(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
2010 年 9 月 16 日 (16.09.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/102554 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/CN2010/070931

(22) 国际申请日: 2010 年 3 月 9 日 (09.03.2010)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200910047329.2 2009 年 3 月 10 日 (10.03.2009) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **上海医药工业研究院 (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **单汉滨 (SHAN, Hanbin)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **张鹏 (ZHANG, Peng)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **袁哲东 (YUAN, Zhedong)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **蒋旭东 (JIANG, Xudong)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **黄雨 (HUANG, Yu)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **王胡博 (WANG, Hubo)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **曹旭峰 (CAO, Xufeng)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **程兴栋 (CHENG, Xingdong)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **俞雄 (YU, Xiong)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。

(74) 代理人: **上海金盛协力知识产权代理有限公司 (SHANGHAI CO-EFFORT IPR AGENT CO., LTD.)**; 中国上海市陆家嘴环路 958 号华能联合大厦 31 楼, Shanghai 200120 (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,

[见续页]

(54) **Title**: NEW CRYSTALLINE FORM VI OF AGOMELATINE, PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREOF

(54) **发明名称** : 阿戈美拉汀的新晶型VI及其制备方法和应用

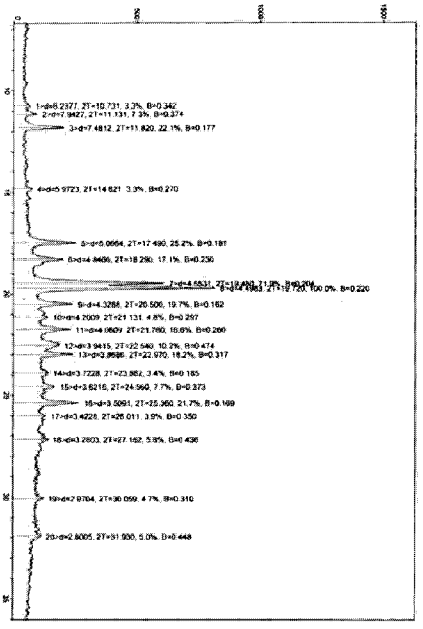


图 1 / FIG. 1

(57) **Abstract**: A new crystalline form of Agomelatine, its preparation method and application are provided. There are main peaks where diffraction angles 2θ are 11.13, 11.82, 17.49, 18.29, 19.48, 19.72, 20.50, 21.76, 22.54, 22.97, 24.56, 25.36, 27.16 and 31.93 in the X-ray diffraction pattern of the crystalline form powder of Agomelatine. The new crystalline form has good purity, stability and repeatability, and has advantages in pharmaceutics. In addition, the stability and solubility are better than those of current crystalline forms.

(57) **摘要**: 本发明提供了阿戈美拉汀的一种新晶型及其制备方法和应用。阿 戈美拉汀的晶型粉末 X 射线衍射图中，在衍射角 度 2θ 为 11.13、11.82、17.49、18.29、19.48、19.72、20.50、21.76、22.54、22.97、24.56、25.36、27.16、31.93 度处有主峰。该新的晶型纯度好、晶形稳定且重现性好， 在制剂方面具有优势。 另外在稳定性和溶解度上更优于现有的几种晶型。

WO 2010/102554 A1

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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

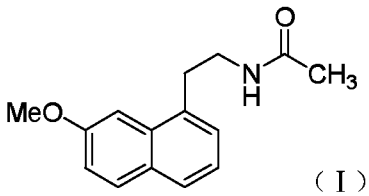
阿戈美拉汀的新晶型VI及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及式阿戈美拉汀 N-[2-（7-甲氧基-1-萘基）]乙酰胺的一种晶型 ，及其制备方法和应用。

技术背景

阿戈美拉汀(agomelatine)，化学名为 N-[2 -(7 -甲氧基- 1 -萘基)乙基]乙酰胺，化学结构如下式（ Ⅰ）所示，商品名 Valdoxan。



（Ⅰ）

它具有双重作用，不仅是褪黑激素能系统受体的激动剂，还有拮抗 $5HT_2C$ 受体的作用，其性质使其在中枢神经系统具备活性，尤其在严重抑郁症、季节性情感障碍、睡眠障碍、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠和疲劳、食欲紊乱和肥胖症的治疗中具有活性。它是第一个褪黑激素类抗抑郁药，能有效治疗抑郁症，改善睡眠参数和不影响性功能。阿戈美拉汀的制备方法和治疗用途在欧洲专利说明书EP0447285 中已有报道。

鉴于该化合物的药学价值，获得纯度好、晶形稳定且重现性好的该化合物是重要的，使其在制剂方面具有优势，并且足够稳定可以长期存储，且对温度、光、湿度或氧气水平没有特定要求。

在中国专利 CN200510071611.6 、 CN200610108396.7 、CN200610108394.8、CN200610108395.2 说明书中分别公开了三种阿戈美拉

汀的Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ晶形及其制备方法。

其中晶型Ⅱ是通过乙醇与水重结晶制得。晶形Ⅲ的制备方法：在 110℃加热阿戈美拉汀直至完全熔化，然后缓慢冷却直至结晶得到。晶形Ⅳ的制备方法：在 110℃加热阿戈美拉汀直至完全熔化，然后在 50 和 70℃之间迅速冷却，并在 70℃维持约 5 小时直至结晶得到。晶形Ⅴ的制备方法：对阿戈美拉汀进行所谓的“高能”机械研磨制得。

发明概要

本发明的目的是提供一种新的阿戈美拉汀的晶型，即晶型Ⅵ，该晶型在制剂方面显示出有价值的特性。

本发明的另一目的是提供阿戈美拉汀晶型Ⅵ的制备方法，该制备方法操作简单，重现性好。

阿戈美拉汀的晶型 ，其粉末 X 射线衍射图中，在衍射角度 2θ 为 11.13、11.82、17.49、18.29、19.48、19.72、20.50、21.76、22.54、22.97、24.56、25.36、27.16、31.93 度处有主峰。

阿戈美拉汀的晶型 ，其粉末 X 射线衍射图中，在有主峰的衍射角度 2θ 处对应的相对强度（以百分百计）如下表示：

2θ°	相对强度
11.13	12.4
11.82	17.8
17.49	20.7
18.29	17.9

19.48	66.8
19.72	100
20.50	14.5
21.76	19.7
22.54	22.0
22.97	26.2
24.56	13.1
25.36	16.7
27.16	12.2
31.93	10.1

阿戈美拉汀晶型Ⅵ的制备方法，该方法是先将阿戈美拉汀溶于醋酸，然后加入 0-25℃的水中，结晶析出。

上述阿戈美拉汀晶型Ⅵ的制备方法，加入水中时最好缓慢加入，具体操作可以采用滴加的方法，并不停的进行搅拌，以利于结晶析出。

本发明所得到的阿戈美拉汀晶型Ⅵ，对其进行药理研究结果显示，可用于治疗褪黑素能系统疾病，睡眠障碍、紧张、焦虑症、季节性情感障碍或严重抑郁症、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠或疲劳、精神分裂症、恐惧症、抑郁症等。

本发明所提供的阿戈美拉汀晶型Ⅵ，可与药学上的各种辅料或赋性剂一起制得各种药物剂型，用于口服或注射使用。

本发明得到了一种新的阿戈美拉汀晶型Ⅵ，纯度好、晶形稳定且重现性好，在制剂方面具有优势。另外在稳定性和溶解度上更优于现有的几种

晶型。

附图说明

图 1 是本发明实施例 1 所得晶型Ⅵ的 X 射线衍射图谱。采用 Bruker D8 ADVANCE 仪测定。测定条件如下：CuKa 40Kv 40mA 为光源，步长 0.02°，扫描速度：8°/min，扫描范围：3°～80°，室温。

发明内容

实施例 1

将 1g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 4ml 醋酸中，缓慢滴加入水 80ml 中，维持在 0℃搅拌 3.5 小时，过滤，固体用水 8ml*2 洗涤，55℃下真空干燥至恒重，得到白色固体 0.91g。纯度：99.6%，熔点：97-98℃。

实施例 2

将 1g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 4ml 醋酸中，缓慢滴加入水 80ml 中，维持在 5℃搅拌 3 小时，过滤，固体用水 8ml*2 洗涤，55℃下真空干燥至恒重，得到白色固体 0.90g。纯度：99.6%，熔点：97-98℃。

实施例 3

将 2g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 8ml 醋酸中，缓慢滴加入水 160ml 中，维持在 20℃搅拌 3 小时，过滤，固体用水 16ml*2 洗涤，55℃下真空干燥至恒重，得到白色固体 1.76g。纯度：99.6%，熔点：97-98℃。

实施例 2 中所得阿戈美拉汀的晶型 ，其干燥后的粉末状产品实测 X 射线衍射图中，晶面间距 d、布拉格 2θ 角和相对强度值为：

2θ°	d(A)	相对强度
11.13	7.942	12.4
11.82	7.481	17.8
17.49	5.066	20.7
18.29	4.846	17.9
19.48	4.553	66.8
19.72	4.498	100
20.50	4.328	14.5
21.76	4.080	19.7
22.54	3.941	22.0
22.97	3.868	26.2
24.56	3.621	13.1
25.36	3.509	16.7
27.16	3.280	12.2
31.93	2.800	10.1

使用的测试仪器？

实验结果测试：

分别将晶型Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ分别放入40℃的恒温箱中，放置20天，通过高效液相色谱法对这些晶型的稳定性进行研究。

1、样品纯度测定

色谱条件：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以10mM/L磷酸缓冲盐（用氢氧化钠调节pH至7.0）和乙腈体积比为2:7的混合溶液作为流动相；

柱温为 40℃；检测波长为 220nm。通过内标法测定纯度。

用流动相分别将晶型Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ配置成 1mg/mL 的溶液，各取 10μL 注入液相色谱仪，记录色谱图。

2、样品含量测定

测定方法参考样品纯度测定的方法，用外标法进行测定，结果见表一：

表一

样品名称	晶型Ⅱ纯度	晶型Ⅲ纯度	晶型Ⅳ纯度	晶型Ⅵ纯度
放置前	99.79%	99.77%	99.82%	99.60%
恒温箱放置20天后	99.24%	99.10%	99.54%	99.55%

3、水溶性测定

测定方法采用 HPLC 方法，用外标法进行测定。结果如下表二：

表二

样品名称	晶型Ⅱ纯度	晶型Ⅵ纯度
纯度	99.79%	99.77%
溶解度（mg/ml）	1.11	1.24

根据测试结果看到，本发明的阿戈美拉汀新晶型Ⅵ在稳定性和溶解度上比现有的几个晶型更有优势。且在制备方法上，也比现有的晶型Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ更有工业应用价值。

权利要求

1. 阿戈美拉汀的晶型 ，其粉末 X 射线衍射图中，在衍射角度 2θ 为 11.13、11.82、17.49、18.29、19.48、19.72、20.50、21.76、22.54、22.97、24.56、25.36、27.16、31.93 度处有主峰。

2. 如权利要求 1 所述的阿戈美拉汀的晶型 ，其粉末 X 射线衍射图中，在有主峰的衍射角度 2θ 处对应的相对强度如下：

2θ°	相对强度
11.13	12.4
11.82	17.8
17.49	20.7
18.29	17.9
19.48	66.8
19.72	100
20.50	14.5
21.76	19.7
22.54	22.0
22.97	26.2
24.56	13.1
25.36	16.7
27.16	12.2
31.93	10.1

3. 如权利要求 1 或 2 所述的阿戈美拉汀晶型的制备方法，该方法是先将阿戈美拉汀溶于醋酸，然后加入 0-25℃的水中，结晶析出。

4. 如权利要求 3 所述的阿戈美拉汀晶型的制备方法，其特征在于：是将阿戈美拉汀的醋酸溶液缓慢加入水中，同时不停搅拌。

5. 一种药物组合物，由权利要求 1 或 2 所述的阿戈美拉汀晶型和药学上可接受的辅料或赋性剂组成。

6. 权利要求 1 或 2 所述的阿戈美拉汀晶型在治疗褪黑素能系统疾病，睡眠障碍、紧张、焦虑症、季节性情感障碍或严重抑郁症、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠或疲劳、精神分裂症、恐惧症、抑郁症疾病的药物中的应用。

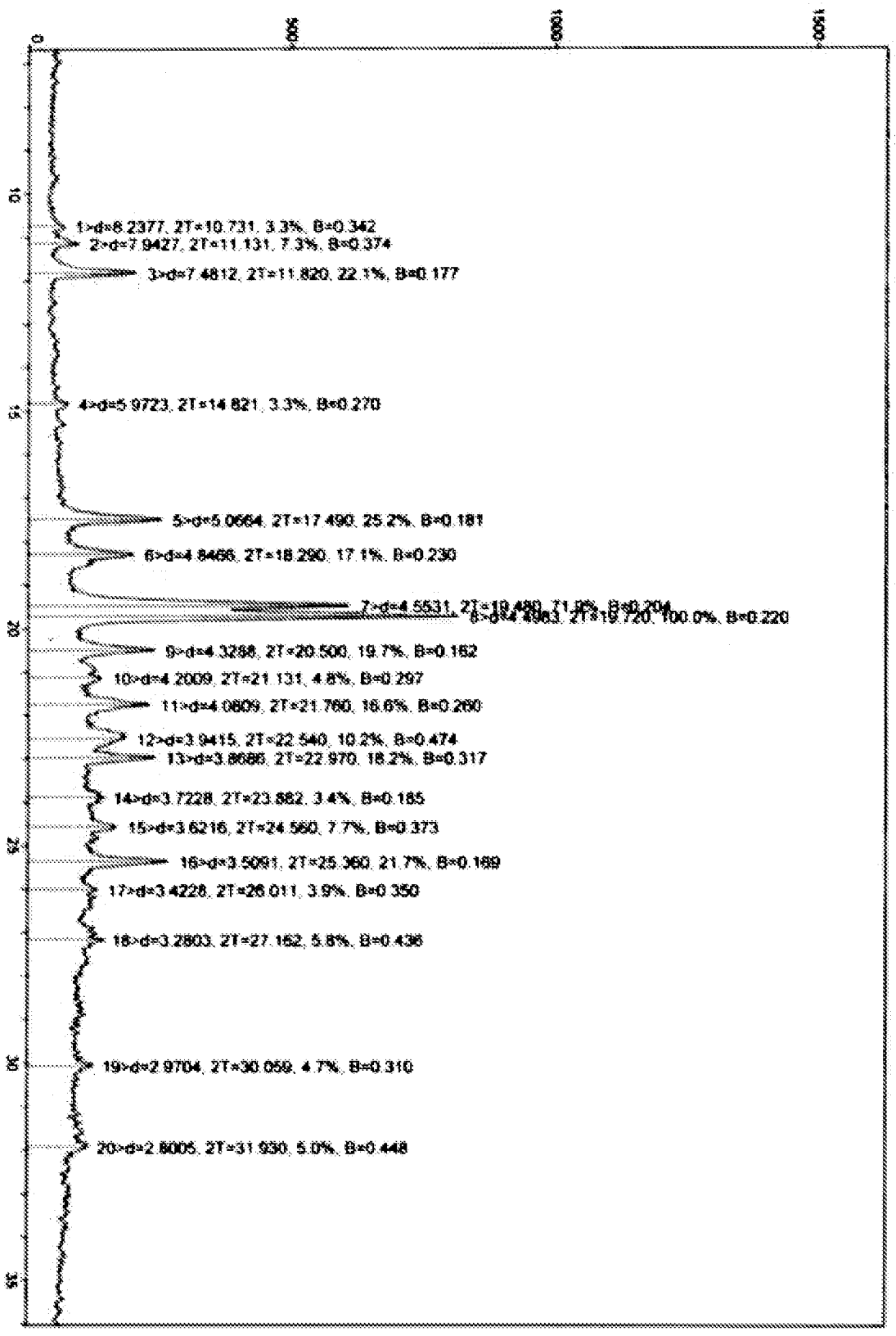

0
500
1000
1500
10
15
20
25
30
35
1>d=8.2377, 2T=10.731, 3.3%, B=0.342
2>d=7.9427, 2T=11.131, 7.3%, B=0.374
3>d=7.4812, 2T=11.820, 22.1%, B=0.177
4>d=5.9723, 2T=14.821, 3.3%, B=0.270
5>d=5.0664, 2T=17.490, 25.2%, B=0.181
6>d=4.8466, 2T=18.290, 17.1%, B=0.230
7>d=4.5531, 2T=19.480, 71.6%, B=0.204
8>d=4.4063, 2T=19.720, 100.0%, B=0.220
9>d=4.3288, 2T=20.500, 19.7%, B=0.182
10>d=4.2009, 2T=21.131, 4.8%, B=0.297
11>d=4.0809, 2T=21.760, 16.6%, B=0.260
12>d=3.9415, 2T=22.540, 10.2%, B=0.474
13>d=3.8686, 2T=22.970, 18.2%, B=0.317
14>d=3.7228, 2T=23.882, 3.4%, B=0.185
15>d=3.6216, 2T=24.560, 7.7%, B=0.373
16>d=3.5091, 2T=25.360, 21.7%, B=0.169
17>d=3.4228, 2T=26.011, 3.9%, B=0.350
18>d=3.2803, 2T=27.162, 5.8%, B=0.436
19>d=2.9704, 2T=30.059, 4.7%, B=0.310
20>d=2.8005, 2T=31.930, 5.0%, B=0.448

图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/070931

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：C07C;A61K;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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN101585779A(SHANGHAI PHARM IND INST STATE PHARM ADM) 25 Nov. 2009(25.11.2009) see claims 1-6 and examples 1-3	1-5
PA	CN101429134A(LES LAB SERVIER) 13 May 2009(13.05.2009) see claims 1-7 and examples 1-3	1-5
A	CN100445264C(LES LAB SERVIER) 24 Dec. 2008(24.12.2008) see claims 1-3 and examples1-3	1-5
A	CN1907958A(LES LAB SERVIER) 07 Feb. 2007(07.02.2007) see claims 1-5 and examples 1-4	1-5

☐ 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
13 May 2010(13.05.2010)	**17 Jun. 2010 (17.06.2010)**
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 LIU,Fang Telephone No. (86-10)62086305

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/070931

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.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 6 is directed to the method of treatment of the human/animal body.

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:

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.:

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/CN2010/070931

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101585779A	25.11.2009	None	
CN101429134A	13.05.2009	US2009069434 A1	12.03.2009
		EP2058296 A1	13.05.2009
		FR2923482 A1	15.05.2009
		CA2643622 A1	09.05.2009
		KR20090048364 A	13.05.2009
		JP2009137943A	25.06.2009
		SG152991 A1	29.06.2009
		BRPI0804994 A2	21.07.2009
		WO2009095555 A1	06.08.2009
		AU2008243132 A1	28.05.2009
		INDEL200802422 A	26.06.2009
		MXPA08013782 A	31.05.2009
CN100445264C	24.12.2008	US2006270875 A1	30.11.2006
		WO2007015002 A2	08.02.2007
		FR2889522 A1	09.02.2007
		CA2555119 A1	03.02.2007
		JP2007051141 A	01.03.2007
		NO20063518 A	05.02.2007
		BRPI0603043 A	20.03.2007
		SG130111 A1	20.03.2007
		AU2006203340 A1	22.02.2007
		CN1907957 A	07.02.2007
		KR20070017020 A	08.02.2007
		MXPA06008693 A	01.02.2007
		INDEL200601756 A	24.08.2007
		ZA200606455 A	27.12.2007
		NZ548863 A	28.03.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/070931

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP2008994A1	31.12.2008
		TW200736198 A	01.10.2007
		US7645905 B2	12.01.2010
CN1907958A	07.02.2007	US2006270877 A1	30.11.2006
		WO2007015004A2	08.02.2007
		FR2889523A1	09.02.2007
		EP1752443 A1	14.02.2007
		CA2555115 A1	03.02.2007
		NO20063517A	05.02.2007
		JP2007056017A	08.03.2007
		SG130110A1	20.03.2007
		AU2006203342A1	22.02.2007
		KR20070017021A	08.02.2007
		MXPA06008789A	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
		KR100904116B1	24.06.2009
		CN100448843C	07.01.2009
		MX265535B	31.03.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/070931

Continuation of: 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

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/070931

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：C07C;A61K;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）)

WPI;EPODOC;CNKI;IEE;CNPAT;STN; crystalline, crystal+, agomelatine, valdoxan; 138112-76-2；阿戈美拉汀，萘*乙酰胺，晶型，晶体

C. 相关文件

类　型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN101585779A(上海医药工业研究院) 25.11 月 2009(25.11.2009) 参见权利要求 1－6 和实施例 1－3	1－5
PA	CN101429134A(瑟维尔实验室)　13.5 月 2009(13.05.2009) 参见权利要求 1－7 和实施例 1－3	1－5
A	CN100445264C(瑟维尔实验室)　24.12 月 2008(24.12.2008) 参见权利要求 1－3 和实施例 1－3	1－5
A	CN1907958A(瑟维尔实验室)　07.2 月 2007(07.02.2007) 参见权利要求 1－5 和实施例 1－4	1－5

☐ 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
13.5 月 2010(13.05.2010)	**17.6 月 2010 (17.06.2010)**

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
刘芳
电话号码：(86-10) **62086305**

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/070931

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：6

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求 6 涉及对人体或动物体的治疗方法。

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：

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：

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/CN2010/070931

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101585779A	25.11.2009	无	
CN101429134A	13.05.2009	US2009069434 A1	12.03.2009
		EP2058296 A1	13.05.2009
		FR2923482 A1	15.05.2009
		CA2643622 A1	09.05.2009
		KR20090048364 A	13.05.2009
		JP2009137943A	25.06.2009
		SG152991 A1	29.06.2009
		BRPI0804994 A2	21.07.2009
		WO2009095555 A1	06.08.2009
		AU2008243132 A1	28.05.2009
		INDEL200802422 A	26.06.2009
		MXPA08013782 A	31.05.2009
CN100445264C	24.12.2008	US2006270875 A1	30.11.2006
		WO2007015002 A2	08.02.2007
		FR2889522 A1	09.02.2007
		CA2555119 A1	03.02.2007
		JP2007051141 A	01.03.2007
		NO20063518 A	05.02.2007
		BRPI0603043 A	20.03.2007
		SG130111 A1	20.03.2007
		AU2006203340 A1	22.02.2007
		CN1907957 A	07.02.2007
		KR20070017020 A	08.02.2007
		MXPA06008693 A	01.02.2007
		INDEL200601756 A	24.08.2007
		ZA200606455 A	27.12.2007
		NZ548863 A	28.03.2008
		EP2008994A1	31.12.2008
		TW200736198 A	01.10.2007
		US7645905 B2	12.01.2010
CN1907958A	07.02.2007	US2006270877 A1	30.11.2006
		WO2007015004A2	08.02.2007
		FR2889523A1	09.02.2007
		EP1752443 A1	14.02.2007

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/070931

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		CA2555115 A1	03.02.2007
		NO20063517A	05.02.2007
		JP2007056017A	08.03.2007
		SG130110A1	20.03.2007
		AU2006203342A1	22.02.2007
		KR20070017021A	08.02.2007
		MXPA06008789A	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
		KR100904116B1	24.06.2009
		CN100448843C	07.01.2009
		MX265535B	31.03.2009

续：

主题的分类的附加：

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