂优选芳香烃类，包括苯、甲苯、二甲苯、乙苯、多乙苯、丙苯、异丙苯、混苯等或它们的混合物，更优选苯、甲苯及它们的混合物。步骤 2）中所述的反溶性烃类溶剂优选脂族烃类，包括正己烷、环己烷、环戊烷、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、正庚烷、辛烷等或其混合物，其中优选正己烷、环己烷。在优选的实施方案中，所述反溶性烃类溶剂与烃类溶剂的体积比小于20:1，优选在小于 20:1 至 0.5:1 之间，更优选在 15:1 至 3:1 之间。所述的析晶可以在静置或搅拌的条件下进行。步骤 4）中所述的干燥，其干燥温度一般为 20~100℃，优选 30~70℃；可以常压干燥，也可以减压干燥，减压时真空度一般是 300~760mmHg，优选 600~760mmHg。

本发明还提供了一种阿戈美拉汀晶型 C 的制备方法，该方法包括将阿戈美拉汀熔化，再加入到反溶性溶剂中使其结晶出来。该方法具体包括以下步骤:

1)、将阿戈美拉汀(包括干品或湿品)加热至完全熔化，熔化温度一般为 100~150℃，优选 110~120℃;

2)、 将熔化的阿戈美拉汀加入到反溶性溶剂中析晶，析晶温度一般为 10~50℃;

3)、可选的，将析出的晶体通过滤或离心进行分离;

4)、 可选的，将所分离的晶体进行干燥。

在上述方法中，步骤 2）中所述的反溶性溶剂包括水、醚类如乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚、或脂族烃类如正己烷、环己烷、环戊烷、正庚烷等或其混合物，其中优选水、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、正己烷、环己烷。所述的析晶可以在静置或搅拌条件下进行。步骤 4）中所述的干燥，其干燥温度一般为 20~100℃，优选

30~70℃；可以常压干燥，也可以减压干燥，减压时真空度一般是300~760mmHg，优选 600~760mmHg。

为了考察本发明的三种阿戈美拉汀晶型的稳定性，进行影响因素试验，试验结果示于下表：

试验条件	晶型 A	晶型 B	晶型 C
在温度 25±2℃，湿度 RH90%±5%下放置 10 天	放置 10 天后无明显吸湿，晶型保持不变	放置 10 天后无明显吸湿，晶型保持不变	放置 10 天后无明显吸湿，晶型保持不变
在温度 60±2℃下放置 10 天	放置 10 天后有关物质无明显增加，晶型保持不变	放置 10 天后有关物质无明显增加，晶型保持不变	放置 10 天后有关物质无明显增加，晶型保持不变
在光照度 4500±500LX 下放置 10 天	放置 10 天后有关物质无明显增加，晶型保持不变	放置 10 天后有关物质无明显增加，晶型保持不变	放置 10 天后有关物质无明显增加，晶型保持不变

上述试验表明，本发明的阿戈美拉汀晶型 A、B 和 C 具有稳定的物理化学性质稳定，适于长期贮存和应用于制剂的制造。

本发明的目的之一还提供含有阿戈美拉汀晶型 A、B 或 C 的药物组合物。

为了实现该目的，本发明的药物组合物，包含有效治疗量的阿戈美拉汀晶型 A、B 或 C 和药用辅料，并且可以按制药领域熟知的方式进行制备，一般是将治疗有效量的阿戈美拉汀晶型 A、B 或 C 与一种或多种药用辅料混合或接触制成期望的剂型。

本发明的又一目的是提供了将阿戈美拉汀晶型 A、B 或 C 用于制造治疗中枢神经系统疾病和微循环疾病药物的应用。其中所述的中枢神经系统和微循环疾病包括紧张、疲劳、睡眠紊乱和焦虑、严重抑郁症、季节性情感障碍、心血管疾病、消化系统疾病、由时差导致的失眠和疲劳、精神分裂症、恐慌发作、忧郁症、食欲紊乱、肥胖症、失眠、疼痛、精神紊乱、癫痫、糖尿病、帕金森病、老年性痴呆、与正常或病理性老化有关的各种紊乱、偏头痛、记忆丧失、阿尔茨海默病以及脑循环紊乱；另一方面还可用于治疗性功能障碍，具有排卵抑制和免疫调节的性质，并且还可以用于治疗癌症；其中优选睡眠紊乱和焦虑、严重抑郁症、季节性情感障碍、忧郁症。

优选地，阿戈美拉汀晶型 A、B 或 C 用于制造治疗中枢神经系统疾病药物中。

本发明所述的含有阿戈美拉汀晶型 A、B 或 C 药物组合物或制剂，其剂型包括：片剂、糖衣丸、颗粒剂、舌下片、胶囊、锭剂、乳膏剂、软膏剂、皮肤凝胶、可注射制剂、可饮用混悬剂和可崩解糊剂等适于口服、肠道外(静脉内或皮下)或经鼻使用的剂型。

上述组合物或制剂的适用剂量根据紊乱的性质和严重性、给药途径和患者的年龄、体重等进行调解，在每天 0.1mg 至 1g 之间变化，一次或多次给药。

本发明的药物组合物为固体口服制剂时可含有常用的辅料，诸如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂等，必要时可对片剂进行包衣。

所述的填充剂一般包括二氧化硅、乳糖、麦芽糖糊精合剂、预胶化淀粉、甘露醇、微晶纤维素、木糖醇、山梨醇、葡萄糖、淀粉等，它们可以单独使用也可以混合使用，其中优选二氧化硅、乳糖、麦芽糖糊精合剂、预胶化淀粉、甘露醇。

所述的崩解剂一般包括淀粉羟乙酸钠、淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠等，它们可以单独使用也可以混合使用，其中优选为淀粉羟乙酸钠、淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮。

所述的粘合剂一般包括聚维酮、微晶纤维素、羟丙基纤维素、淀粉浆、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、水、各种浓度的乙醇溶液，它们可以单独使用也可以混合使用，其中优选聚维酮、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素。

所述的润滑剂一般包括硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、棕榈酸、硅酸铝、硬脂酰胺、滑石粉、固体乙二醇、二氧化硅。它们可以单独使用也可以混合使用，其中优选硬脂酸、硬脂酸镁、镁硬脂酸钙。

如果需要的话，还可以向本发明药物组合物中添加其他辅料，如甜味剂、着色剂、掩味剂、稳定剂等。

可以按照制备口服固体制剂所采用的任何一种常规方法来制备本发明的药物组合物，如：湿法制粒压片、粉末直接压片、制粒后装胶囊。使用常规的包衣装置，可将本药物组合物包膜，制成薄膜衣片剂或糖衣片剂。包衣基质包括纤维素类、丙烯酸树脂类、糖类，如羟丙级甲基纤维素、Eudragit L、蔗糖。该包衣基质中还可添加增塑剂、抗粘剂、遮光剂。本发明的固体药物组合物可以通过依次进行制粒步骤、包封步骤或制片步骤以及包衣步骤（如果需要的话）以常规剂量

形式得到，通常为片剂或表面包衣的片剂、散剂、颗粒剂、表面包衣的颗粒剂或胶囊剂量形式。所说的片剂包括常规片，缓释片、口含片、口腔崩解片、咀嚼片、泡腾片等。

本发明的药物组合物可以通过药剂学常规技术制备。如片剂可采用湿法造粒压片和干粉直接压片法。

经实验证明，本发明提供的阿戈美拉汀晶型 A、B 和 C 制剂在制备和贮存中具有良好的稳定性与活性。

综上所述，本发明提供的阿戈美拉汀晶型 A、B 和 C 明显区别于现有晶形，是阿戈美拉汀新的晶体形态。它们具有简便的制备方法，良好的稳定性和制剂适应性等优点，具有工业化实用性。

附图说明

图 1 是阿戈美拉汀晶型 A 的 X-射线衍射图。

图 2 是阿戈美拉汀晶型 B 的 X-射线衍射图。

图 3 是阿戈美拉汀晶型 C 的 X-射线衍射图。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明作进一步说明，可以使本领域专业技术人员更全面的理解本发明，但不以任何方式限制本发明的范围。

实施例 1

阿戈美拉汀晶型 A 的制备

在 100ml 反应瓶中，将 5g 阿戈美拉汀室温下溶于 15ml 乙醇中，溶解后冷却至内温 0~5℃，搅拌下加入到 60ml 水中，加入过程中控制内温-5~5℃，滴加完毕后在-5~5℃下继续析晶约 1.5h；过滤；滤饼在 50~60℃下干燥，得阿戈美拉汀晶型 A。将得到的晶型做 X-射线粉末衍射，其衍射图谱见图 1，其 2θ 值如下表（相对强度取值大于等于 10%）。

2θ 角（°）实测值	d(Å) 实测值	强度（%）
11.29°	7.395	26
17.60°	5.034	28
18.45°	4.806	22
18.68°	4.750	10
19.66°	4.511	87
19.89°	4.462	100
20.60°	4.308	17
21.85°	4.064	20
22.65°	3.923	13
23.07°	3.851	15
25.47°	3.495	23

实施例 2

阿戈美拉汀晶型 A 的制备

在 100ml 反应瓶中，将 5g 阿戈美拉汀室温下溶于 15ml 二氯甲烷中，溶解后冷却内温至 0~5℃，搅拌下加入到 8ml 乙醚中，加入过程中控制内温-10~-5℃，滴加完毕后在-10~-5℃下继续析晶约 1h；过滤；滤饼在 35~45℃下干燥，干燥品做 X-射线粉末衍射。结果具有基本上如图 1 所示的 X 粉末衍射图谱，证实是阿戈美拉汀晶型 A。

实施例 3

阿戈美拉汀晶型 A 的制备

在 250ml 反应瓶中，将 10g 阿戈美拉汀室温下溶于 30ml 丙酮中，溶解后冷却内温至-5~0℃，搅拌下向其中加入 150ml 已冷至 0~5℃水，在加入过程中控制内温 0~5℃，然后再在 0~5℃下析晶约 2h；过滤；滤饼在 50~55℃下减压(真空度 700~750mmHg)干燥。干燥品经 X-射线粉末衍射确认为阿戈美拉汀晶型 A（在误差范围内）。

实施例 4

阿戈美拉汀晶型 A 的制备

将阿戈美拉汀 40g 在乙醇 80ml 和乙酸 80ml 的混合溶剂中加热溶解，冰浴下搅拌降温，当内温降至 10℃以下时，搅拌下加入水 2000ml，

加入过程中控制内温 0~10℃，然后继续在 0~10℃下搅拌析晶约 1h；过滤；滤饼在 50℃~60℃下干燥。干燥品经 X-射线粉末衍射确认为阿戈美拉汀晶型 A（在误差范围内）。

实施例 5

阿戈美拉汀晶型 A 的制备

将阿戈美拉汀 10g 在甲醇 30ml 和 30ml 水的混合溶剂溶解，冰浴下搅拌降温，当内温降至 6℃时有固体析出，继续在 0~5℃搅拌约 1h；过滤；干燥。经 X-射线粉末衍射确认为阿戈美拉汀晶型 A（在误差范围内）。

实施例 6

阿戈美拉汀晶型 A 的制备

将阿戈美拉汀 12g 在丙酮 30ml 和 15ml 水的混合溶剂溶解，冰盐浴下搅拌降温，当内温降至 6℃时有固体析出，继续在 0~6℃搅拌约 3h；过滤；干燥。经 X-射线粉末衍射确认为阿戈美拉汀晶型 A（在误差范围内）。

实施例 7

阿戈美拉汀晶型 A 的制备

将阿戈美拉汀 15g 在乙腈 50ml 和 10ml 水的混合溶剂溶解，冰盐浴下搅拌降温，当内温降至-3℃时有固体析出，继续在-10~0℃搅拌约 1h；过滤；干燥。经 X-射线粉末衍射确认为阿戈美拉汀晶型 A（在误差范围内）。

实施例 8

阿戈美拉汀晶型 A 的制备

将阿戈美拉汀 20g 在甲醇 10ml、乙醇 20ml 和 5ml 水的混合溶剂溶解，冰盐浴下搅拌降温，当内温降至 5℃时有固体析出，继续在 0~10℃搅拌约 1.5h；过滤；干燥。经 X-射线粉末衍射确认为阿戈美拉汀晶型 A（在误差范围内）。

实施例 9~16

阿戈美拉汀晶型 A 的制备

按上述实施例 2 的操作方法，换用不同的溶剂和析晶温度，制

备得阿戈美拉汀晶型 A。

实施例	溶解用“非烃类有机溶剂”	加入到的“反溶性溶剂”	析晶温度
9	乙酸乙酯	乙醚	0~6℃
10	四氢呋喃	水	-2~10℃
11	乙醇	甲基叔丁基醚	-8~5℃
12	二甲亚砜	异丙醚	-10~0℃
13	乙腈	乙二醇二甲醚	-15~-7℃
14	N,N-二甲基甲酰胺	水	0~5℃
15	乙腈	水	5~10℃
16	甲醇	水	5~8℃

实施例 9~16 得到的晶型经 X 粉末衍射测试确认为晶型 A。

实施例 17

阿戈美拉汀晶型 B 的制备

在 250ml 反应瓶中，将阿戈美拉汀 10g 在 60ml 苯中溶清，搅拌下将其滴入 180ml 正己烷中，保持内温 15~20℃析晶约 2h；过滤；滤饼在 60~70℃下减压干燥，得阿戈美拉汀晶型 B。将晶型 B 做 X-射线粉末衍射，衍射图谱见图 2。其 2θ 值如下表（相对强度取值大于等于 10%）。

2θ 角（°）实测值	d(Å) 实测值	强度（%）
6.51°	13.570	16
9.40°	9.399	26
12.73°	6.949	60
13.39°	6.608	17
17.24°	5.139	54
18.74°	4.730	100
19.13°	4.637	89
20.14°	4.406	34
22.19°	4.002	85
24.26°	3.666	25
25.47°	3.494	15

25.97°	3.428	12

实施例 18

阿戈美拉汀晶型 B 的制备

在 100ml 反应瓶中，将阿戈美拉汀 5g 在甲苯 15ml 中室温溶清，搅拌下使其滴入 45ml 环己烷，保持内温 25~35℃析晶约 4h；过滤；滤饼在 70~80℃下减压干燥，干燥品经 X-射线粉末衍射测试在误差范围内确认为阿戈美拉汀晶型 B。

实施例 19

阿戈美拉汀晶型 C 的制备

将阿戈美拉汀 5g 在 110℃完全融化，迅速加入到 30~40℃的 20ml 水中结晶 5h；分离固体；60~70℃下减压干燥，得阿戈美拉汀晶型 C。将阿戈美拉汀晶型 C 做 X-射线粉末衍射，其衍射图谱见图 3。其 2θ 值如下表（相对强度取值大于等于 10%）。

2θ 角（°）实测值	d(Å) 实测值	强度（%）
9.29°	9.512	29
10.55°	8.375	27
11.25°	7.856	10
12.69°	6.966	26
13.26°	6.669	13
15.31°	5.782	27
15.78°	5.611	13
17.15°	5.166	56
18.58°	4.771	100
18.99°	4.671	56
20.05°	4.426	73
20.44°	4.341	38
22.10°	4.210	24
23.51°	4.019	11
23.75°	3.780	13

24.15°	3.683	38
25.21°	3.530	16
25.86°	3.442	23

实施例 20

阿戈美拉汀晶型 C 的制备将阿戈美拉汀 3g 在 115℃完全融化，迅速加入到 20~25℃的 20ml 环己烷中结晶 3h；分离固体；30~40℃下减压干燥，干燥品做 X-射线粉末衍射，在误差范围内确认为阿戈美拉汀晶型 C。

实施例 21

阿戈美拉汀晶型 C 的制备将阿戈美拉汀 5g 在 113℃完全融化，迅速加入到 15~20℃的 25ml 甲基叔丁基醚中结晶 3h；分离固体；40~50℃下减压干燥，干燥品做 X-射线粉末衍射，在误差范围内确认为阿戈美拉汀晶型 C。

实施例 22

药物组合物

制备 1000 片片剂的处方，每片含有 25mg 的剂量：

阿戈美拉汀晶型A.....25g
乳糖一水化合物.....62g
硬脂酸镁.....1.3g
玉米淀粉.....26g
麦芽糖糊精合剂.....9g
无水胶体二氧化硅.....0.3g
A 型淀粉羟乙酸钠.....4g
硬脂酸.....2.6g

实施例 23

药物组合物

制备 1000 片片剂的处方，每片含有 25mg 的剂量：

阿戈美拉汀晶型 B.....25g
预胶化淀粉.....67g
硬脂酸镁.....1.8g
玉米淀粉.....22g

麦芽糖糊精合剂.....8g
无水胶体二氧化硅.....0.4g
A 型淀粉羟乙酸钠.....6g

实施例 24

药物组合物

制备 1000 片片剂的处方，每片含有 25mg 的剂量:

阿戈美拉汀晶型 C.....25g
乳糖一水化合物.....62g
镁硬脂酸钙.....1.5g
微晶纤维素.....6g
无水胶体二氧化硅.....0.3g
羧甲基纤维素钠.....28g
硬脂酸.....2.5g

前面已经详述了本发明，包括其优选的实施方案。但是，应当明白，考虑到本发明公开的内容，本领域技术人员可在下述权利要求书的精神范围内对本发明进行改变和/或改进，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。并且，本文中针对同一特征所公开的数值或数据范围可以合理组合。

权 利 要 求

1、阿戈美拉汀晶型 A，其特征在于：其 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 值为 12.0°、17.6°、18.4°、18.7°、19.7°、19.9°、20.6°、21.9°、22.7°、23.1°、27.2°、25.5°的位置对应有特征衍射峰。

2、阿戈美拉汀晶型 B，其特征在于：其 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 值为 6.5°、9.4°、12.7°、13.4°、17.2°、18.7°、19.1°、20.1°、22.2°、24.3°、25.5°、26.0°的位置对应有特征衍射峰。

3、阿戈美拉汀晶型 C，其特征在于：其 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 值为 9.3°、10.6°、11.3°、12.7°、15.3°、15.8、17.1°、18.6°、19.0°、20.0°、20.4°、22.1°、23.5°、23.8°、24.1°、25.2°、25.9°的位置对应有特征衍射峰。

4、一种阿戈美拉汀晶型 A 的制备方法，该方法包括将阿戈美拉汀溶解于液态含水的有机溶剂中，然后在 10℃以下析晶，其中所述有机溶剂对阿戈美拉汀具有好的溶解性，优选包括醇类如低级一元醇、酮类、酯类、腈类、羧酸类、酰胺类、砜类溶剂或它们的混合物，所述有机溶剂与水的体积比大于或等于 1:5，优选大于或等于 1：2，更优选大于或等于 1：1，最优选大于或等于 1：0.5。

5、如权利要求 4 所述的方法，其中所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈、甲酸、乙酸、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜或它们的混合物。

6、一种阿戈美拉汀晶型 A 的制备方法，该方法包括将阿戈美拉汀在能使其在环境温度下充分溶解的非烃类液态有机溶剂中溶解，然后与反溶性溶剂混合，在 10℃以下析晶，并且当所述非烃类液态有机溶剂是乙酸时，所述反溶性溶剂不包括水。

7、如权利要求 6 所述的方法，其中所述反溶性溶剂与所述非烃类液态有机溶剂的体积比小于 20：1。

8、如权利要求 6 或 7 所述的方法，其中所述非烃类液态有机溶剂选自酮类如丙酮、2-丁酮、酯类如乙酸乙酯、乙酸甲酯、醚类如四氢呋喃、二氧六环、醇类如乙醇、甲醇、异丙醇、乙二醇、腈类如乙腈、卤代烷类如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、羧酸类如甲酸、乙酸、酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、砜类如二甲亚砜或它们的混合物；所说的反溶性溶剂为水、乙醚、乙二醇二甲醚、异丙醚、甲基叔丁基醚或它们的混合物。

9、一种阿戈美拉汀晶型 B 的制备方法，该方法包括将阿戈美

拉汀溶解于烃类溶剂中，再与反溶性烃类溶剂混合，使其在 10℃以上析晶出来。

10、如权利要求 9 所述的方法，其中所说烃类溶剂为芳香烃类溶剂，优选选自苯、甲苯、二甲苯、乙苯、多乙苯、丙苯、异丙苯、混苯等或它们的混合物，更优选苯、甲苯及它们的混合物；所说的反溶性烃类溶剂为脂族烃类溶剂，优选选自正己烷、环己烷、环戊烷、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、正庚烷、辛烷或其混合物，更优选正己烷或环己烷。

11、一种阿戈美拉汀晶型 C 的制备方法，该方法包括将阿戈美拉汀熔化，再加入到反溶性溶剂中使其结晶出来。

12、如权利要求 11 所述的方法，其中所说反溶性溶剂包括水、醚类如乙醚、异丙醚、甲基、叔丁基醚、乙二醇二甲醚、脂族烃类溶剂如正己烷、环己烷、环戊烷、正庚烷等或其混合物，优选水、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、正己烷或环己烷。

13、一种药物组合物，包含阿戈美拉汀晶型 A、B 或 C 和药用辅料。

14、阿戈美拉汀晶型 A、B 或 C 作为活性成分用于制造治疗以下疾病药物中的应用：紧张、疲劳、睡眠紊乱和焦虑、严重抑郁症、季节性情感障碍、心血管疾病、消化系统疾病、由时差导致的失眠和疲劳、精神分裂症、恐慌发作、忧郁症、食欲紊乱、肥胖症、失眠、疼痛、精神紊乱、癫痫、糖尿病、帕金森病、老年性痴呆、与正常或病理性老化有关的各种紊乱、偏头痛、记忆丧失、阿尔茨海默病以及脑循环紊乱、性功能障碍、免疫功能失调、排卵抑制和癌症。

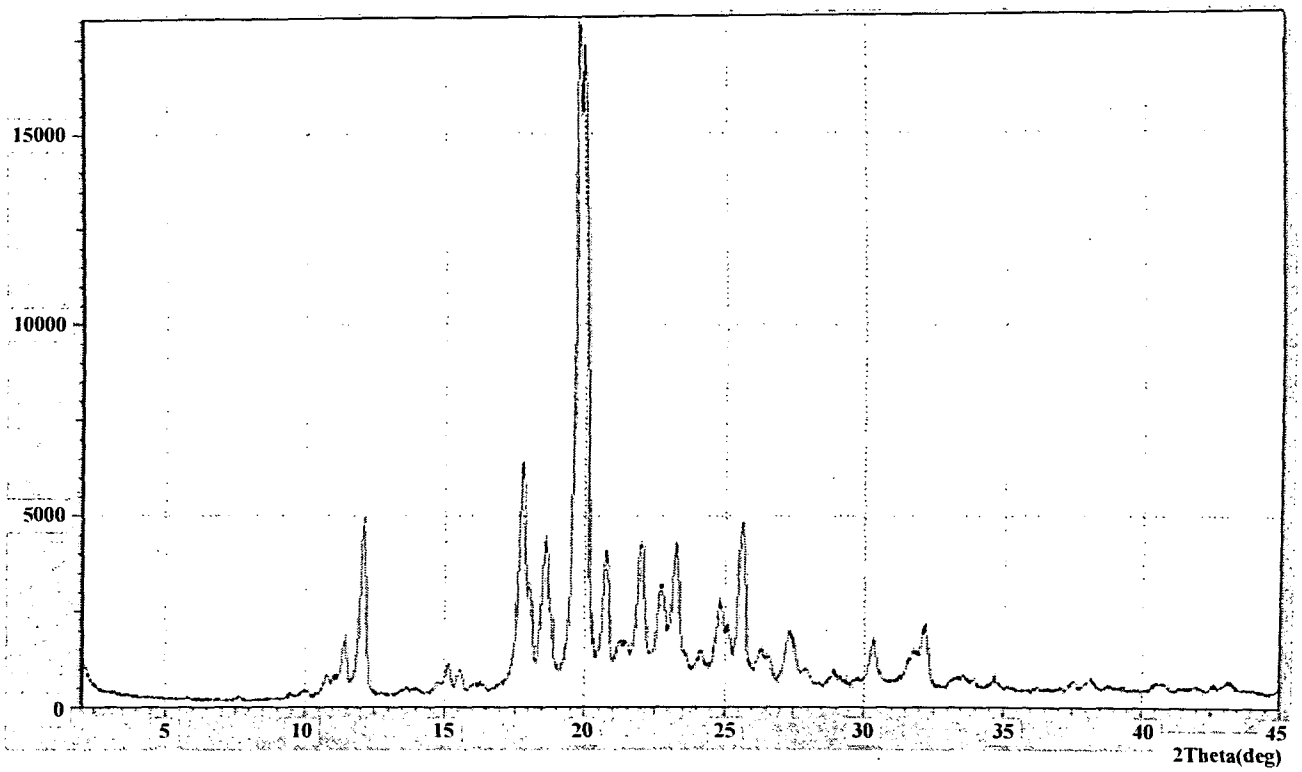


图 1

替换页(细则第26条)

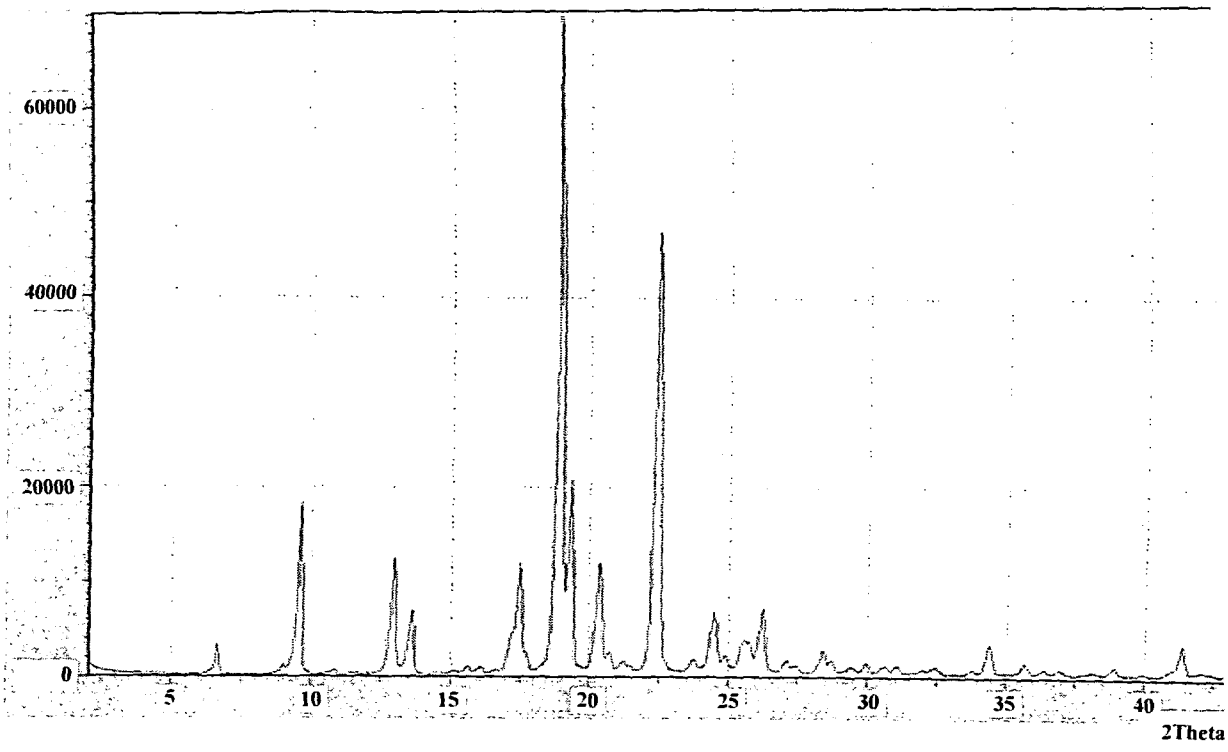


图 2

替换页(细则第26条)

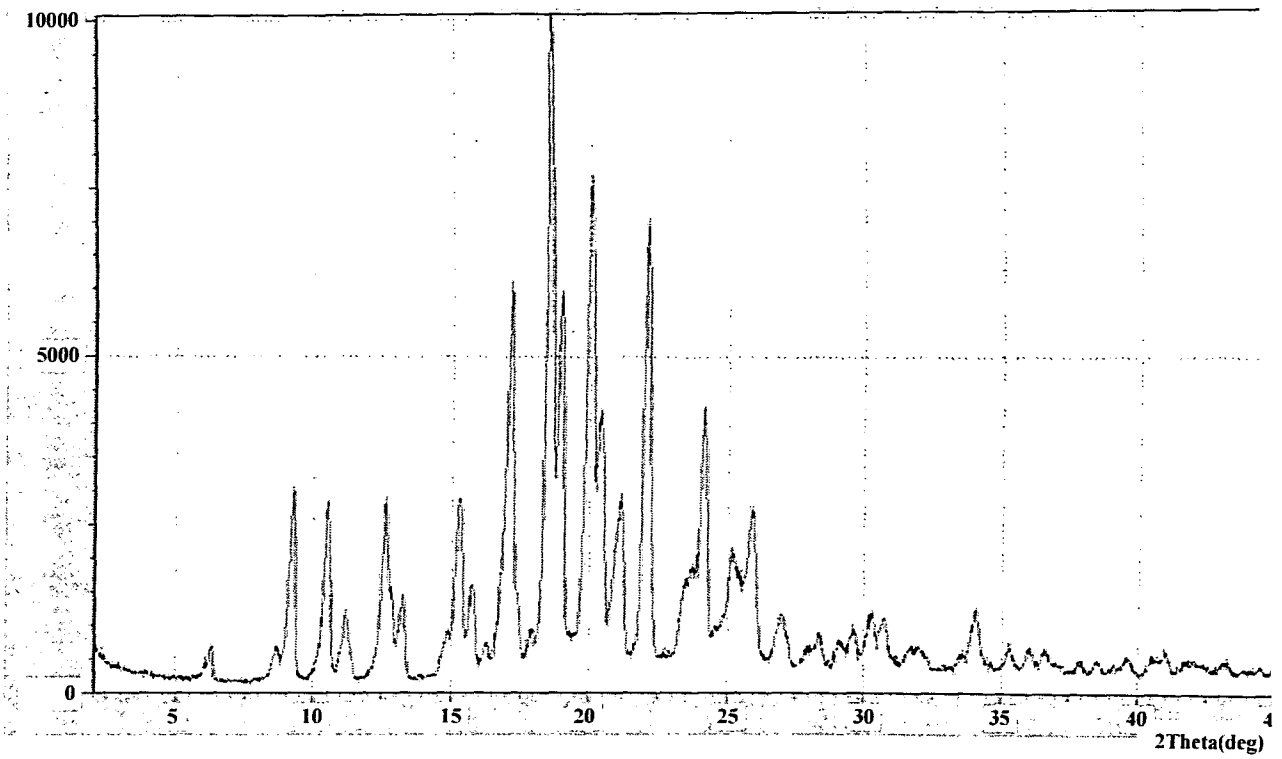


图 3

CORRECTED VERSION

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/078228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See Extra Sheet

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)

IPC: C07C233/-; A61K31/-; A61P

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)

See Extra Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1907957A (LES LAB SERVIER), 07 Jan. 2007 (07.02.2007), see claims 1-5, examples 1-3	1, 4-8, 13-14
A	CN1907958A (LES LAB SERVIER), 07 Jan. 2007 (07.02.2007), see claims 1-6, examples 1-2	1, 4-8, 13, 14
A	CN1907959A (LES LAB SERVIER), 07 Jan. 2007 (07.02.2007), see claims 1-5, examples 1-3	1, 4-8, 13, 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	Date of mailing of the international search report
04 Jan. 2011 (04.01.2011)	10 Feb. 2011 (10.02.2011)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer WANG Ying Telephone No. (86-10)62086304

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/078228

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

the first group: form A of Agomelatine, its preparation method, the pharmaceutical compositions containing it and its preparation use of drug: claims 1, 4-8, 13-14 (partly); the second group: form B of Agomelatine, its preparation method, the pharmaceutical compositions containing it and its preparation use of drug: claims 2, 9-10, 13-14 (partly); the third group: form C of Agomelatine, its preparation method, the pharmaceutical compositions containing it and its preparation use of drug: claims 3, 11, 12, 13-14 (partly). Although there is the common technical feature: Agomelatine among groups 1-3, it is not the common special technical feature, which is known in the prior arts. Therefore there is no a special technical feature among Groups 1-3. The application therefore contains three inventions. The application, hence does not meet the requirement of unity of invention as defined as PCT Rule 13.2. So, there are three inventions: groups 1-3 in the present application.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:1,4-8,13-14 (partly)

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/078228

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1907957A	07.02.2007	US2006270875A1	30.11.2006
		WO2007015002A2	08.02.2007
		FR2889522 A1	09.02.2007
		EP1752444A1	14.02.2007
		CA2555119A1	03.02.2007
		JP2007051141A	01.03.2007
		NO20063518A	05.02.2007
		BRPI0603043A	20.03.2007
		SG130111 A1	20.03.2007
		AU2006203340A1	22.02.2007
		KR20070017020A	08.02.2007
		MXPA06008693A	01.02.2007
		INDEL200601756A	24.08.2007
		ZA200606455A	27.12.2007
		NZ548863A	28.03.2008
		EP2008994A1	31.12.2008
		TW200736198A	01.10.2007
		CN100445264C	24.12.2008
		US7645905B2	12.01.2010
CN1907958A	07.02.2007	US2006270877A1	30.11.2006
		WO2007015004A2	08.02.2007
		FR2889523A1	09.02.2007
		EP1752443A1	14.02.2007
		CA2555115A1	03.02.2007
		NO20063517A	05.02.2007
		JP2007056017A	08.03.2007
		SG130110A1	20.03.2007
		AU2006203342A1	22.02.2007
		KR20070017021A	08.02.2007
		MXPA06008789 A	01.02.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/078228

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		BRPI0603059A	14.08.2007
		INDEL200601755A	24.08.2007
		ZA200606453A	27.12.2007
		NZ548864A	28.03.2008
		US7358395B2	15.04.2008
		TW200736199A	01.10.2007
		KR100904116B	24.06.2009
		CN100448843C	07.01.2009
		MX265535B	31.06.2009
CN1907959A	07.02.2007	US2006270876A1	30.11.2006
		CA2555117A1	03.02.2007
		EP1752445A1	14.02.2007
		FR2889521A1	09.02.2007
		JP2007051140A	01.03.2007
		NO20063516A	05.02.2007
		SG130112A1	20.03.2007
		WO2007015003A2	08.02.2007
		AU2006203336A1	22.02.2007
		KR20070017019A	08.02.2007
		BRPI0603074A	14.08.2007
		INDEL200601754A	31.08.2007
		ZA200606454A	27.12.2007
		NZ548862A	28.03.2008
		EP2008993A1	31.12.2008
		MXPA06008790A	01.02.2008
		TW200736197A	201.10.20073
		CN100450995C	14.11.2009
		US7635721B2	22.12.2009
		EP2210872A1	28.07.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/078228

Continuation of

1 CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C233/18 (2006.01) i
A61K31/165 (2006.01) i
A61P5/00 (2006.01) i
A61P25/00 (2006.01) i
A61P25/18 (2006.01) i
A61P25/20 (2006.01) i
A61P25/22 (2006.01) i
A61P25/24 (2006.01) i
A61P9/00 (2006.01) i
A61P1/00 (2006.01) i

2 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI;EPODOC;CNKI;IEE;CNPAT;STN (registry, CAPLUS) , agomelatine, crystalline, crystal+, valdoxan, 138112-76-2

更正版

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/078228

A. 主题的分类

参见附加页

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)

IPC：C07C233/-；A61K31/-；A61P

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）)

参见附加页

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
A	CN1907957A（瑟维尔实验室），07.2 月 2007 （07.02.2007），参见权利要求 1-5，实施例 1-3	1，4-8，13，14
A	CN1907958A（瑟维尔实验室），07.2 月 2007 （07.02.2007），参见权利要求 1-6，实施例 1-2	1，4-8，13，14
A	CN1907959A（瑟维尔实验室），07.2 月 2007 （07.02.2007），参见权利要求 1-5，实施例 1-3	1，4-8，13，14

☐ 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
04.1 月 2011 (04.01.2011)	10 2 月. 2011 (10.02.2011)

ISA/CN 的名称和邮寄地址：
中华人民共和国国家知识产权局
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
王颖
电话号码：(86-10) **62086304**

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/078228

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第 1 页第 2 项)

根据条约第 17 条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，

具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏　缺乏发明单一性的意见(续第 1 页第 3 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：第一组：阿戈美拉汀的晶型 A 其制备方法，含有其的药物组合物和其制造药物的应用：权利要求 1，4-8，13-14（部分）；第二组：阿戈美拉汀的晶型 B 其制备方法，含有其的药物组合物和其制造药物的应用：权利要求 2，9，10，13-14（部分）；第三组：阿戈美拉汀的晶型 C 其制备方法，含有其的药物组合物和其制造药物的应用：权利要求 3，11，12，13-14（部分）。尽管上述这三组发明之间有一个共同的技术特征即阿戈美拉汀，但由于阿戈美拉汀是一个已知的化合物，因此不能构成特定技术特征。由于这三组发明之间没有相同或相应的特定技术特征。该申请含有三组发明，不符合 PCT 细则 13.2 的规定。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☒ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：1，4-8，13-14（部分）

关于异议的说明：
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/078228

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1907957A	07.02.2007	US2006270875A1	30.11.2006
		WO2007015002A2	08.02.2007
		FR2889522 A1	09.02.2007
		EP1752444A1	14.02.2007
		CA2555119A1	03.02.2007
		JP2007051141A	01.03.2007
		NO20063518A	05.02.2007
		BRPI0603043A	20.03.2007
		SG130111 A1	20.03.2007
		AU2006203340A1	22.02.2007
		KR20070017020A	08.02.2007
		MXPA06008693A	01.02.2007
		INDEL200601756A	24.08.2007
		ZA200606455A	27.12.2007
		NZ548863A	28.03.2008
		EP2008994A1	31.12.2008
		TW200736198A	01.10.2007
		CN100445264C	24.12.2008
		US7645905B2	12.01.2010
CN1907958A	07.02.2007	US2006270877A1	30.11.2006
		WO2007015004A2	08.02.2007
		FR2889523A1	09.02.2007
		EP1752443A1	14.02.2007
		CA2555115A1	03.02.2007
		NO20063517A	05.02.2007
		JP2007056017A	08.03.2007
		SG130110A1	20.03.2007
		AU2006203342A1	22.02.2007
		KR20070017021A	08.02.2007
		MXPA06008789 A	01.02.2007
		BRPI0603059A	14.08.2007
		INDEL200601755A	24.08.2007
		ZA200606453A	27.12.2007
		NZ548864A	28.03.2008
		US7358395B2	15.04.2008
		TW200736199A	01.10.2007
		KR100904116B	24.06.2009
		CN100448843C	07.01.2009

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/078228

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		MX265535B	31.06.2009
CN1907959A	07.02.2007	US2006270876A1	30.11.2006
		CA2555117A1	03.02.2007
		EP1752445A1	14.02.2007
		FR2889521A1	09.02.2007
		JP2007051140A	01.03.2007
		NO20063516A	05.02.2007
		SG130112A1	20.03.2007
		WO2007015003A2	08.02.2007
		AU2006203336A1	22.02.2007
		KR20070017019A	08.02.2007
		BRPI0603074A	14.08.2007
		INDEL200601754A	31.08.2007
		ZA200606454A	27.12.2007
		NZ548862A	28.03.2008
		EP2008993A1	31.12.2008
		MXPA06008790A	01.02.2008
		TW200736197A	201.10.20073
		CN100450995C	14.11.2009
		US7635721B2	22.12.2009
		EP2210872A1	28.07.2010

A. 主题的分类

C07C233/18（2006.01）i

A61K31/165（2006.01）i

A61P5/00（2006.01）i

A61P25/00（2006.01）i

A61P25/18（2006.01）i

A61P25/20（2006.01）i

A61P25/22（2006.01）i

A61P25/24（2006.01）i

A61P9/00（2006.01）i

A61P1/00（2006.01）i

2 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;CNKI;IEE;CNPAT;STN (registry, CAPLUS) ，agomelatine ,crystalline，crystal+，valdoxan，138112-76-2，阿戈美拉汀，晶型，晶体，重庆医药工业研究院