

(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 7 月 4 日 (04.07.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/129100 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/4375** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

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。

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/124039

(22) 国际申请日: 2018 年 12 月 26 日 (26.12.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201711436859.7 2017 年 12 月 26 日 (26.12.2017) CN

(71) 申请人: 苏州科睿思制药有限公司(CRYSTAL PHARMACEUTICAL (SUZHOU) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 B4-301 赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。

(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:

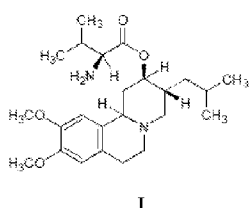
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(72) 发明人: 陈敏华(CHEN, Minhua); 中国江苏省苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 B4-301 赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。 张炎锋(ZHANG, Yanfeng); 中国江苏省苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 B4-301 赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。 杨朝惠(YANG, Chaohui); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物纳米园 B4-301 赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。 黄春香(HUANG, Chunxiang); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物纳米园 B4-301 赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) Title: CRYSTAL FORM OF VALBENAZINE DI-P-TOLUENESULFONATE, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种Valbenazine二对甲苯磺酸盐的晶型及其制备方法和用途



(57) Abstract: A crystal form of Valbenazine di-p-toluenesulfonate, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition comprising the crystal form, and a use of the crystal form in the preparation of a vesicular monoamine transporter 2 inhibitor and a pharmaceutical preparation for treating tardive dyskinesia.

(57) 摘要: 一种Valbenazine 二对甲苯磺酸盐的晶型及其制备方法, 含有该晶型的药物组合物, 以及该晶型在制备囊泡单胺转运蛋白 2 抑制剂和治疗迟发性运动障碍药物制剂中的用途。



WO 2019/129100 A1

一种 Valbenazine 二对甲苯磺酸盐的晶型及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及药物化学领域。具体而言，涉及 Valbenazine 二对甲苯磺酸盐的晶型及其制备方法和用途。

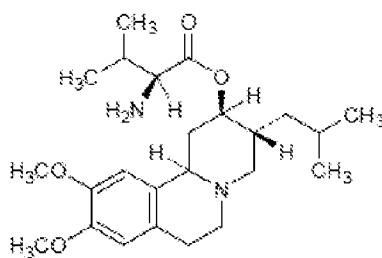
背景技术

迟发性运动障碍 (Tardive Dyskinesia, TD) 是以口面部区域 (即舌、嘴唇、颌、脸) 的不自主运动以及四肢和躯干的舞蹈性手足徐动症样运动为特征的神经性病况。轻度 TD 患者通常意识不到不自主运动，因此他们不主动寻求治疗。随着症状严重性增加，运动机能亢进性运动开始扰乱正常的讲话、咀嚼、呼吸、面部表情、肢体运动、走路和平衡。在最严重的情况中，TD 可能导致自我损伤、擦伤、撕裂伤，穿衣、进食或饮水障碍。

多巴胺能系统的失调是几个中枢神经系统紊乱的一部分，包括超动能运动障碍 (如:迟发性运动障碍 (TD))，以及精神分裂症和双相情感障碍等疾病。转运蛋白囊泡单胺转运蛋白 2 (VMAT2) 在突触前多巴胺释放中扮演重要角色，调节单胺从细胞质到突触小泡的储存和释放。VMAT2 抑制剂已经在各种运动病症 (包括迟发性运动障碍) 的治疗中显示出效果。

Valbenazine 由 Neurocrine 生物科学公司研发，以 VMAT2 为作用靶点，于 2017 年 4 月 11 日被 FDA 批准用于治疗迟发性运动障碍成年患者，上市形态为二对甲苯磺酸盐。这是 FDA 批准治疗迟发性运动障碍的首款药物，FDA 授予了该药物上市申请快速通道审评资格、优先审评资格及突破性疗法资格。

Valbenazine 的化学名称为: (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯 (以下称为“化合物 I”)，其结构式如下:



化合物 I

晶型是化合物分子在微观结构中有序排列而形成晶格的固体，药物多晶型现象是指药物存在两种或两种以上的不同晶型。因为理化性质不同，药物的不同晶型可能在体内有不同的溶出、吸收，进而在一定程度上影响药物的临床疗效和安全性；特别是对难溶性固体药物，晶型的影响会更大。因此，药物晶型必然是药物研究的重要内容，也是药物质量控制的重要内容。

专利WO2017075340A1公开了Valbenazine二对甲苯磺酸盐的6个晶型，分别是形式I、形式II、形式III、形式IV、形式V、形式VI，其文本中详细记载了形式I的稳定性数据，且明确指出形式I的稳定性远远优于形式II和形式IV，引湿性也优于其他晶型。此外，该专利实施例17记载，将Valbenazine二对甲苯磺酸盐加入到24种不同的有机溶剂中温育，超过一半的实验获得的结晶为形式I，其余部分并未结晶或成无定形或成其他未知形式，由此可见，形式I为WO2017075340A1公开晶型中性质最为优越的晶型。

然而本申请发明人经研究发现，现有技术形式I的获得对原料药的损耗较大，收率低，如WO2017075340A1实施例2记载，其收率仅为69%，此外，经研究发现形式I还存在溶解度、引湿性、粉体学的问题。

为克服现有技术的缺点，本申请的发明人意外发现了本发明提供的化合物I的二对甲苯磺酸盐晶型A，其在理化性质，制剂加工性能及生物利用度等方面具有优势，例如在熔点，溶解度，引湿性，提纯作用，稳定性，黏附性，可压性，流动性，体内外溶出，生物有效性等方面中的至少一方面存在优势。本发明的晶型A自身物理、化学稳定性好，以相同起始物制备得到晶型其收率较形式I明显提升，且溶解度、引湿性、流动性、可压性和黏附性较形式I具有明显优势，为含Valbenazine的药物开发提供了新的更好的选择，具有非常重要的意义。

发明内容

本发明的主要目的是提供化合物I的二对甲苯磺酸盐的新晶型及其制备方法和用途。

根据本发明的目的，本发明提供化合物I二对甲苯磺酸盐的晶型A（以下称作“晶型A”）。

一方面，使用Cu-K α 辐射，所述晶型A的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $5.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地，所述晶型A的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处有特征峰；优选地，所述晶型A的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

另一方面，使用Cu-K α 辐射，所述晶型A的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $5.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的任意3处、或4处、或5处、或6处有特征峰。

非限制性地，在本发明的一个具体实施方案中，晶型A为水合物，其X射线粉末衍射图基本如图3所示。

本发明的晶型A的红外光谱如图7所示，包括 621.81cm^{-1} (w)、 682.24cm^{-1} (s)、 710.21cm^{-1} (w)、 773.12cm^{-1} (w)、 786.44cm^{-1} (m)、 813.86cm^{-1} (w)、 866.03cm^{-1} (w)、

893.90 cm^{-1} (w)、940.44 cm^{-1} (w)、969.18 cm^{-1} (w)、1011.74 cm^{-1} (s)、1036.51 cm^{-1} (s)、1062.25 cm^{-1} (w)、1123.24 cm^{-1} (s)、1192.18 cm^{-1} (s)、1208.69 cm^{-1} (s)、1264.51 cm^{-1} (m)、1356.58 cm^{-1} (w)、1385.50 cm^{-1} (w)、1466.67 cm^{-1} (w)、1522.01 cm^{-1} (m)、1614.23 cm^{-1} (w)、1748.34 cm^{-1} (m) ($\pm 2\text{cm}^{-1}$) 中的一处或多处的吸收峰。

根据本发明的目的, 本发明还提供所述晶型 A 的制备方法, 所述制备方法包括:

将化合物 I 二对甲苯磺酸盐的溶剂合物置于醚类溶剂中, 悬浮搅拌, 过滤固体, 干燥得到晶型 A。

在本发明的晶型 A 的制备方法中:

所述溶剂合物优选为 2-MeTHF 和水的共溶剂合物。

在一个具体的实施例中, 所述溶剂合物为化合物 I 二对甲苯磺酸盐共溶剂合物晶型 CSIII (以下称作“晶型 CSIII”), 其 XRPD 图如图 1 所示。

所述醚类溶剂优选为苯甲醚。

所述温度优选为 4 $^{\circ}\text{C}$ 。

所述过滤得到的固体为晶体(以下称作“晶型 N4”), 其 XRPD 图如图 2 所示。

本发明提供的晶型 A 具有以下有益效果:

(1) 与现有技术相比, 本发明晶型 A 具有更高的收率。现有技术 WO 2017075340A1 实施例 2 中记载, 游离碱制备得到形式 I 粗产品的收率为 69%, 实施例 3 进一步将其重结晶处理, 收率为 72%-88%, 即从游离碱制备得到形式 I 终产品的收率仅为 50%-61%。而本发明晶型 A 从游离碱制备得到晶型 A 终产品的收率可达 84%, 与现有技术收率相比, 提升了 23%-34%。提高药物制备收率可大大降低生产成本, 具有很强的社会经济效益。

(2) 与现有技术相比, 本发明晶型 A 具有更高的溶解度。特别是在 FeSSIF(模拟进食状态肠液)中, 溶解度是现有技术 WO 2017075340A1 形式 I 的 1.23 倍。

FaSSIF(模拟禁食状态肠液)、FeSSIF(模拟进食状态肠液)属于生物相关介质, 此类介质能更好地反映胃肠道生理环境对药物释放产生的影响, 在此类介质中测试的溶解度与人体环境中的溶解度更加接近。在生物相关介质中具有更高的溶解度有利于提高药物在人体内的吸收, 提高生物利用度, 使药物发挥更好的治疗作用; 另外, 更高的溶解度能够在保证药物疗效的同时, 降低药品的剂量, 从而降低药品的副作用并提高药品的安全性。

(3) 与现有技术相比, 本发明晶型 A 具有更低的引湿性。通过药典药物引湿性试验指导原则测定引湿性, 测试结果表明, 本发明晶型 A 的引湿性仅仅为现有技术晶型的 3/5。晶型 A 引湿性增重为 0.24%, 而现有技术形式 I 引湿性增重高达 0.40%, 引湿性明显高于本发明晶型 A。

引湿性直接影响药物的物理化学稳定性,引湿性高易引起化学降解和晶型转变。此外,引湿性高会降低药物的流动性,从而影响药物的加工工艺。不仅如此,引湿性高的药物在生产和保存过程中需要维持低的湿度,对生产提出了更高的要求,需要很高的成本。更重要的是,引湿性高容易造成药物中有效成分含量的变化,影响药物的质量。低引湿性晶型对环境要求不苛刻,降低了物料生产、保存和质量控制成本,具有很强的经济价值。

(4) 本发明的晶型 A 具有良好的提纯作用。由游离碱原料制备成本发明晶型后纯度显著提高。在具体的实施例中,本发明使用的原料纯度为 99.09%,经制备得到晶型 A 后,纯度提升至 99.38%,纯度提升达 0.29%,更重要的一点是,将原料制备成晶型 A 后,检出杂质数量显著减少,由原来的 8 个杂质减少为 5 个。

药物的化学纯度对于保证药物的疗效和安全性,防止药物不良反应的发生具有重要意义。如药物中含有超过限量的杂质,就有可能使理化常数变化,外观性状产生变异,并影响药物的稳定性;杂质增多也使药物含量明显偏低或活性降低,毒副作用显著增加,因此,不同的药物法规都对杂质含量有严格的要求。提纯作用好的晶型在结晶工艺中能够体现出极强的杂质排除能力,使得通过结晶就能得到纯度较高的原料药,有效的克服了药物纯度低带来的药物稳定性低、疗效差、毒性高等缺点。

(5) 本发明提供的晶型 A 原料药和制剂均具有良好的稳定性。晶型 A 原料药在 25°C/60%相对湿度条件下闭口放置,至少 3 个月晶型及化学纯度未发生变化,在 25°C/60%相对湿度条件下敞口放置,至少 3 个月晶型未发生变化,且化学纯度仅降低 0.03%,储存过程中纯度基本保持不变。晶型 A 与辅料混合做成药物制剂后,晶型未发生变化,在 25°C/60%相对湿度条件下放置,至少 3 个月晶型未发生变化。说明晶型 A 原料药和制剂在长期条件下具有较好的稳定性,有利于药物的储存。

同时,晶型 A 原料药在 40°C/75%相对湿度条件下放置至少 3 个月晶型未发生变化,且化学纯度仅降低 0.09%,储存过程中纯度基本保持不变。在 60°C/75%相对湿度条件下至少 1 周晶型未发生变化,且化学纯度仅降低 0.08%,储存过程中纯度基本保持不变。晶型 A 与辅料混合做成药物制剂后,在 40°C/75%相对湿度条件下放置,至少 3 个月晶型未发生变化。说明晶型 A 原料药和制剂在加速条件及更严苛的条件下,具有较好的稳定性。原料药和制剂在加速条件及更严苛的条件下的稳定性对于药物至关重要。原料药和制剂在储存、运输、生产过程中会遇到天气和季节差异、不同地区气候差异等带来的高温和高湿条件。晶型 A 原料药和制剂在苛刻的条件下具有较好的稳定性,有利于避免偏离标签上的贮藏条件对药物质量的影响。

同时,晶型A具有良好的机械稳定性。晶型A原料药经15kN压力压制成片后,晶型保持不变,具有良好的物理稳定性,有利于在制剂干法制粒和压片工艺中保持晶型稳定。

晶型的转变会导致药物的吸收发生变化,影响生物利用度,甚至引起药物的毒副作用。良好的化学稳定性可以确保在储存过程中基本没有杂质产生。晶型A具有良好的物理化学稳定性,保证原料药和制剂质量一致可控,最大程度地减少药物由于晶型改变或杂质产生引起的药物质量变化、生物利用度改变。

(6) 本发明晶型A具有优越的体外溶出度与溶出速率。晶型A制剂在0.1N盐酸介质中,30分钟时的溶出度达89.7%,符合快速溶出的要求。

不同的晶型可能导致制剂在体内有不同的溶出速率,直接影响制剂在体内的吸收、分布、代谢、排泄,最终因其生物利用度不同而导致临床药效的差异。溶出度和溶出速率是药物被吸收的重要前提。良好的体外溶出度预示药物的体内吸收程度较高,在体内暴露特性更好,从而提高生物利用度,提高药物的疗效;高的溶出速率使得给药后药物在血浆中能够很快达到最高浓度值,进而确保药物快速起效。

进一步地,本发明提供的晶型A还具有以下有益效果:

(1) 与现有技术相比,本发明提供的晶型A具有更优的可压性。晶型A好的可压性可以有效改善压片工艺中的硬度/脆碎度不合格、裂片等问题,使制剂工艺更为可靠,改善产品外观,提升产品质量。更优的可压性亦可提升压片速度进而提升生产效率,同时可减少用于改善可压性的辅料的成本支出。

(2) 与现有技术相比,本发明晶型A具有更好的流动性。流动性评价结果表明,晶型A流动性明显优于现有技术晶型。更好的流动性可以避免堵塞生产设备,提升生产效率;晶型A更好的流动性能保证制剂的混合均匀度及含量均匀度、降低制剂的重量差异,提升产品质量。

(3) 与现有技术相比,本发明晶型A具有更优的黏附性。黏附性评价结果表明,晶型A的吸附量远低于现有技术晶型的吸附量。晶型A的黏附性低可有效改善或者避免干法制粒和片剂压片等环节引起的黏轮、黏冲等现象,有利于改善产品外观、重量差异等。此外,晶型A的低黏附性还能有效减少原料的团聚现象,减少物料和器具之间的吸附,利于原料的分散及与其他辅料的混合,增加物料混合时的混合均匀度及最终产品的含量均匀度。

根据本发明的目的,本发明还提供一种药物组合物,所述药物组合物包含有效治疗量的本发明的晶型A及药学上可接受的载体、稀释剂或辅料。

进一步地,本发明提供的晶型A在制备囊泡单胺转运蛋白2抑制剂药物制剂中的用途。

更进一步地，本发明提供的晶型 A 在制备治疗迟发性运动障碍药物制剂中的用途。

本发明中，所述“搅拌”，采用本领域的常规方法完成，例如磁力搅拌或机械搅拌，搅拌速度为50-1800转/分钟，其中，磁力搅拌优选为300-900转/分钟，机械搅拌优选为100-300转/分钟。

所述“干燥”可以在室温或更高的温度下进行。干燥温度为室温到约60℃，或者到50℃，或者到40℃。干燥时间可以为2-48小时，或者过夜。干燥在通风橱、鼓风烘箱或真空烘箱里进行。

本发明中，“晶体”或“多晶型”指被X射线粉末衍射图表征证实的。本领域技术人员能够理解，这里所讨论的理化性质可以被表征，其中的实验误差取决于仪器的条件、样品的准备和样品的纯度。特别是，本领域技术人员公知，X射线粉末衍射图通常会随着仪器条件的不同而有所改变。特别需要指出的是，X射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化，所以衍射峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。事实上，X射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向有关，本文所示的衍射峰强度为说明性而非用于绝对比较。另外，衍射峰角度的实验误差通常在5%或更少，这些角度的误差也应该被考虑进去，通常允许有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差。另外，由于样品厚度等实验因素的影响，会造成衍射峰角度的整体偏移，通常允许一定的偏移。因而，本领域技术人员可以理解的是，本发明中一个晶型的X射线粉末衍射图不必和这里所指的实施例中的X射线粉末衍射图完全一致，任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的X射线粉末衍射图的晶型均属于本发明的范畴之内。本领域技术人员能够将本发明所列的X射线粉末衍射图和一个未知晶型的X射线粉末衍射图相比较，以证实这两组图反映的是相同还是不同的晶型。

在一些实施方案中，本发明的晶型A是纯的，基本没有混合任何其他晶型。本发明中，“基本没有”当用来指新晶型时指这个晶型含有少于20%（重量）的其他晶型，尤其指少于10%（重量）的其他晶型，更指少于5%（重量）的其他晶型，更指少于1%（重量）的其他晶型。

本发明中术语“约”，当用来指可测量的数值时，例如化合物和制剂的质量、时间、温度等，意味着可围绕具体数值有一定的浮动的范围，该范围可以为 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、或 $\pm 0.1\%$ 。

附图说明

图1 晶型 CSIII 的 XRPD 图

图2 晶型 N4 的 XRPD 图

图3 晶型 A 的 XRPD 图

图 4 晶型 A 的 XRPD 图

图 5 晶型 A 的 TGA 图

图 6 晶型 A 的 DSC 图

图 7 晶型 A 的 IR 图

图 8 晶型 A 稳定性实验前后 XRPD 对比图（从上至下依次为：放置前的 XRPD 图，在 25 °C/60%相对湿度敞口放置 3 个月后的 XRPD 图，在 25 °C/60%相对湿度闭口放置 3 个月后的 XRPD 图，在 40 °C/75%相对湿度闭口放置 3 个月后的 XRPD 图，在 60 °C/75%相对湿度闭口放置 1 周后的 XRPD 图）

图 9 晶型 A 经 15kN 的压力压制成片前后 XRPD 对比图（上图为压片前的 XRPD 图，下图为压片后的 XRPD 图）

图 10 晶型 A 制备成制剂前后 XRPD 对比图（从上到下依次为：辅料的 XRPD 图、晶型 A 制备成胶囊剂后的 XRPD 图及晶型 A 的 XRPD 图）

图 11 晶型 A 制剂稳定性实验前后 XRPD 对比图（从上至下依次为：放置前的 XRPD 图、在 25 °C/60%相对湿度闭口放置 3 个月后的 XRPD 图以及在 40 °C/75%相对湿度闭口放置 3 个月后的 XRPD 图）

图 12 晶型 A 制剂的溶出曲线图

具体实施方式

本发明进一步参考以下实施例说明，所述实施例详细描述本发明的晶型的制备和使用方法。对本领域技术人员显而易见的是，对于材料和方法两者的许多改变可在不脱离本发明范围的情况下实施。

本发明中所用到的缩写的解释如下：

XRPD: X 射线粉末衍射

DSC: 差示扫描量热

TGA: 热重分析

IR: 红外光谱

采集数据所用的仪器及方法：

本发明实施例所述的 X 射线粉末衍射图在 Bruker D2 PHASER X 射线粉末衍射仪上采集。本发明所述的 X 射线粉末衍射的方法参数如下：

X 射线光源: Cu, K α

K α 1 (Å): 1.54060; K α 2 (Å): 1.54439

K α 2/K α 1 强度比例: 0.50

电压: 30 千伏特 (kV)

电流: 10 毫安培 (mA)

扫描范围: 自 3.0 至 40.0 度

本发明所述的差示扫描量热分析 (DSC) 图在 TA Q2000 上采集。本发明所述的差示扫描量热分析 (DSC) 的方法参数如下:

扫描速率: 10 °C /min

保护气体: 氮气

本发明所述的热重分析 (TGA) 图在 TA Q500 上采集。本发明所述的热重分析 (TGA) 的方法参数如下:

扫描速率: 10 °C/min

保护气体: 氮气

本发明所述的红外光谱 (IR) 图在 Bruker 公司生产的 VERTEX 70 红外光谱仪上采集, 所述的傅立叶红外光谱仪的方法参数如下:

光源: 中红外光源

检测器: DLATGS

样品扫描次数: 16

分辨率: 4.0

干涉仪: Rock-Solid™

本发明所述的测试纯度的高效液相色谱(HPLC)数据采自于安捷伦 1260, 所用检测器为二极管阵列检测器(DAD)。

HPLC 方法参数如下:

1、色谱柱: Waters Xbridge C18 150×4.6mm, 5 μm

2、流动相: A: 5 mM 磷酸二氢钾+5mM 磷酸二氢钠+0.1%三乙胺水溶液, pH=8.5

B: 乙腈

洗脱梯度如下:

时间 (min)	%B
0.0	25
30.0	60
35.0	80
37.0	80
37.1	25
42.0	25

3、流速: 1.0 mL/min

4、进样量: 10 μL

5、检测波长: 230 nm

6、柱温: 40 °C

7、稀释剂: 乙腈:水 (v:v) = 50:50

本发明所述的测试溶解度、溶出的高效液相色谱(HPLC)数据来自于安捷伦 1260, 所用检测器为二极管阵列检测器(DAD)。

HPLC 方法参数如下:

- 1、色谱柱: Waters Xbridge C18 150×4.6mm, 5 μm
- 2、流动相: A: 0.1%三氟乙酸水溶液
B: 0.1%三氟乙酸乙腈溶液

洗脱梯度如下:

时间 (min)	%B
0	8
10.0	50
12.0	90
12.1	8
17.0	8

- 3、流速: 1.0 mL/min
- 4、进样量: 10 μL
- 5、检测波长: 230 nm
- 6、柱温: 40 °C
- 7、稀释剂: 乙腈:水 (v:v) = 50:50

根据本发明, 作为原料的所述化合物 I 和/或其盐为固体(晶体或无定形)、半固体、蜡或油形式。优选地, 作为原料的化合物 I 和/或其盐为固体粉末形式。

以下实施例中所使用的 Valbenazine 游离碱固体可根据现有技术制备得到, 例如根据 WO2008058261A1 文献所记载的方法制备获得, 使用的对甲苯磺酸可以是对甲苯磺酸的水合物。

具体实施方式

实施例 1 晶型 CSIII 的制备方法

称取 432.1 mg 的游离碱于玻璃小瓶中, 加入 390.8 mg 的对甲苯磺酸, 再加入 1 mL 的 2-MeTHF 到该小瓶中, 在室温下搅拌 3 分钟后, 加入 1 mL 的 2-MeTHF 和 200 μL 的水, 在 -20 °C 下搅拌, 分离固体即得晶型 CSIII。晶型 CSIII 为 2-MeTHF 和水的共溶剂合物, 其 XRPD 图如图 1 所示。

实施例 2 晶型 A 的制备方法

将 46.2 mg 的晶型 CSIII 置于 2.3 mL 苯甲醚溶剂中, 4 °C 下悬浮搅拌, 分离固体, 此时所得固体为晶型 N4, 其 XRPD 图如图 2 所示。将晶型 N4 室温下真空干燥, 得白色的固体。经检测, 所得结晶固体为本发明晶型 A, 其 X 射线粉末衍射数据如表 1, 其 XRPD 图如图 3。

表 1

衍射角 2θ	d 值	强度%
5.88	15.03	100.00
7.06	12.52	3.97
8.68	10.18	4.82
10.98	8.05	5.50
13.29	6.66	14.80
14.27	6.21	3.81
15.75	5.63	10.38
16.26	5.45	4.06
16.96	5.23	2.53
18.15	4.89	5.91
19.00	4.67	5.70
19.76	4.49	17.66
21.58	4.12	4.90
22.88	3.89	3.61
26.98	3.30	2.41
29.40	3.04	1.21
30.00	2.98	1.14
36.01	2.49	0.31

实施例 3 晶型 A 的制备方法

称取 500.1 mg 的游离碱以及 476.1 mg 的对甲苯磺酸于 20 mL 的玻璃小瓶中，加入 4.0 mL 的 2-MeTHF，于 -20 °C 搅拌约 1.5h 后，继续加入 6.0 mL 的 2-MeTHF，搅拌约 1.5h 后，离心，室温真空干燥约 1.5h 后得到固体。

将该固体转移至 100 mL 小瓶，并加入约 45 mL 的苯甲醚溶剂于 -20 °C 搅拌一段时间，然后再加入约 0.5 mL 晶型 N4 的晶种悬浊液后继续搅拌，得到的固体在氮气保护条件下过滤，室温真空干燥过夜后得到 795.8 mg 的晶型 A（扣除晶种后的收率：84%）。其 XRPD 图如图 4 所示，XRPD 数据如表 2 所示。TGA 如图 5 所示，将其加热至 150 °C 约有 2.61% 的质量损失。DSC 如图 6 所示，其在 139.1 °C 附近出现一个吸热峰，该吸热峰为熔化吸热峰。

表 2

衍射角 2θ	d 值	强度%
5.88	15.03	100.00

7.07	12.50	2.17
8.73	10.13	3.78
10.96	8.07	4.57
13.28	6.67	8.85
13.74	6.45	4.44
15.84	5.59	6.64
16.20	5.47	3.38
19.01	4.67	3.86
19.76	4.49	11.88
21.76	4.09	3.40
22.89	3.88	2.81
23.89	3.72	2.51
30.01	2.98	2.06

实施例 4 晶型 A 的 IR 测定

取适量的晶型 A，测试其红外数据，红外谱图如图 7 所示。

由红外谱图可以看出，本发明的晶型 A 在 621.81cm^{-1} (w)、 682.24cm^{-1} (s)、 710.21cm^{-1} (w)、 773.12cm^{-1} (w)、 786.44cm^{-1} (m)、 813.86cm^{-1} (w)、 866.03cm^{-1} (w)、 893.90cm^{-1} (w)、 940.44cm^{-1} (w)、 969.18cm^{-1} (w)、 1011.74cm^{-1} (s)、 1036.51cm^{-1} (s)、 1062.25cm^{-1} (w)、 1123.24cm^{-1} (s)、 1192.18cm^{-1} (s)、 1208.69cm^{-1} (s)、 1264.51cm^{-1} (m)、 1356.58cm^{-1} (w)、 1385.50cm^{-1} (w)、 1466.67cm^{-1} (w)、 1522.01cm^{-1} (m)、 1614.23cm^{-1} (w)、 1748.34cm^{-1} (m) ($\pm 2\text{cm}^{-1}$) 处有吸收峰。

实施例 5 晶型 A 的动态溶解度

模拟肠道液体，例如 FaSSIF(模拟禁食状态肠液)、FeSSIF(模拟进食状态肠液)属于生物相关介质，此类介质能更好地反映胃肠道生理环境对药物释放产生的影响，在此类介质中测试的溶解度与人体环境中的溶解度更加接近。

取本发明的晶型 A 及现有技术形式 I 各 20 mg 分别溶于 1.5 mL 的 FaSSIF、1.5 mL 的 FeSSIF 配制成饱和溶液，平衡 15 分钟，30 分钟、1 小时后分别用高效液相色谱法测试饱和溶液中样品的含量(mg/mL)，结果如表 3 所示。

表 3

介质	晶型 A			现有技术形式 I		
	15 分钟	30 分钟	1 小时	15 分钟	30 分钟	1 小时
	(mg/mL)	(mg/mL)	(mg/mL)	(mg/mL)	(mg/mL)	(mg/mL)
FaSSIF	31.429	31.306	31.828	30.637	30.189	31.010
FeSSIF	41.871	41.656	41.282	34.054	34.628	35.012

结果表明本发明晶型 A 较现有技术晶型具有更高的溶解度。

实施例 6 晶型 A 引湿性

按照中国药典 2015 年版通则 9103 药物引湿性试验指导原则, 进行引湿性实验, 实验方法如下:

1. 取干燥的具塞玻璃称量瓶 (外径为 50mm, 高为 15mm), 于试验前一天置于适宜的 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 恒温干燥器 (下部放置氯化铵或硫酸铵饱和溶液) 或人工气候箱 (设定温度为 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, 相对湿度为 $80\% \pm 2\%$) 内, 精密称定重量 (m_1)。

2. 取供试品适量, 平铺于上述称量瓶中, 供试品厚度一般约为 1mm, 精密称定重量 (m_2)。

3. 将称量瓶敞口, 并与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下 24 小时。

4. 盖好称量瓶盖, 精密称定重量 (m_3)。

$$\text{增重百分率} = \frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100\%$$

分别测试本发明晶型 A 和现有技术形式 I 的引湿性, 测试结果如表 4 所示。

表 4

质量 (mg) \ 晶型	晶型 A	现有技术形式 I
m_1	10340.92	10563.61
m_2	10414.99	10650.56
m_3	10415.17	10650.91
增重百分率	0.24%	0.40%

晶型 A 在中国药典 2015 年版通则 9103 药物引湿性试验指导原则条件下引湿性增重仅为 0.24%, 而现有技术形式 I 在相同条件下引湿性增重为 0.40%, 晶型 A 引湿性优于现有技术。

实施例 7 晶型 A 的提纯效果

通过游离碱制备得到本发明晶型 A, 采用 HPLC 测定起始物、本发明的晶型 A 的化学纯度, 测试结果如表 5 所示。

表 5

晶型	化学纯度	杂质个数	纯度提升
起始原料	99.09%	8	——
晶型 A	99.38%	5	0.29%

结果表明, 通过起始物料制备得到晶型 A 后纯度有较为明显提升, 纯度由原来的 99.09% 提升至 99.38%, 可检出杂质个数由原来的 8 个减少至 5 个, 说明本发明晶型 A 具有很好的提纯效果。

实施例 8 晶型 A 的稳定性

取本发明的晶型 A 四份样品于 25 °C/60%相对湿度敞口和闭口放置 3 个月, 40 °C/75%相对湿度闭口放置 3 个月, 60 °C/75%相对湿度闭口放置 1 周后取样, 采用 XRPD 和 HPLC 法测定晶型与纯度的变化。结果如下表所示:

表 6

放置条件	放置时间	晶型变化	纯度变化%
25 °C /60%相对湿度 (敞口)	3 个月	晶型保持不变 (图 8)	0.03
25 °C /60%相对湿度 (闭口)	3 个月	晶型保持不变 (图 8)	0
40 °C /75%相对湿度 (闭口)	3 个月	晶型保持不变 (图 8)	0.09
60 °C /75%相对湿度 (闭口)	1 周	晶型保持不变 (图 8)	0.08

结果表明, 本发明的晶型 A 在 25 °C/60%相对湿度闭口条件下至少 3 个月晶型保持不变且杂质含量不变, 在 25 °C/60%相对湿度敞口以及 40 °C/75%相对湿度闭口条件下至少可稳定 3 个月, 可见, 晶型 A 在长期和加速条件下均可保持良好的稳定性。60 °C/75%相对湿度条件下闭口至少可稳定 1 周, 可见本发明晶型 A 在更严苛的条件下稳定性也很好。

实施例 9 晶型 A 的机械稳定性

称取晶型 A 约 0.1g 至压片模具中, 使用 15KN 压力进行压片, 并保持压力 1 分钟后, 卸下压力, 取出模具中的样品, 进行 XRPD 检测。结果表明压片前后晶型保持不变, XRPD 图如图 9 所示。

实施例 10 晶型 A 的制剂制备

制剂处方如表 7 所示。

表 7

编号	成分	mg/粒
1	化合物 I 二对甲苯磺酸盐 (晶型 A)	73.0
2	甘露醇(160C)	106.0
3	部分预胶化淀粉 (Starch 1500)	18.0
4	胶态二氧化硅 (AEROSIL 200 Pharma)	1.0
5	硬脂酸镁 (5712)	1.0
小计		199.0
6	硬脂酸镁 (5712)	1.0
总计		200.0

制剂工艺如表 8 所示。

表 8

阶段	步骤
预混	根据处方称取 No.1 ~ 5 的物料至 LDPE 袋中,手动混合 2 min;
模拟干法制粒	单冲手动压片机 (型号: ENERPAC; 模具: ϕ 20 mm 圆; 片重: 500 mg; 压力: 5 ± 0.5 KN) 压片; 用研钵将薄片碾碎, 过 20 目筛;
终混	称取外加辅料 6, 与上述干法制粒得到的颗粒混合, 放入 LDPE 袋中, 手动混合 2 min;
胶囊灌装	称取 $200\text{ mg} \pm 2\text{ mg}$ 总混粉灌装至 1 # 胶囊壳中;
包装	瓶装: 35 cc HDPE 瓶, 每瓶一粒并加 1 g 干燥剂。

将晶型 A 制备成胶囊剂后, 采用 XRPD 检测其晶型, 结果表明晶型 A 未发生变化, 制剂处方工艺前后晶型保持稳定, 其 XRPD 图如图 10 所示。

实施例 11 晶型 A 在制剂中的稳定性

将晶型 A 胶囊剂用 HDPE 瓶封装, 放置于 25 °C /60%RH 和 40 °C/75%RH 的条件下并于 3 个月后进行取样检测晶型, 考察晶型 A 的制剂稳定性, XRPD 对比图如图 11 所示。结果表明, 晶型 A 制剂在 25 °C/60%RH 和 40 °C/75%RH 条件下至少可以保持 3 个月稳定。

实施例 12 晶型 A 制剂的体外溶出度

对实施例 10 获得的含晶型 A 的胶囊测试体外溶出情况, 条件如下:

溶出介质: 0.1 mol/L 的 HCl 溶液

溶出方法: 桨法+沉降篮

介质体积: 900 mL

转速: 50 rpm

介质温度: 37 °C

晶型 A 制剂的体外溶出情况如下表, 图 12 所示, 表明以本发明晶型 A 为活性成分的胶囊剂在 30min 时溶出即可达到 80%以上, 符合快速溶出的要求, 具有良好的溶出度。

表 9

时间 (min)	累积溶出度(%)
0	0.0
5	18.2
10	44.5

15	62.2
20	73.4
30	89.7

实施例 13 晶型 A 的可压性

采用手动压片机进行压片，压片时，选择可以压制成圆柱体片剂的圆形平冲(保证片剂的各向同性)，加入一定量的现有技术形式 I 和本发明晶型 A 样品，分别采用一定的压力压制成圆形片剂，室温放置 24 h，待完全弹性复原后采用片剂硬度测定仪测试其径向破碎力(硬度，H)。采用游标卡尺测量片剂的直径(D)和厚度(L)，利用公式 $T=2H/\pi DL$ 计算出不同硬度下粉体的抗张强度。在一定的压力下，抗张强度越大的，表示其可压性越好。样品量较少时，采用下表中的推荐参数进行测试。

表 10 抗张强度测试推荐参数

模具	样品量	压力
Φ6 mm 圆形平冲	80 mg	10 kN

现有技术形式 I 和本发明晶型 A 的实验测定结果如表 11 所示。

表 11

晶型	厚度(mm)	直径(mm)	硬度(N)	抗张强度(MPa)
形式 I	2.30	6.04	16.5	0.86
晶型 A	2.33	6.11	30.4	1.36

结果表明，晶型 A 的抗张强度为 1.36MPa，而形式 I 的抗张强度为 0.86MPa，本发明晶型 A 的可压性相较于形式 I 具有明显的优势。

实施例 14 晶型 A 的流动性

制剂工艺过程中，通常可采用可压性系数(Compressibility index)或卡尔系数(Carr Index)来评价粉体或中间体颗粒的流动性，测定方法为将一定量的粉体轻轻装入量筒后测量最初松体积；采用轻敲法使粉体处于最紧状态，测量最终的体积；计算松密度 ρ_0 与振实密度 ρ_f ；根据公式 $c=(\rho_f-\rho_0)/\rho_f$ 计算可压性系数。

可压性系数对粉体流动性的界定标准参考 ICH Q4B 附录 13，详见表 12。

表 12

可压性系数 (%)	流动性
≤ 10	极好
11-15	好

16-20	一般
21-25	可接受
26-31	差
32-37	很差
>38	极差

晶型 A 和现有技术形式 I 的流动性评价结果见表 13，结果表明晶型 A 的流动性明显优于现有技术晶型。

表 13

晶型	堆密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	卡尔系数	流动性
形式 I	0.144	0.174	17%	一般
晶型 A	0.179	0.209	14%	好

实施例 15 晶型 A 的黏附性

分别将 30mg 晶型 A 和现有技术形式 I 加入到 8 mm 圆形平冲中,采用 10 kN 的压力进行压片处理,压片后停留约半分钟,称量冲头吸附的粉末量。采用该方法连续压制数次后,记录冲头累计的最终黏附量、压制过程中的最高黏附量和平均黏附量。具体的实验结果见表 14。

表 14

晶型	累计最终吸附量(mg)	最高吸附量(mg)
形式 I	0.21	7.58
晶型 A	0.06	0.17

实验结果表明,现有技术晶型的累计吸附量是晶型 A 的 3 倍多,晶型 A 的黏附性优于现有技术晶型。

上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点,其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施,并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种 Valbenazine 二对甲苯磺酸盐的晶型 A，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 $5.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。
2. 根据权利要求 1 所述的晶型 A，其特征还在于，使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 $11.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的 1 处或 2 处或 3 处具有特征峰。
3. 一种权利要求 1 所述的 Valbenazine 二对甲苯磺酸盐晶型 A 的制备方法，其特征在于：将 Valbenazine 二对甲苯磺酸盐的溶剂合物置于醚类溶剂中，在 -20°C - 25°C 温度下悬浮搅拌，过滤固体，干燥得到晶型 A。
4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，所述 Valbenazine 二对甲苯磺酸盐的溶剂合物为 2-MeTHF 和水的共溶剂合物，所述醚类溶剂为苯甲醚。
5. 根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于，所述 2-MeTHF 和水的共溶剂合物为晶体形式，使用 Cu-K α 辐射，其 X 射线粉末衍射图与图 1 一致。
6. 一种药物组合物，所述药物组合物包含有效治疗量的权利要求 1 中所述的晶型 A 及药学上可接受的载体、稀释剂或辅料。
7. 权利要求 1 中所述的晶型 A 在制备囊泡单胺转运蛋白 2 抑制剂药物中的用途。
8. 权利要求 1 中所述的晶型 A 在制备治疗迟发性运动障碍药物中的用途。

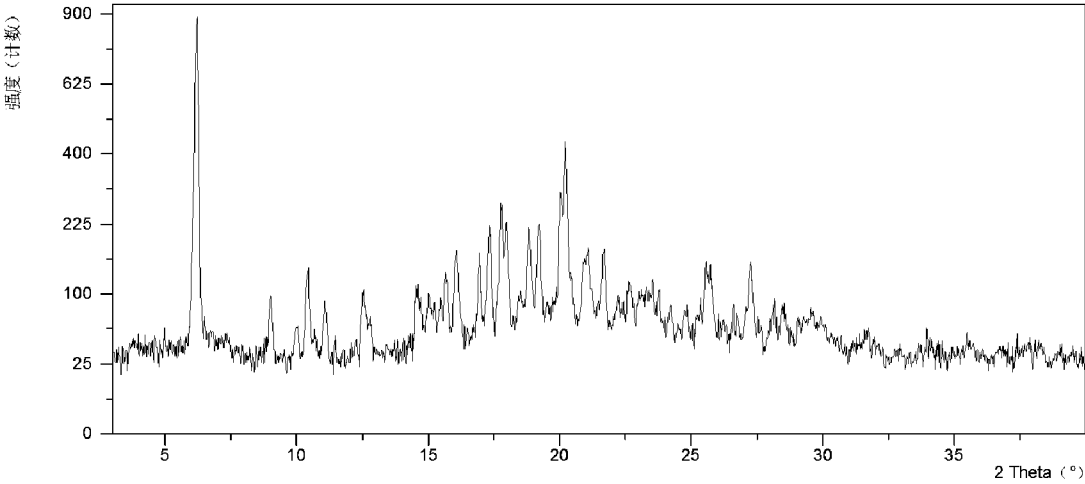


图 1

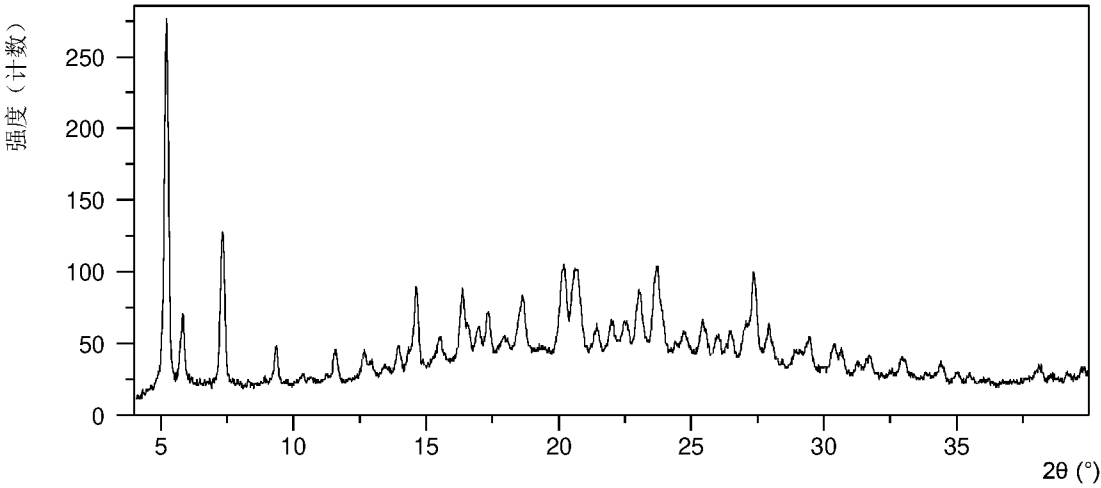


图 2

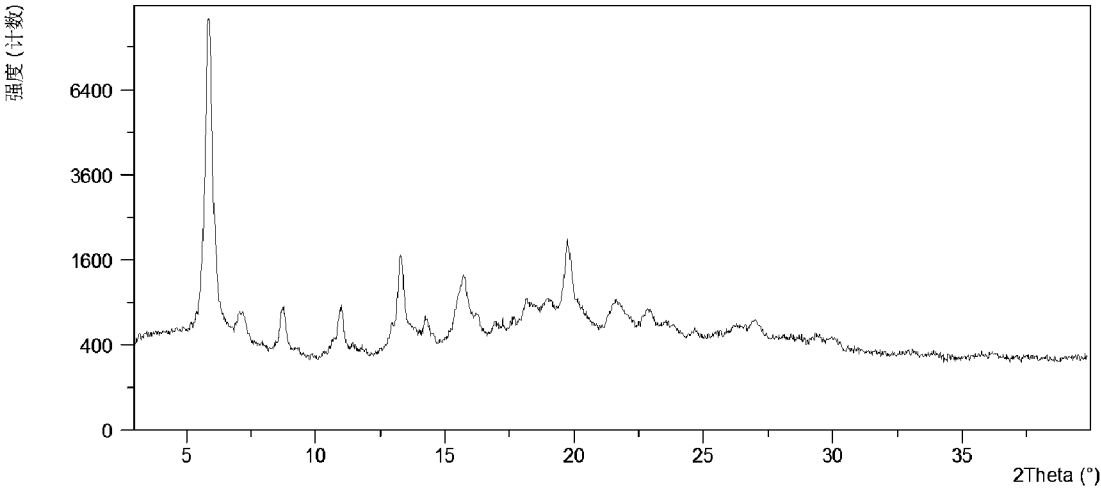


图 3

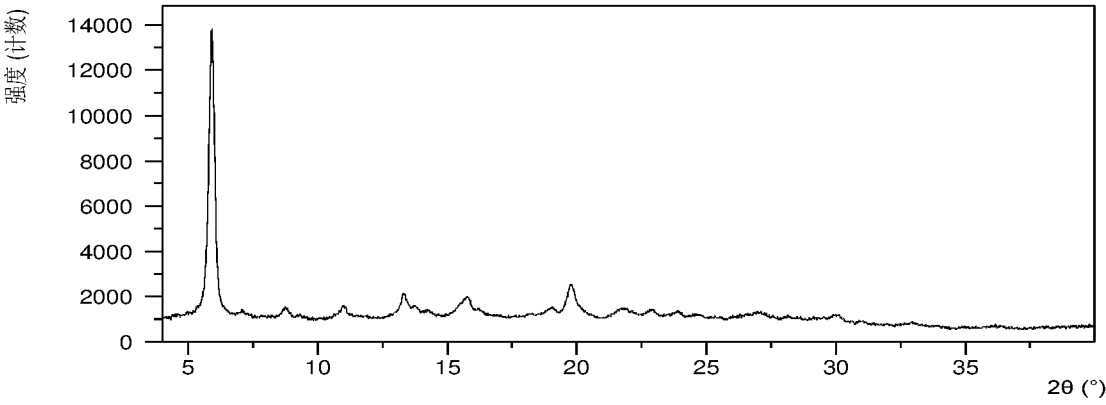


图 4

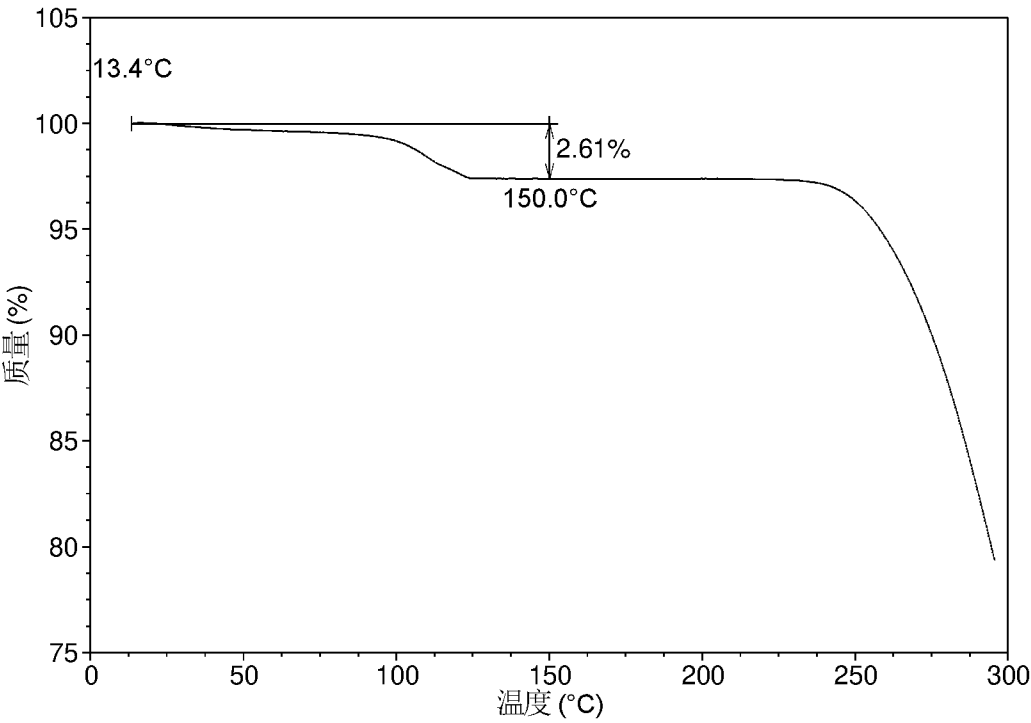


图 5

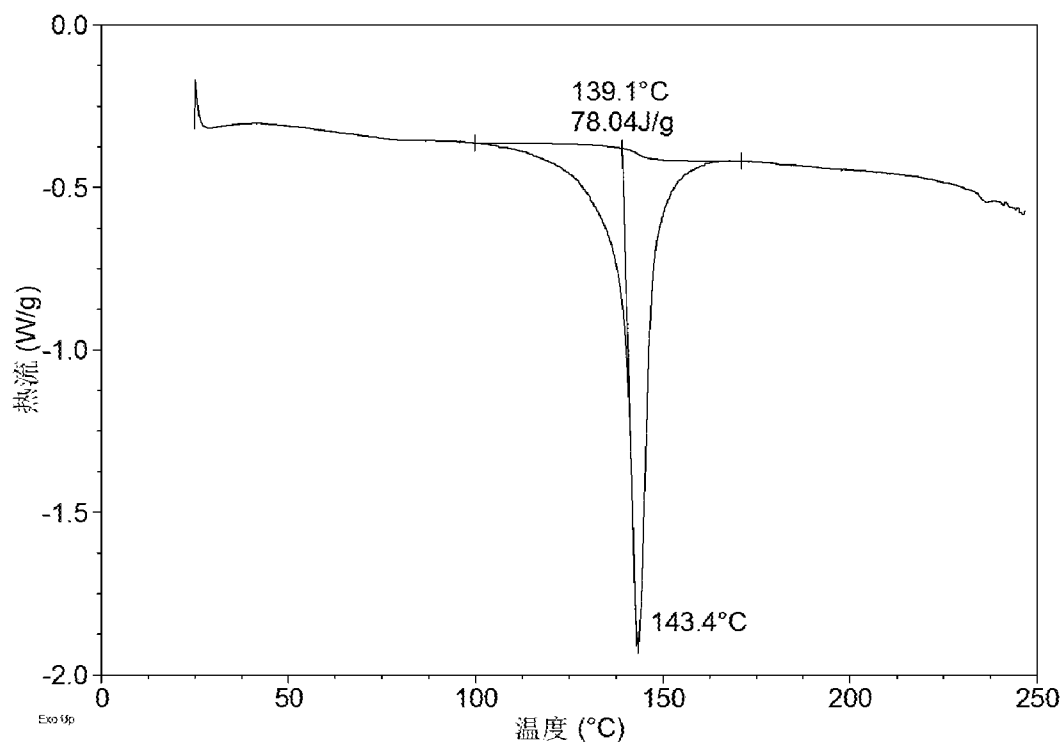


图 6

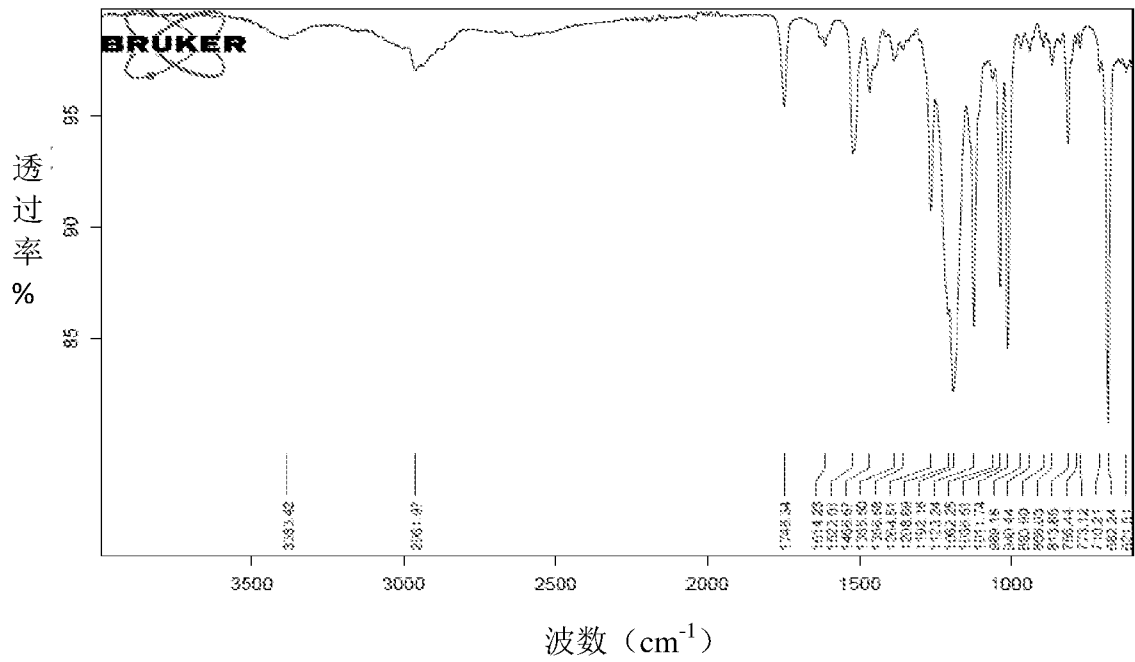


图 7

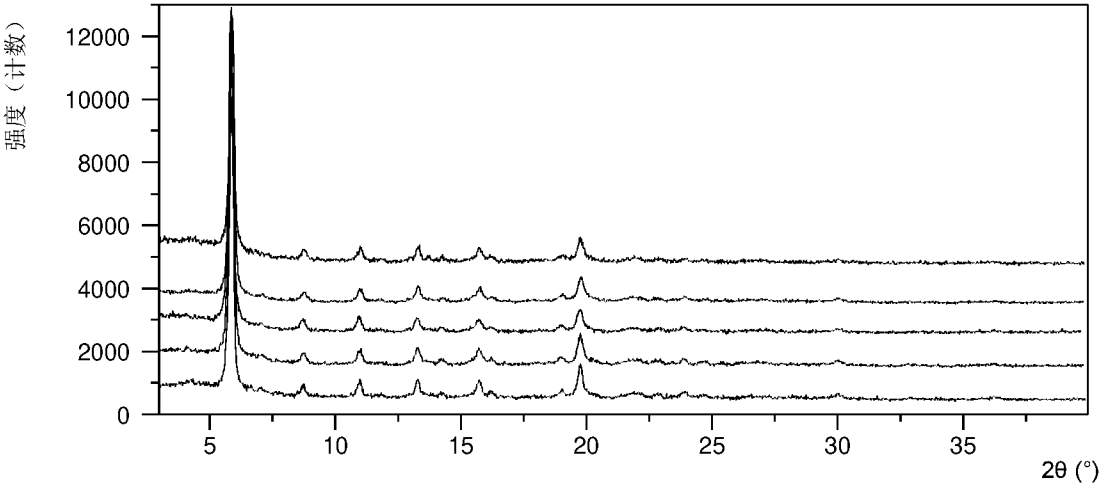


图 8

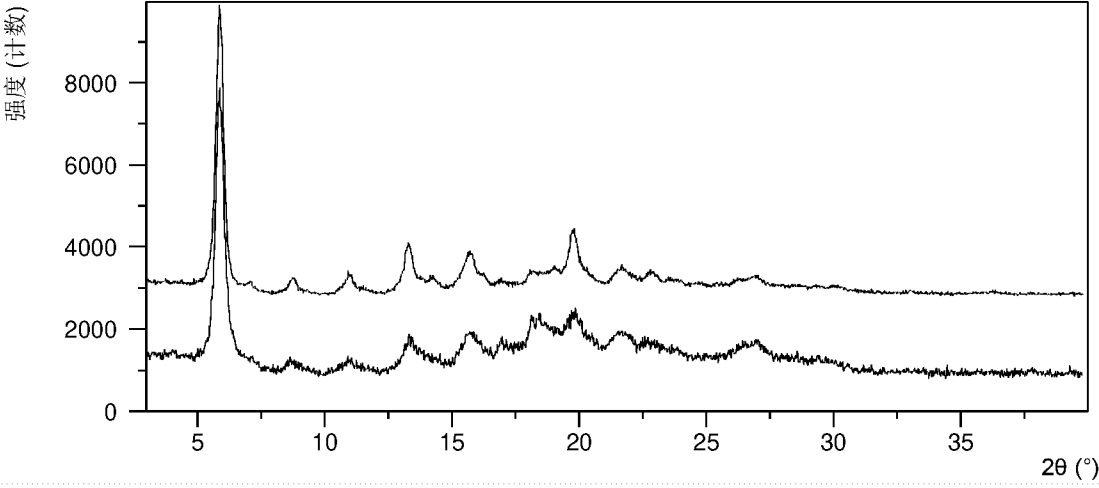


图 9

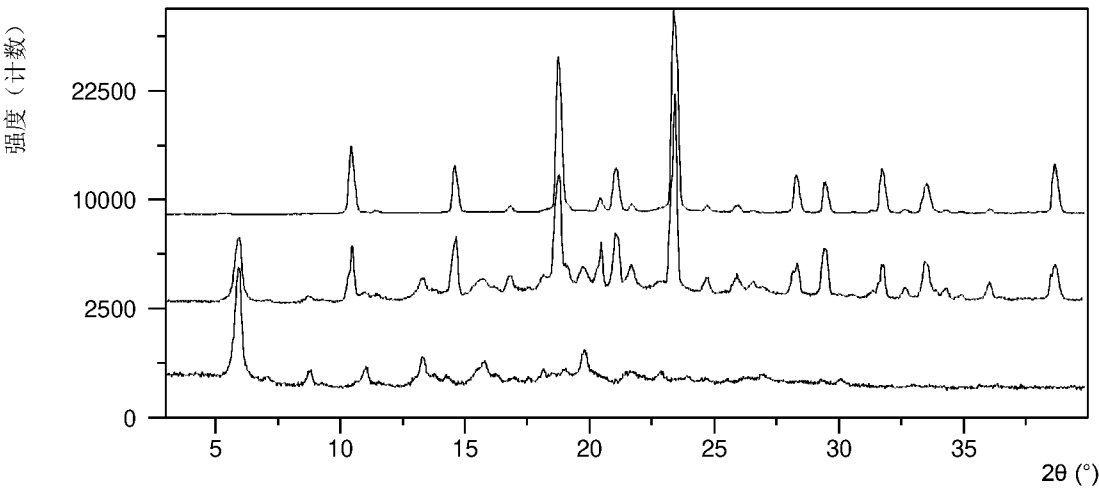


图 10

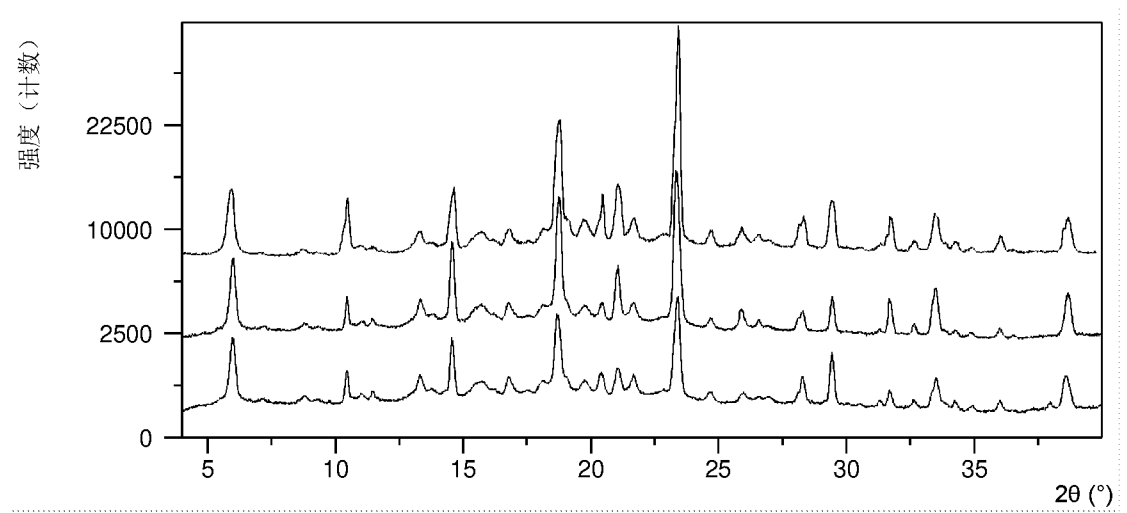


图 11

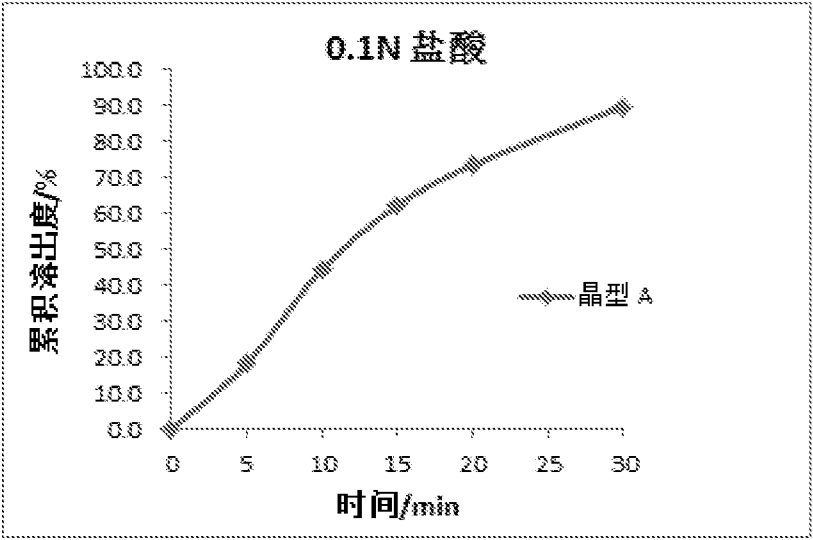


图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/124039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)n; A61K 31/4375(2006.01)n

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)

C07D471; A61P25

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, STN, 万方, WANFANG, 百度, BAIDU: 戊苯可宁, 纈苯那嗪, NBI-98854, 对甲苯磺酸, 晶型, 稳定性, 引湿, 1025504-45-3, 1639208-54-0, search for structural formula

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/112857 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.) 29 June 2017 (2017-06-29) embodiments F, G and F	1-8
X	WO 2017/075340 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.) 04 May 2017 (2017-05-04) embodiments 8, 10 and 11, figures 8-9, description, paragraphs 194-197, and claims 89-95	1-8
PX	WO 2018/153632 A1 (SANDOZ AG) 30 August 2018 (2018-08-30) embodiments 1-12	1-8
PX	WO 2018/067945 A1 (ASSIA CHEMICAL IND LTD. ET AL.) 12 April 2018 (2018-04-12) embodiments 7-32	1-8

☐ 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

12 March 2019

Date of mailing of the international search report

28 March 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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/124039

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017/112857	A1	29 June 2017	CN	108925135	A	30 November 2018
				JP	2019500372	A	10 January 2019
				EP	3394057	A1	31 October 2018
				US	10160757	B2	25 December 2018
				CA	3009169	A1	29 June 2017
				US	2017183346	A1	29 June 2017
WO	2017/075340	A1	04 May 2017	SG	11201803408P	A	30 May 2018
				MX	2018005136	A	07 May 2018
				KR	20180075591	A	04 July 2018
				BR	112018008460	A2	06 November 2018
				CA	3002074	A1	04 May 2017
				US	10065952	B2	04 September 2018
				AU	2016343633	A1	10 May 2018
				EP	3368534	A1	05 September 2018
				CO	2018004589	A2	19 July 2018
				US	2017145008	A1	25 May 2017
				JP	2018531963	A	01 November 2018
				EA	201890852	A1	31 October 2018
				CN	108473489	A	31 August 2018
				PH	12018500900	A1	12 November 2018
WO	2018/153632	A1	30 August 2018	None			
WO	2018/067945	A1	12 April 2018	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/124039

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)n; A61K 31/4375(2006.01)n

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)

C07D471; A61P25

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, EPDOC, CNPAT, CNKI, STN, 万方, 百度: 戊苯可宁, 缙苯那嗪, NBI-98854, 对甲苯磺酸, 晶型, 稳定性, 引湿, 1025504-45-3, 1639208-54-0, 结构通式检索

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	W0 2017/112857 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.) 2017年 6月 29日 (2017 - 06 - 29) 实施例F, G, H	1-8
X	W0 2017/075340 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC.) 2017年 5月 4日 (2017 - 05 - 04) 实施例8, 10, 11, 说明书附图图8-图9, 说明书第194-197段, 权利要求89-95	1-8
PX	W0 2018/153632 A1 (SANDOZ AG) 2018年 8月 30日 (2018 - 08 - 30) 实施例1-12	1-8
PX	W0 2018/067945 A1 (ASSIA CHEMICAL IND LTD. 等) 2018年 4月 12日 (2018 - 04 - 12) 实施例7-32	1-8

☐ 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

2019年 3月 12日

国际检索报告邮寄日期

2019年 3月 28日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

受权官员

王超

电话号码 86-(10)-53962337

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/124039

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	2017/112857	A1	2017年 6月 29日	CN	108925135	A	2018年 11月 30日
				JP	2019500372	A	2019年 1月 10日
				EP	3394057	A1	2018年 10月 31日
				US	10160757	B2	2018年 12月 25日
				CA	3009169	A1	2017年 6月 29日
				US	2017183346	A1	2017年 6月 29日
WO	2017/075340	A1	2017年 5月 4日	SG	11201803408P	A	2018年 5月 30日
				MX	2018005136	A	2018年 5月 7日
				KR	20180075591	A	2018年 7月 4日
				BR	112018008460	A2	2018年 11月 6日
				CA	3002074	A1	2017年 5月 4日
				US	10065952	B2	2018年 9月 4日
				AU	2016343633	A1	2018年 5月 10日
				EP	3368534	A1	2018年 9月 5日
				CO	2018004589	A2	2018年 7月 19日
				US	2017145008	A1	2017年 5月 25日
				JP	2018531963	A	2018年 11月 1日
				EA	201890852	A1	2018年 10月 31日
				CN	108473489	A	2018年 8月 31日
				PH	12018500900	A1	2018年 11月 12日
				无			
WO	2018/153632	A1	2018年 8月 30日	无			
WO	2018/067945	A1	2018年 4月 12日	无			