

(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2018-528948

(P2018-528948A)

(43) 公表日 平成30年10月4日 (2018.10.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 209/48</b> (2006.01)	C O 7 D 209/48 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	4 C 2 0 4
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2018-510724 (P2018-510724)	(71) 出願人	513105579
(86) (22) 出願日	平成28年8月25日 (2016.8.25)		サイノファーム タイワン, リミティド
(85) 翻訳文提出日	平成30年2月26日 (2018.2.26)		台湾, 7 4 1 4 4 タイナン, シャンーフ
(86) 国際出願番号	PCT/SG2016/050413		ア, サザン タイワン サイエンス パー
(87) 国際公開番号	W02017/039537		ク, ナンーケ エイトス ロード, ナンバ
(87) 国際公開日	平成29年3月9日 (2017.3.9)		ー 1
(31) 優先権主張番号	62/211, 280	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成27年8月28日 (2015.8.28)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100123582
(31) 優先権主張番号	62/279, 147		弁理士 三橋 真二
(32) 優先日	平成28年1月15日 (2016.1.15)	(74) 代理人	100117019
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝

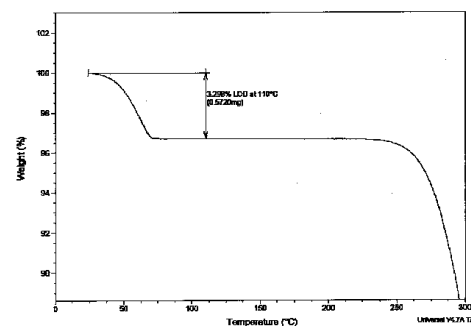
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アプレミラストの新規形態及びその作成方法

## (57) 【要約】

本発明は、アプレミラストヘミトルエン溶媒和物、アプレミラスト水和物、及びアプレミラスト無水物の新規結晶形態並びにアプレミラストのアモルファス形態、並びにこれら形態の調製方法を提供する。

Figure 10: The TGA thermograms for crystalline Form 4 of apremilast.



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

アプレミラストを調製する方法であって、前記方法が、

a) 混合物を形成するためトルエン及び酢酸中の(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン及び3-アセトアミドフタル酸無水物を、昇温状態で接触させる段階; 及び

b) 段階a)の混合物からアプレミラストを単離する段階、を含む方法。

## 【請求項 2】

前記昇温状態が、80～100 である、請求項1に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

前記昇温状態が、90 である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記アプレミラストが、アプレミラストヘミトルエン溶媒和物として単離される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記単離する段階が、段階a)の混合物を濾過する段階を含む、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記トルエン及び酢酸が、15/1～5/1(v/v)の比である、請求項1に記載の方法。

20

## 【請求項 7】

前記トルエン及び酢酸が、約7.5/1(v/v)の比である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記アプレミラストが、>99.5%の純度及び>99.5% eeで> 90%の収率で単離される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 9】

アプレミラストのアモルファス形態。

## 【請求項 10】

請求項9のアプレミラストのアモルファス形態を調製する方法であって、前記方法が、

a) 均質な溶液を得るためにアセトニトリル中でアプレミラストを加熱する段階;

b) スラリーを得るために混合溶液を冷却する段階;

30

c) 前記スラリーから個体を回収し、続いてアモルファスアプレミラストを得るために60～100 で乾燥する段階、を含む方法。

## 【請求項 11】

請求項9のアプレミラストのアモルファス形態を調製する方法であって、前記方法が、

a) 均質な溶液を得るためにアプレミラストをジメチルスルホキシドに溶解する段階; 及び

b) アモルファスアプレミラストを得るために段階a)からの溶液を水に加える段階、を含む方法。

40

## 【請求項 12】

以下のピークリスト: 5.4、7.4、8.4、9.8、12.0、14.0、14.9、16.3、16.6、16.9、17.6、18.8、19.6、20.9、21.5、22.3、22.8、23.9、24.4、25.2、25.5、27.2及び28.8±0.2 2 -d(2 ) ; から選択される少なくとも7ピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンによって特徴付けられる、アプレミラスト水和物の結晶形態(形態4)。

## 【請求項 13】

前記ピークリストから選択される少なくとも11ピークを有するXRPDパターンを有する、請求項12に記載のアプレミラスト水和物の結晶形態(形態4)。

## 【請求項 14】

実質的に図9に提供されるようなXRPDパターンを有する、請求項12に記載のアプレミラスト水和物の結晶形態(形態4)。

50

## 【請求項 15】

他のアプレミラスト又はアモルファス形態を実質的に含まない、請求項12に記載のアプレミラスト水和物の結晶形態(形態4)。

## 【請求項 16】

請求項12に記載のアプレミラスト水和物の結晶形態(形態4)を調製する方法であって、前記方法が、

- a) 均質な溶液を得るためにアセトン中のアプレミラストを加熱する段階；
- b) 懸濁液を形成するために濾液を0 ~ 10 で水と混合する段階
- c) フィルターケーキを得るために懸濁液を濾過する段階；
- d) 第2懸濁液を得るために0 ~ 30 でフィルターケーキをMeOH/H<sub>2</sub>O共溶液に加える段階； 10
- e) 5時間以上0 ~ 30 で第2懸濁液を攪拌する段階；及び
- f) アプレミラストの結晶形態4を得るために第2懸濁液を濾過する段階、

を含む方法。

## 【請求項 17】

段階f)をさらに含む請求項16の方法であって、前記方法が、

f-i) ウェットケーキを形成するために段階e)の第2懸濁液を濾過する段階；及び

f-iii) 単離されたアプレミラストの結晶形態4を得るためにウェットケーキを乾燥する段階、  
を含む方法。

## 【請求項 18】

20

段階a)の加熱温度が、20 ~ 70 の範囲である、請求項16に記載の方法。

## 【請求項 19】

段階a)の加熱温度が、約45 ~ 65 の範囲である、請求項16に記載の方法。

## 【請求項 20】

段階a)の加熱温度が、約55 である、請求項16に記載の方法。

## 【請求項 21】

段階b)の懸濁液が、約1/3 ~ 1/12(v/v)の比のアセトン/水を含む、請求項16に記載の方法。

## 【請求項 22】

段階b)の懸濁液が、約1/5(v/v)の比のアセトン/水を含む、請求項21に記載の方法。

30

## 【請求項 23】

段階c)の前に、懸濁液を20 ~ 30 の温度に加熱し、約7 ~ 24時間攪拌する、請求項16に記載の方法。

## 【請求項 24】

段階c)の前に、懸濁液を25 の温度に加熱し、約10 ~ 16時間攪拌する、請求項23に記載の方法。

## 【請求項 25】

乾燥が約25 の温度で行われる、請求項17に記載の方法。

## 【請求項 26】

アプレミラストのアモルファス形態を調製する方法であって、前記方法が、

40

- a) 均質な溶液を得るために溶媒中でアプレミラストを加熱する段階；
- b) 懸濁液を形成するために均質な溶液を、逆溶剤と混合する段階；
- c) ウェットケーキを形成するために懸濁液を濾過する段階；及び
- d) アモルファスアプレミラストを得るためにウェットケーキを20 ~ 60 で乾燥する段階、

を含む方法。

## 【請求項 27】

さらに以下を含む、請求項26に記載の方法であって、前記方法が、

a-i) 段階a-i)を、段階b)の前に行う、均質な溶液を濾過する段階、

を含む方法。

50

## 【請求項 28】

段階a)における溶媒が、アセトン、DMSO又はそれらの混合物である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 29】

段階a)の加熱温度が、10～70 の範囲である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 30】

段階a)の加熱温度が、15～65 の範囲である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 31】

段階a)の加熱温度が、約20～25 の範囲である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 32】

段階a)の加熱温度が、約50～55 の範囲である、請求項26に記載の方法。

10

## 【請求項 33】

段階a)の加熱温度が、約55 である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 34】

逆溶剤が、水である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 35】

段階(b)が、-5～30 で行われる、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 36】

段階(b)が、0～10 で行われる、請求項35に記載の方法。

## 【請求項 37】

段階(b)が、20～25 で行われる、請求項35に記載の方法。

20

## 【請求項 38】

段階(b)の懸濁液中の溶媒/逆溶剤(v/v)の比が、約1/7～1/14である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記比が約1/9である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 40】

前記比が約2/23である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 41】

段階(c)が、0～10 で行われる、請求項26に記載の方法。

30

## 【請求項 42】

段階(c)が、20～25 で行われる、請求項26に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、35 U.S.C. § 119(e)の基、2015年8月28日に提出された米国仮出願第62 / 211,280号及び2016年1月15日に提出された米国仮特許出願第62 / 279,147号に優先権を主張し、これらの開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

連邦支援の研究開発の下でなされた発明に関する権利に関する声明

40

該当なし

## 【0003】

コンパクトディスクで提出した「配列表」、表、又はコンピュータプログラムの付属物一覧への参照

該当なし

## 【0004】

アプレミラスト(Apremilast)は、(1)活動的な乾癬性関節炎を有する成人患者、及び(2)光線療法又は全身療法の候補である中等度から重度の尋常性乾癬患者の治療のために示されたホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤である。

50

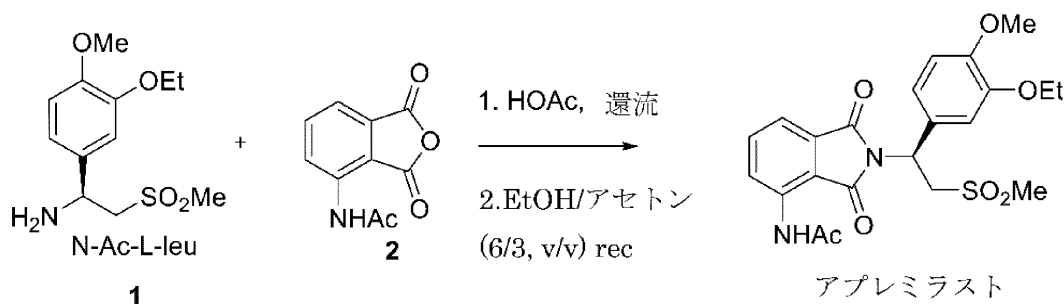
## 【 0 0 0 5 】

米国特許6,962,940 B2において、Muller達は、アプレミラストを、HOAc（酢酸）中、還流温度（約118℃）、一晩で3-アセトアミドフタル酸無水物2との(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミンN-Ac-L-ロイシン塩1を加熱することによって生産することを開示した(スキーム1)。

## 【 0 0 0 6 】

スキーム1: アプレミラストの調製(米国特許6,962,940 B2)

## 【 化 1 】



10

## 【 0 0 0 7 】

HOAcの大部分を減圧下での蒸留により除去し、EtOAcを濃縮物に加えて均質な溶液を得た。溶液をH<sub>2</sub>O（2回）、飽和NaHCO<sub>3</sub>（aq）（2回）、飽和NaCl（aq）（2回）で連続して洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。混合物を濾過し、EtOAcの大部分を減圧下で蒸留により除去し、粗製のアプレミラストを得た。アセトン/EtOHの混合物からの再結晶の後、純粋なアプレミラストが収率75%で98% eeで得られた。得られたアプレミラストの純度及び多形についての情報は報告されていない。

20

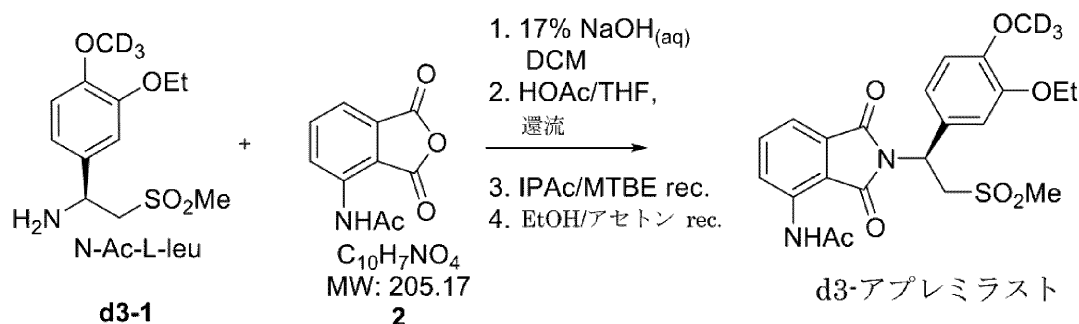
## 【 0 0 0 8 】

d3-(S)-アミノスルホンN-Ac-L-ロイシン塩d3-1を最初に中和して、さらに精製することなくそれに対応するd3-(S)-アミノスルホンを得ることが、密接に関連した例が米国特許第20140081032 A1に開示された。d3-(S)-アミノスルホンは、アプレミラスト形成に直接用いられた(スキーム2)。

## 【 0 0 0 9 】

スキーム2: U2014081032A1におけるd3-アプレミラストの調製

## 【 化 2 】



40

## 【 0 0 1 0 】

d3-(S)-アミノスルホン及び3-アセトアミドフタル酸無水物2を含む混合物をHOAc/THFの混合物中、還流温度（約70℃）で24時間加熱した。反応が完了した後、混合物をTHF及びIPAcで希釈した。得られた混合物を10% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>（aq）（3回）及びH<sub>2</sub>O（3回）で順次洗浄した。洗浄した混合物を、減圧下で濃縮し粗d3-アプレミラストを得た。IPAc/MTBEの混合物及びアセトン/EtOHの混合物から連続的に再結晶した後、純度99.9%及び99.0% eeで79%収率で精製d3-アプレミラストが得られた。得られたアプレミラストの多形に関する情報は入手できなかった。

50

## 【 0 0 1 1 】

米国特許7,893,101 B2及び8,093,283 B2において、Celgene社は、形態A、B、C、D、E、F及びGを含むいくつかの多形体のアプレミラストを開示した。

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 1 2 】

本発明は、アプレミラストの調製方法、並びに新規な結晶形態のアプレミラストヘミトルエン溶媒和物、無水物及び水和物を提供する。アプレミラストのアモルファス形態もまた提供される。これらの結晶及びアモルファス形態の製造方法もまた提供される。結晶形態のアプレミラストヘミトルエン溶媒和物、無水物及び水和物は、形態I及びII、形態3及び形態4と称される。

10

## 【 0 0 1 3 】

上記のアモルファス及び結晶形態は、XRPD（粉末X線回折）分析、TGA（熱重量分析）分析及びDSC（示差走査熱量測定）分析によって特徴付けられている。

## 【 0 0 1 4 】

当技術分野で開示されている調製方法と比較して、本開示における反応は、より低い温度（118 と比較して90 ）でHOAc/トルエン中で行われ、溶媒の置換及び水性処理(aqueous workup)を行わずに冷却中に粗製のアプレミラストが沈殿する。すなわち、より低い反応温度が使用され、長々しい溶媒置換及び水性処理は必要とされない。沈殿から直接得られるアプレミラストは、アプレミラストヘミトルエン（形態I）の結晶形である。

20

## 【 0 0 1 5 】

US8093293に開示された形態Fと比較して、本開示における形態3及び形態4は、調製するために必要な方法の時間がより短く、40 /75%RHで4週間安定でもある。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 1 6 】

【 図 1 】 図1は、粉末X線回折計で約7.4、9.0、9.6、11.2、11.9、13.1、13.9、15.3、16.3、17.7、19.3、20.2、20.7、21.3、22.4、23.4、24.7、25.4、26.3、27.5、28.9、29.8、34.4、34.6及び $39.2 \pm 0.2$   $2^{-d}$ のピークによって特徴付けられる、アプレミラストヘミトルエン溶媒和物(形態I)の結晶形態のXRPDパターンを示す。

【 図 2 】 図 2 は、結晶形態のアプレミラストヘミトルエン溶媒和物（形態I）のTGA及びDSCサーモグラムを示す。

30

【 図 3 】 図 3 は、粉末X線回折計で約7.6、9.1、10.0、11.3、14.3、15.5、16.5、17.9、19.7、20.5、21.5、22.8、23.7、25.0、25.8、26.6、27.8、29.2及び $30.2 \pm 0.2$   $2^{-d}$ のピークによって特徴付けられる、無水アプレミラスト(形態II)の結晶形態のXRPDパターンを示す。

【 図 4 】 図 4 は、無水アプレミラスト(形態II)の結晶形態のTGA及びDSCサーモグラムを示す。

【 図 5 】 図 5 A及び5 Bは、無水アプレミラスト(形態II)の結晶形態の動的蒸気吸着プロットを示す。

【 図 6 】 図 6 は、粉末X線回折計で約10.7、11.2、11.5、12.6、13.1、13.5、13.8、14.7、16.2、17.9、18.7、20.3、20.7、21.5、22.0、22.8、23.5、25.1、25.4、25.7、26.6、27.0、27.5及び $28.2 \pm 0.2$   $2^{-d}$ のピークによって特徴付けられる、無水アプレミラスト(形態3)の結晶形態のXRPDパターンを示す。

40

【 図 7 】 図 7 は、アプレミラストの結晶形態3のTGAサーモグラムを示す。

【 図 8 】 図 8 は、アプレミラストの結晶形態3のDSCサーモグラムを示す。

【 図 9 】 図 9 は、アプレミラスト水和物(形態4)の結晶形態のXRPDパターンを示す。

【 図 1 0 】 図 1 0 は、アプレミラストの結晶形態4のTGAサーモグラムを示す。

【 図 1 1 】 図 1 1 は、アプレミラストの結晶形態4のDSCサーモグラムを示す。

【 図 1 2 】 図 1 2 は、アプレミラストの結晶形態4のDVS等温線を示す。

【 図 1 3 】 図 1 3 は、アプレミラストのアモルファス形態のXRPDパターンを示す。

【 図 1 4 】 図 1 4 は、アプレミラストのアモルファス形態のTGA及びDSCサーモグラムを示

50

す。

【図 1 5】図 1 5 は、アプレミラストのアモルファス形態のDVS等温線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0017】

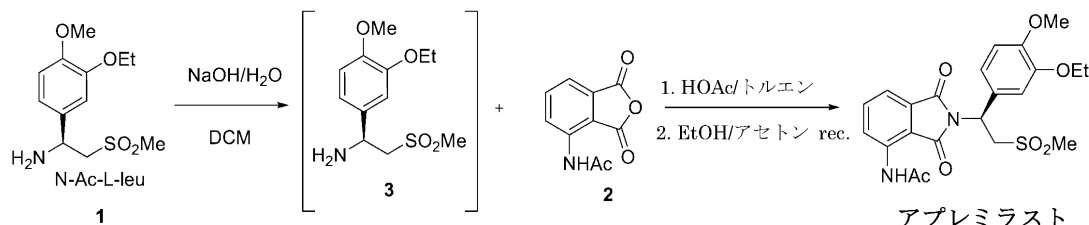
スキーム3に示すように、アプレミラストを調製するための簡潔な方法が開発されている。(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン 3(> 99.9% ee)及び3-アセトアミドフタル酸無水物 2を、HOAcの存在下、反応が完了するまで昇温状態でトルエン中において加熱した。

【0018】

スキーム3: アプレミラスト形態Iの新規調製

10

【化 3】



【0019】

また、本明細書では、アプレミラストヘミトルエン溶媒和物、アプレミラストの水和物及び無水物の結晶形態並びにアモルファス形態を提供する。上記の結晶形態及びアモルファス形態は、本明細書に記載の方法によって製造することができ、いくつかの実施形態では、他の結晶形を実質的に含まない。用語「実質的に含まない」とは、他の形態の10%又は以下の量、好ましくは8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又はそれ以下の他の形態を指す。

20

【0020】

アプレミラストの調製

一態様では、(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン 3(> 99.9% ee)及び3-アセトアミドフタル酸無水物 2が、HOAcの存在下、反応が完了するまで昇温状態でトルエン中において加熱される、アプレミラスト(本質的に上記のスキーム3に示される)の調製方法を提供する。冷却すると、濾過により混合物からアプレミラストを回収することができる。

30

【0021】

より詳細には、トルエン中の(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン 3(> 99.9% ee)が、3-アセトアミドフタル酸無水物 2と結合され得、反応を完了させるために約90〜約3時間加熱され得る。アプレミラスト固体は、20〜30℃に冷却した混合物から沈殿する。混合物を約0〜10℃にさらに冷却し、約30分〜約2時間、又は約1時間攪拌することにより、アプレミラストヘミトルエン溶媒和物が得られる。固体のアプレミラストヘミトルエン溶媒和物は、好ましくは濾過によって集められ、> 99.5%純度及び> 99.5% eeで> 90%収率で得られ、並びにいくつかの実施形態において99.94%の純度及び> 99.9% eeで91%の収率で得ることができる。いくつかの実施形態において、得られたアプレミラストは、アプレミラストヘミトルエン溶媒和物(形態I)として単離される。

40

【0022】

簡潔に、アプレミラストの調製のための方法は以下を含む:

a) (S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミン及び3-アセトアミドフタル酸無水物を、トルエン及びHOAcの存在下、混合物を形成するため昇温状態で接触させる段階; 及び

b) 段階a)の混合物からアプレミラストを単離する段階。

【0023】

50

いくつかの実施形態において、昇温状態は、80 ~ 100 であり、他の実施形態において、昇温状態は、約90 である。上記のように、単離されたアプレミラストは、典型的には、アプレミラストヘミトルエン溶媒和物である。

【0024】

いくつかの実施形態において、段階b)の単離段階は、段階a)の混合物を濾過する段階を含む。

【0025】

トルエンとHOAcとの比(v/v)は、一般に約5/1~約15/1であり、より具体的には約7.5/1(v/v)の比を使用することができる。

【0026】

アプレミラストヘミトルエン溶媒和物の結晶形態(形態I)

他の実施形態において、結晶形態のアプレミラストヘミトルエン溶媒和物(以下、形態Iを指す)は、提供され及び約7.4、9.0、9.6、11.2、11.9、13.1、13.9、15.3、16.3、17.7、19.3、20.2、20.7、21.3、22.4、23.4、24.7、25.4、26.3、27.5、28.9、29.8、34.4、34.6及び39.2 ± 0.2 2 -d(2 )のピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンによって特徴付けられる。形態Iはまた、図1に実質的に示される粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、アプレミラストヘミトルエン溶媒和物(形態I)の結晶形態は、上記で提供されたリストから少なくとも5個のピーク、少なくとも7個のピーク、少なくとも9個のピーク、又は少なくとも11個のピークによって特徴付けられ、実質的に図1に提供されるピーク強度を有する。

【0027】

形態Iは、熱重量分析(「TGA」)によって測定され、230 までの温度で約9%の重量損失によってさらに特徴付けられる。図2にTGAトレースを示す。

【0028】

形態Iは、さらに、100 ~ 190 を超える範囲の吸熱イベントを含むDSCプロットによって特徴付けられる。図2にDSCトレースを示す。

【0029】

形態Iを調製するための方法は、以下を含む：

a) トルエン中の3-アセトアミドフタル酸無水物及び(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミンを、酢酸の存在下で反応が完了するまで加熱する段階；

b) スラリーを得るために混合物を冷却する段階；

c) 形態Iのアプレミラストを得るために固体を濾過及び乾燥する段階。

【0030】

アプレミラスト無水物の結晶形態(形態II)

他の実施形態において、アプレミラスト無水物の結晶形態(以下、形態IIを指す)は、約7.6、9.1、10.0、11.3、14.3、15.5、16.5、17.9、19.7、20.5、21.5、22.8、23.7、25.0、25.8、26.6、27.8、29.2及び30.2 ± 0.2 2 -d(2 )のピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンによって特徴付けられる。形態IIはまた、図3に実質的に示される粉末X線回折パターンにより特徴付けられる。いくつかの実施形態において、アプレミラスト無水物の結晶形態(形態II)は、上記で提供されたリストから少なくとも5個のピーク、少なくとも7個のピーク、少なくとも9個のピーク、又は少なくとも11個のピークによって特徴付けられ、実質的に図3に提供されるピーク強度を有する。

【0031】

形態IIのTGAトレースを図4に示す。図4に示すように、120 までの温度で約2.2%の重量損失がある。重量損失は、形態IIの表面に吸着された水によるものである。これは、図5A及び5Bに示す動的蒸気吸着(DVS)プロットによってさらに支持される。図5Aを参照すると、形態IIの含水量は、環境中の相対湿度(RH)が増加するにつれて増加するだけでなく、RHが減少するにつれて減少する。図5Bを参照すると、RHが90%であるとき、含水率は4.5%と高い。しかし、真空中において40 以下で水は除去され得る。上記の観点から、



形態IIは吸湿性である。

【0032】

形態IIは、約83.3 の開始温度を有する吸熱イベントを含むDSCプロットによってさらに特徴付けられる。図4にDSCトレースを示す。

【0033】

形態IIを調製するための方法は以下を含む：

- a) 均質な溶液を得るためにアセトニトリル中でアプレミラストを加熱する段階；
- b) スラリーを得るために均質な溶液を冷却する段階；及び
- c) 形態IIのアプレミラストを得るために35～55 で固体を濾過及び乾燥する段階。

【0034】

結晶アプレミラスト無水物(形態3)

他の実施形態において、アプレミラスト無水物の新規結晶形態(以下、形態3を指す)は、約10.7、11.2、11.5、12.6、13.1、13.5、13.8、14.7、16.2、17.9、18.7、20.3、20.7、21.5、22.0、22.8、23.5、25.1、25.4、25.7、26.6、27.0、27.5及び $28.2 \pm 0.2$   $2^{-d}(2^{-d})$ のピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンによって特徴付けられることにより、提供される。形態3はまた、約11.2、11.5、13.1、13.5、13.8、14.7、16.2、17.9、18.7、20.3、21.5、22.0、22.8、25.1、25.4、25.7、26.6、27.0及び $28.2 \pm 0.2$   $2^{-d}(2^{-d})$ のピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。形態3は、好ましくは、図6に実質的に示される粉末X線回折パターンにより特徴付けられる。

【0035】

形態3は、熱重量分析(「TGA」)によって測定され、120 までの温度で約0.33%の重量損失をさらに特徴とする。図7にTGAトレースを示す。

【0036】

形態3はさらに、140 ～155 を超える範囲の吸熱イベントを含むDSCプロットによって特徴付けられる。図8にDSCトレースを示す。

【0037】

アプレミラストの結晶形態3を調製するための方法は、以下を含む：

- a) 均質な溶液を得るためにアセトン中でアプレミラストを加熱する段階；
- b) 懸濁液を形成するために均質な溶液を0～10 で、水と混合する段階；及び
- c) アプレミラストの結晶形態3を得るために懸濁液を加熱する段階。

【0038】

いくつかの実施形態において、アプレミラストの結晶形態3を調製する方法は、さらに以下を含む：

- d) ウェットケーキを形成するために段階c)の懸濁液を濾過する段階；及び
- e) 単離されたアプレミラストの結晶形態3を生産するためにウェットケーキを乾燥する段階。

【0039】

いくつかの実施形態において、段階b)におけるアセトン/水(v/v)の比は、約1/4.5～1/12、約1/4～1/10又は約1/8～1/10の範囲である。いくつかの実施形態において、アセトン/水の比(v/v)は約5/42.5である。いくつかの実施形態において、アセトン/水の比(v/v)は約1/9である。

【0040】

いくつかの実施形態において、段階b)の温度は、-5～15 の範囲の温度で実施される。いくつかの実施形態において、段階b)の温度は、0～10 の範囲の温度で実施される。いくつかの実施形態において、段階b)の温度は、約5 である。

【0041】

いくつかの実施形態において、加熱の温度は、約20～30 の範囲である。いくつかの実施形態において、加熱の温度は、約25 である。

【0042】

結晶アプレミラスト水和物(形態4)

10

20

30

40

50

他の実施形態において、アプレミラスト水和物の新規結晶形態(以下、形態4を指す)は、約5.4、7.4、8.4、9.8、12.0、14.0、14.9、16.3、16.6、16.9、17.6、18.8、19.6、20.9、21.5、22.3、22.8、23.9、24.4、25.2、25.5、27.2及び $28.8 \pm 0.2$  2<sup>-d(2)</sup>のピークを有する粉末X線回折(XRPD)パターンによって特徴付けられることにより、提供される。形態4は、また約5.4、7.4、8.4、9.8、12.0、14.0、14.9、16.3、16.6、16.9、17.6、18.8、19.6、20.9、21.5、22.3、22.8、23.9、24.4、25.2、25.5、27.2及び $28.8 \pm 0.2$  2<sup>-d(2)</sup>のピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。形態4は、好ましくは、図9に実質的に示される粉末X線回折パターンにより特徴付けられる。

【0043】

形態4は、熱重量分析(「TGA」)によって測定され、110℃までの温度で約3.298%の重量損失をさらに特徴とする。図10にTGAトレースを示す。 10

【0044】

形態4はさらに、62.16℃及び104.25℃の最高温度点の2つの吸熱イベントを含むDSCプロットによって特徴付けられる。図11にDSCトレースを示す。

【0045】

形態4は、さらに吸湿性を特徴とする。相対湿度(RH)の機能(function)としての水分摂取及び水分放出の動的蒸気収着(DVS)分析は、0%~90%RHの間のサイクルで得られた。重量の約3.3%が、10%RHで直ちに増加されたことが判明し、この結果は、形態4は、水和物材料であることを示す。加えて、湿度を10%RHから90%RHに増加させた場合、試料重量の有意な変化は得られず、この結果は、形態4が非吸湿性であることを示した(図12参照)。 20

【0046】

アプレミラストの結晶形態4を調製するための方法は、以下を含む；

- a) 均質な溶液を得るためにアセトン中のアプレミラストを加熱する段階；
- b) 懸濁液を形成するために濾液を0℃~10℃で水と混合する段階
- c) フィルターケーキを得るために懸濁液を濾過する段階；
- d) 第2懸濁液を得るために0~30℃でフィルターケーキをMeOH/H<sub>2</sub>O共溶液に加える段階；
- e) 5時間以上0~30℃で第2懸濁液を攪拌する段階；及び
- f) アプレミラストの結晶形態4を得るために第2懸濁液を濾過する段階。

【0047】

いくつかの実施形態において、段階e)の攪拌は、5時間以上0~10℃で行われる。いくつかの実施形態において、段階e)の攪拌は、48時間以上約25℃で行われる。 30

【0048】

いくつかの実施形態において、アプレミラストの結晶形態4を調製するための方法における段階f)は、さらに以下を含む：

- f-i) ウェットケーキを形成するために段階e)の第2懸濁液を濾過する段階；及び
- f-iii) 単離されたアプレミラストの結晶形態4を得るためにウェットケーキを乾燥する段階。

【0049】

いくつかの実施形態において、アプレミラストの結晶形態4を調製するための方法は、さらに以下を含む： 40

- f-ii) 段階f-iii)を段階f-iii)より前に行う、メタノール/水でウェットケーキを洗浄する段階。

【0050】

いくつかの実施形態において、該方法はさらに以下を含む：

- a-i) 段階a-i)を段階b)より前に行う、濾液を得るために段階a)の溶液を濾過する段階。
- 段階b)は、その後、懸濁液を形成するために0~10℃の水を濾液と混合することを含む。

【0051】

いくつかの実施形態において、段階b)におけるアセトン/水の比(v/v)は、約1/3~1/12、約1/4~1/10又は約1/5の範囲である。

【0052】

いくつかの実施形態において、段階b)の温度は-5 ~ 15 の温度で実施される。いくつかの実施形態において、段階b)の温度は0 ~ 10 の温度で実施される。いくつかの実施形態において、段階b)の温度は約5 である。

【0053】

いくつかの実施形態において、段階b)の懸濁液を、一晚(例えば7~24時間)加熱及び攪拌する。いくつかの実施形態において、段階b)の懸濁液を、約20~30 の温度に加熱、及び7~18時間攪拌する。いくつかの実施形態において、段階b)の懸濁液を、約25 の温度に加熱、及び約10~16時間攪拌する。

10

【0054】

アプレミラストのアモルファス形態

アプレミラストのアモルファス形態は、鋭い回折ピークのないXRPDパターンによって特徴付けられる。アプレミラストのアモルファス形態は、図13に実質的に示されるXRPDパターンによっても特徴付けられる。

【0055】

アプレミラストのアモルファス形態は、熱重量分析(「TGA」)によって測定され、120までの温度で約1.1%の重量損失をさらに特徴とする。図14にTGAトレースを示す。

【0056】

アプレミラストのアモルファス形態は、約77.5 の開始温度を有する吸熱イベントを含むDSCプロットによってさらに特徴付けられる。図14にDSCトレースを示す。

20

【0057】

アプレミラストのアモルファス形態は、さらに吸湿性を特徴とする。相対湿度(RH)の機能(function)としての水分摂取及び水分放出の動的蒸気収着(DVS)分析は、0%~90% RHの間のサイクルで得られた。図15の代表的なアモルファスDVS等温線で示されるように、最大取り込みは、試料の全質量の約2.5%であった。特定の実施形態において、アモルファスアプレミラストは、吸湿性である。

【0058】

アプレミラストのアモルファス形態を調製するための方法は、以下を含む：

30

- 均質な溶液を得るために溶媒中でアプレミラストを加熱する段階；
- 懸濁液を形成するために均質な溶液を、逆溶剤と混合する段階；
- ウェットケーキを形成するために懸濁液を濾過する段階；及び
- アモルファスアプレミラストを得るためにウェットケーキを20~60 で乾燥する段階。

【0059】

いくつかの実施形態において、段階a)の溶媒は、アセトン、DMSO又は混合物自身である。いくつかの実施形態において、アセトン又はDMSO(g/mL)に対するアプレミラストの比は、約1/3~1/14、約1/4~1/14、又はより好ましくは約1/5の範囲である。

【0060】

いくつかの実施形態において、逆溶剤は水である。

40

【0061】

いくつかの実施形態において、段階b)の温度は、0~25 の範囲の温度で行われる。いくつかの実施形態において、段階b)の温度は、0~10 の範囲の温度で行われる。いくつかの実施形態において、段階b)の温度は、約5 である。

【0062】

いくつかの実施形態において、段階c)の温度は、0~25 の範囲の温度で行われる。いくつかの実施形態において、段階c)の温度は、0~10 の範囲の温度で行われる。いくつかの実施形態において、段階c)の温度は、20~25 の範囲の温度で行われる。いくつかの実施形態において、段階c)の温度は、約5 である。

50

## 【0063】

いくつかの実施形態において、アセトン/水又はDMSO/水(v/v)の比は、約1/7~1/14、約1/8~1/12、又は好ましくは約1/9の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、アセトン/水又はDMSO/水(v/v)の比は、約2/23である。

## 【0064】

さらに他の実施形態において、以下を含む方法が、アプレミラストのアモルファス形態を調製するため提供される：

- a) 均質な溶液を得るためにアセトニトリル中でアプレミラストを加熱する段階；
- b) スラリーを得るために混合物を冷却する段階；
- c) アモルファスアプレミラストを得るためにスラリーを濾過し、60~100 で生産した固体を乾燥する段階。

## 【0065】

アプレミラストのアモルファス形態を調製するための別の方法は、以下を含む：

- a) 均質な溶液を得るためにアプレミラストをジメチルスルホキシドに溶解する段階；及び
- b) アモルファスアプレミラストを得るために段階a)からの溶液を水に加える段階。

## 【実施例】

## 【0066】

以下の実施例は、本発明をさらに例示するために提供されるものであって、本発明を限定するものではない。

## 【0067】

## 実験的方法論

粉末X線回折パターンは、Cu K 1放射(40 kV, 40 mA)、-2 ゴニオメーター、並びに10mmスリットの発散、Geモノクロメーター及びLynxEye検出器を用いたBruker AXS D8アドバンス回折計を用いて収集した。代表的なXRPDパターンを周囲条件下で収集した。

スキャンパラメータの詳細は次の通りである：

角度範囲：5~40°

ステップサイズ：0.02°

スキャン速度：0.6秒/ステップ

## 【0068】

## 熱重量分析：

TGAデータは、TA機器Q500TGAで収集した。各試料を、事前計量した白金るつぽ上に載せ、バランス(balance)及び炉を、それぞれ40±5及び60±5mL/分に設定された流速で分析前に窒素でパージした。加熱方法は、周囲温度から開始し10 /分のランプを用い300 で停止するようにプログラムした。

## 【0069】

## 示差走査熱量測定

DSCデータは、TA Instrument MDSC Q200で収集した。各試料を、蓋にピンホールを有する密閉皿上に載せ、一定流量の窒素(60mL /分)下で分析を行った。加熱プロセスは、30 から開始し、10 /分のランプを用い290 で停止するようにプログラムした。

## 【0070】

## 動的蒸気吸着(DVS)

試料をDVS試料皿に入れ、25 (0%RH)で乾燥窒素気流の下、乾燥させた。水蒸気を徐々にシステム内に10%RHで90%までの増加量で導入し、湿度を脱着段階についても同様の傾向で減少させた。収着及び脱着データを、dm/dt 0.004%/分に設定した平衡化で5分/段階で収集した。各段階の最小及び最大時間は10及び360分に設定した。2回の収着/脱着サイクルを行った。

## 【0071】

## 実施例1

アプレミラストの形態Iの調製

10

20

30

40

50

(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミンN-Ac-L-Leu 1 (37.4g、83.8mmol、> 99.9% ee) 及びDCM(374mL)を含む混合物を、NaOH<sub>(aq)</sub> (17%、37 mL)で中和した。分離した有機部分をトルエン (747mL) で溶媒チェイス(chase)した。HOAc (112mL) 及び3-アセトアミドフタル酸無水物2 (18g、87.7mmole、1.05当量)を加えた後、混合物を90 で3時間加熱して反応を完了させた。20~30 に冷却すると、アプレミラスト固体が沈殿した。混合物を0~10 に冷却し、1時間撹拌した。混合物を濾過して純度99.94% 及び>99.9% eeで91%の収率でアプレミラストヘミトルエン溶媒和物を得た。

#### 【0072】

##### 実施例2

##### アプレミラストの形態Iの調製

(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エタンアミンN-Ac-L-Leu 1 (4.9 g、11.0mmole、> 99.9% ee)、3-アセトアミドフタル酸無水物2 (2.36g、11.5mmole、1.05当量)、HOAc(20mL)のトルエン(147mL)を、90 で3時間加熱して反応を完了させた。20~30 に冷却すると、アプレミラスト固体が沈殿した。混合物を0~10 に冷却し、1時間撹拌した。混合物を濾過して純度99.97% 及び>99.9% eeで86%の収率で3.3%のN-アセチル-L-ロイシンを含むアプレミラストヘミトルエン溶媒和物を得た。

#### 【0073】

##### 実施例3

##### アプレミラストの形態IIの調製

アプレミラスト (5.04g) とアセトニトリル (10mL) を含む混合物を40 で加熱し、均質な溶液を得た。溶液を濾過し、濾液を25 に冷却した。2時間撹拌した後、スラリーを濾過し、フィルターケーキを窒素で2時間パージして、形態E中にアプレミラスト (4.37g) を生成した。形態Eのアプレミラストをオープン中で150トール下、40 、111時間加熱し、形態IIのアプレミラストを得た。これに対して、形態Eのアプレミラストをオープン中で150トール下、100 、17時間加熱してアモルファスアプレミラストを得た。

#### 【0074】

##### 実施例4

##### アプレミラストの形態3の調製

アプレミラスト (5g) とアセトン (60mL) を24 で加熱し、均質な溶液を得た。溶液を濾過して濾液を形成し、濾液を水 (250mL) に0~10 で加えた。得られた溶液は懸濁液を形成した。懸濁液をマグネチックスターラーで25 に加熱し、一晚撹拌した。懸濁液を濾過しウェットケーキを得た。ウェットケーキを25 、窒素下で1時間乾燥させ、アプレミラスト形態3を得た。

#### 【0075】

##### 実施例5

##### アプレミラストの形態3の調製

アプレミラスト (20g) とアセトン (80mL) を、55 で加熱し、均質な溶液を得た。この溶液を濾過し、約20mLのアセトンリンスで洗浄して濾液を形成した。濾液を0~10 で水 (850mL) に加えた。得られた溶液は懸濁液を形成した。懸濁液の一部を濾過してウェットケーキを得た。懸濁液のもう一方の部分をウェットケーキに加え、約23 に加熱し、1時間熟成して別の懸濁液を形成した。得られた懸濁液を濾過してウェットケーキを得た。ウェットケーキを25 、窒素下で乾燥させて、アプレミラスト形態3を得た。

#### 【0076】

##### 実施例6

##### アプレミラストの形態3の調製

アプレミラスト (20g) とアセトン (80mL) を、55 で加熱し、均質な溶液を得た。この溶液を濾過し、約20mLのアセトンリンスで洗浄して濾液を形成した。濾液を0~10 で水 (850mL) に加えた。得られた溶液は懸濁液を形成した。懸濁液をマグネチックスターラーで25 に加熱し、3時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過してウェットケーキを得た

10

20

30

40

50

。ウェットケーキを25 、窒素下で乾燥させて、アプレミラスト形態3を得た。

【0077】

#### 実施例7

##### アプレミラストの形態4の調製

5gのアプレミラスト形態B及び20mLのアセトンを適切な反応器に加えた。得られた混合物を約55 で攪拌して溶解させた後、濾過し、アセトン(5mL、1容量、0~10 )でリンスした。濾液を約0~10 に温度を維持しながら300rpmで0.5時間、精製されたプロセス水(PPW、225mL、45vol)にゆっくりと加えた。添加後、混合物を0~10 、1時間300rpmで攪拌し、室温で一晩攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノール/水共溶液(25mL、v/v=1/9、5容量)で洗浄した。ウェットケーキをその後、MeOH/H<sub>2</sub>O共溶液(25mL、v/v=1/9、5容量)に加え、0~10 で5時間攪拌した。得られたスラリーを、濾過し、MeOH/H<sub>2</sub>O共溶液(25mL、v/v=1/9、5容量)で洗浄した。ウェットケーキを1時間吸引乾燥させた後、約60 で8時間真空乾燥して、4.03gのアプレミラストの形態4を得た。

【0078】

#### 実施例8

##### アプレミラストのアモルファス形態の調製

形態Bのアプレミラスト(5g)及びアセトニトリル(10mL)を含む混合物を、50 で加熱し、均質な溶液を得た。溶液を濾過し、濾液を25 に冷却した。2時間攪拌した後、スラリーを濾過し、フィルターケーキを窒素で2時間バージして、形態E中にアプレミラスト(4.28g)を生成した。形態Eのアプレミラストをオープン中で150トル下、60 で65時間乾燥させ、アモルファスアプレミラストを得た。

【0079】

#### 実施例9

##### アプレミラストのアモルファス形態の調製

アプレミラスト(7.52g)及びジメチルスルホキシド(45mL)を混合して均質な溶液を得た。この溶液を376mLの水に加え、約0.5時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体を約600mLの水で洗浄して、ウェットケーキを得た。ウェットケーキを乾燥させてアモルファスアプレミラストを得た(6.81g)。

【0080】

#### 実施例10

##### アプレミラストのアモルファス形態の調製

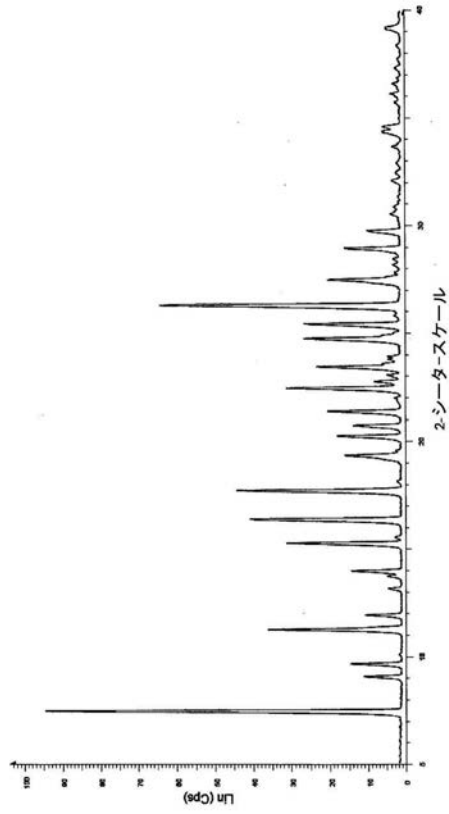
アプレミラスト(8.4g)及びアセトン(40mL)を55 で加熱し、均質な溶液を得た。溶液を濾過し、約10mLのアセトンリンスで洗浄して、濾液を形成した。濾液を0~10 で水(450mL)に加え、0~10 で1時間攪拌した。得られた溶液は懸濁液を形成した。懸濁液を濾過して、ウェットケーキを得た。ウェットケーキを40 のオープン中、窒素下で22時間、次いで60 のオープン中、窒素下で19時間乾燥させて、アモルファスアプレミラストを得た。

【0081】

上記の発明は、理解を明確にするために、例示及び実施例によって幾分詳細に記載されているが、当業者であれば、添付の特許請求の範囲内で特定の変更及び修正を実施できることを理解し得る。加えて、本明細書中に提供される各参照は、各参照が別々に参照により組み込まれる場合と同程度に、その全体が参照により組み込まれる。インスタントアプリケーションと本明細書で提供される参照との間に矛盾が存在する場合、インスタントアプリケーションが優位であるものとする。

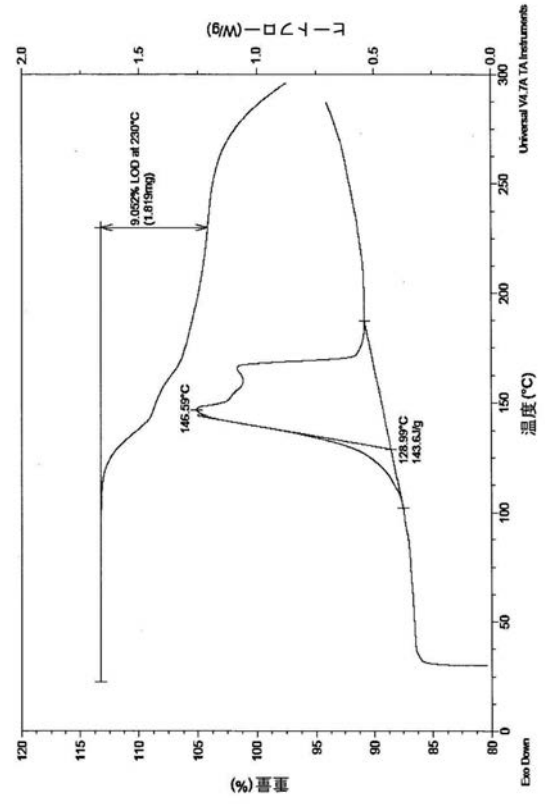
【図 1】

Figure 1: アブレミラストの結晶形態Iの粉末X線回折パターン



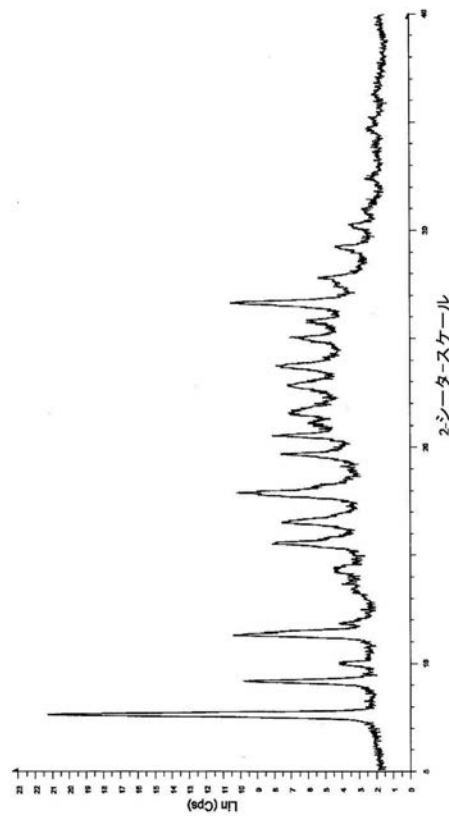
【図 2】

Figure 2: アブレミラストの結晶形態IのTGA及びDSCサーモグラムのオーバーレイ



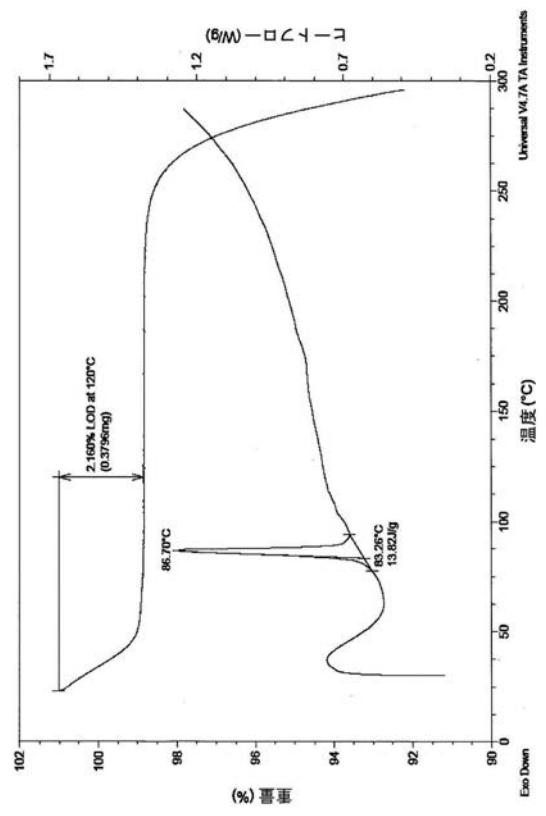
【図 3】

Figure 3: アブレミラストの結晶形態IIの粉末X線回折パターン

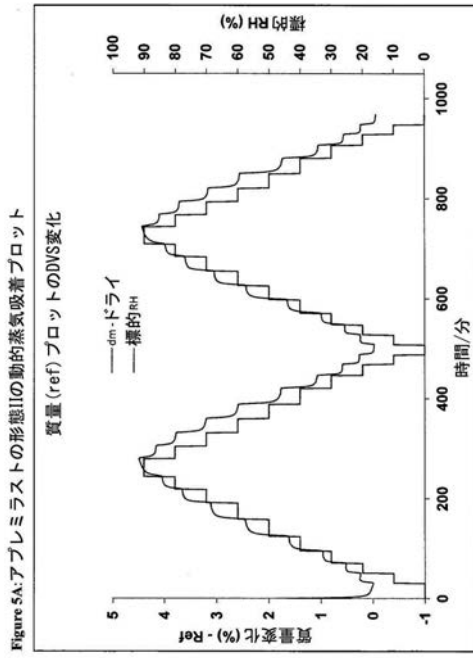


【図 4】

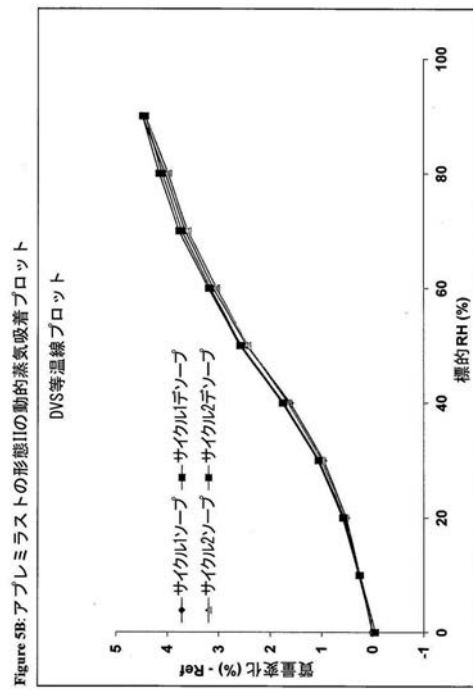
Figure 4: アブレミラストの結晶形態IIのTGA及びDSCサーモグラムのオーバーレイ



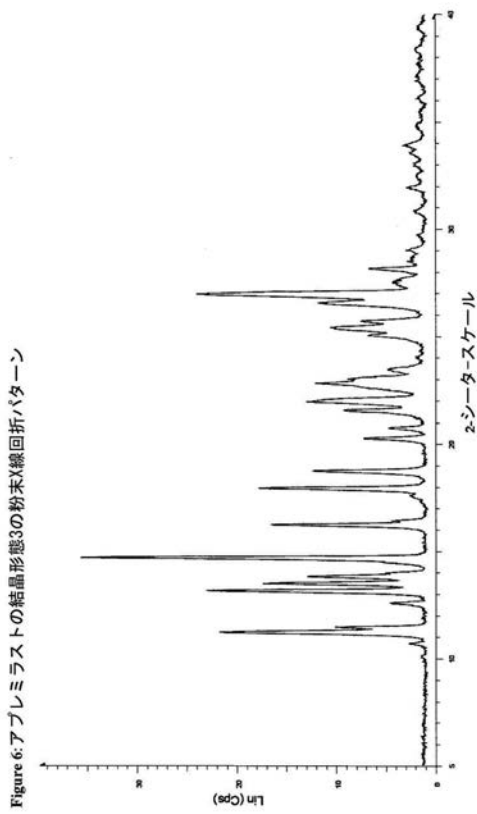
【図 5 A】



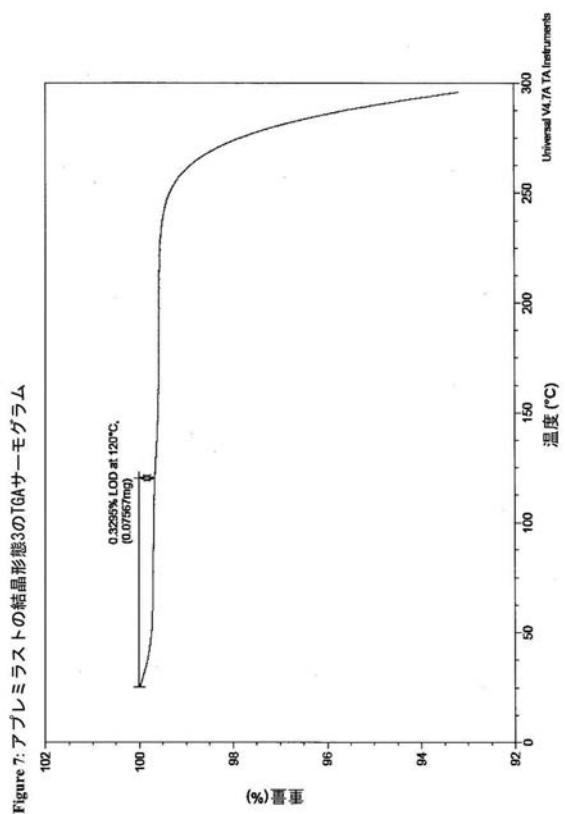
【図 5 B】



【図 6】



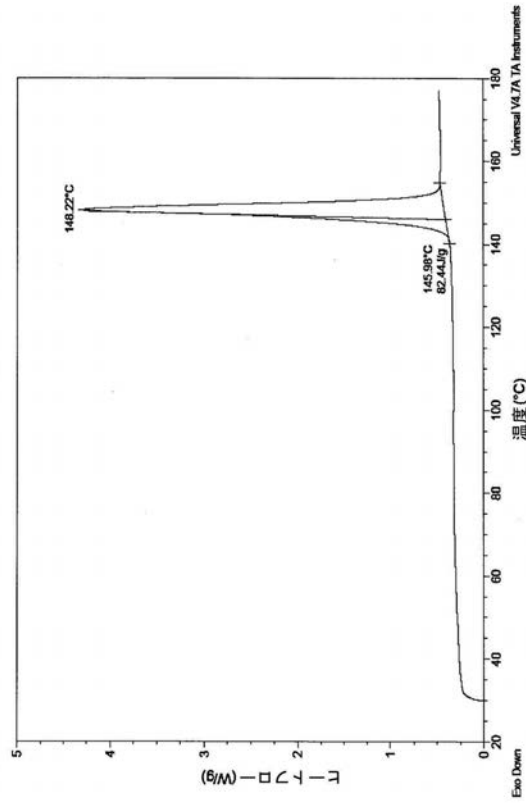
【図 7】





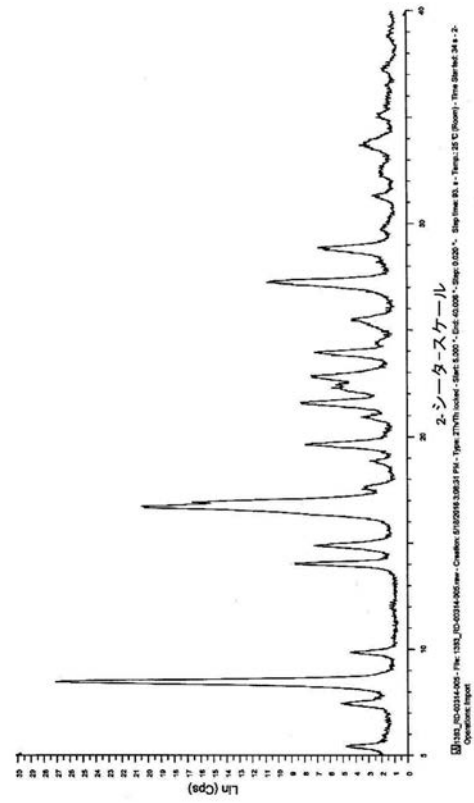
【 図 8 】

Figure 8: アブレミラストの結晶形態3のDSCサーモグラム



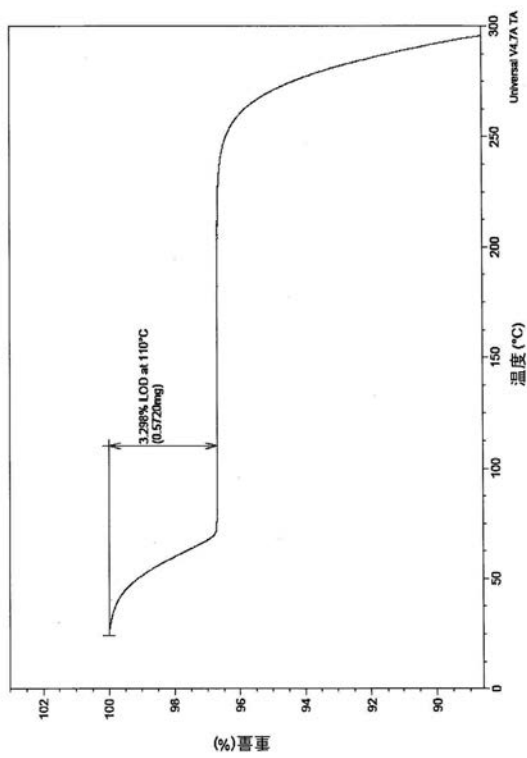
【 図 9 】

Figure 9: X線粉末回折計によって特徴付けられたアブレミラストの形態4のX線粉末回折パターン



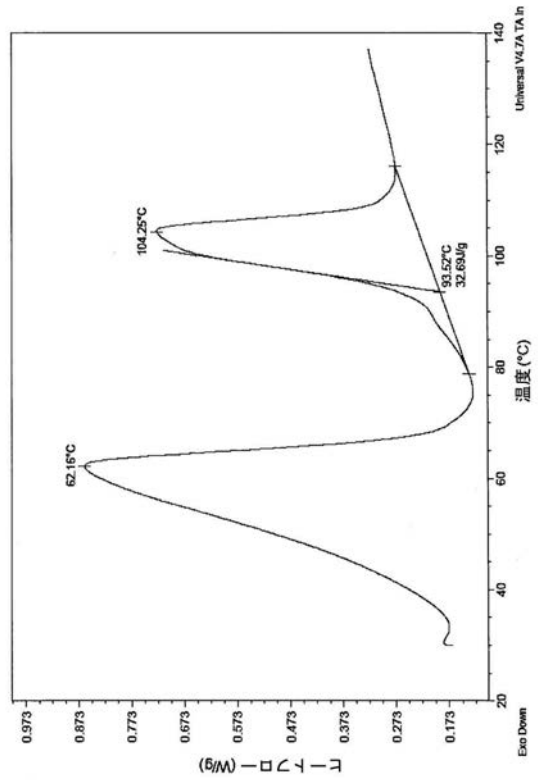
【 図 10 】

Figure 10: アブレミラストの結晶形態4のTGAサーモグラム



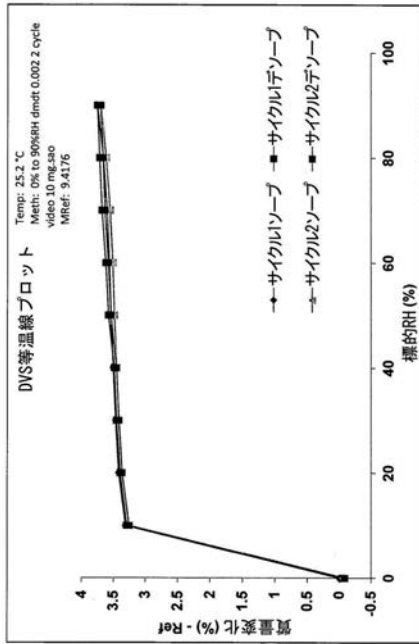
【 図 11 】

Figure 11: アブレミラストの結晶形態4のDSCサーモグラム



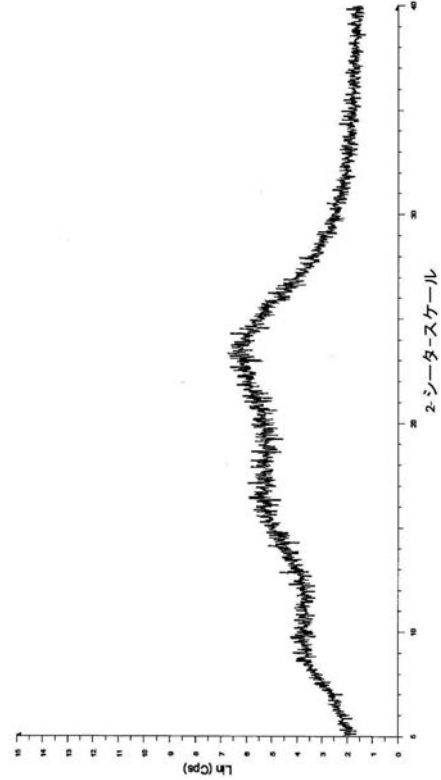
【図 1 2】

Figure 12: アブレミラスト水和物の結晶形態4のDVS等温線



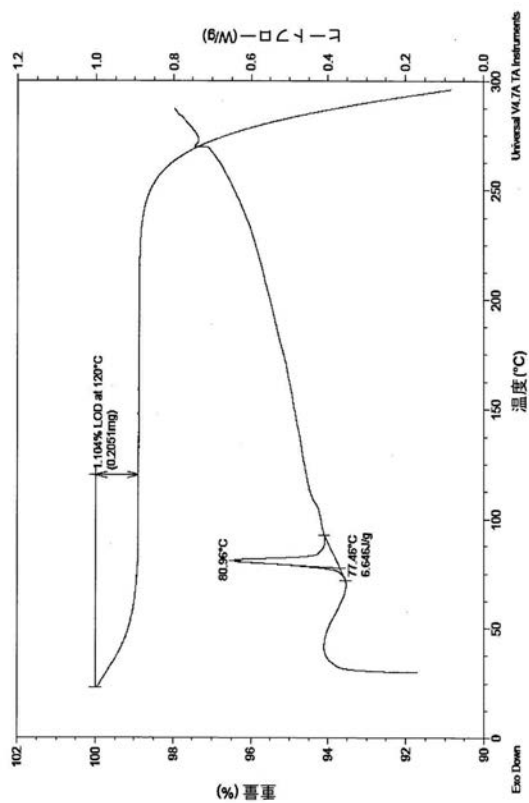
【図 1 3】

Figure 13: X線粉末回折計によって特徴付けられたアブレミラストのアモルファスのX線粉末回折パターン



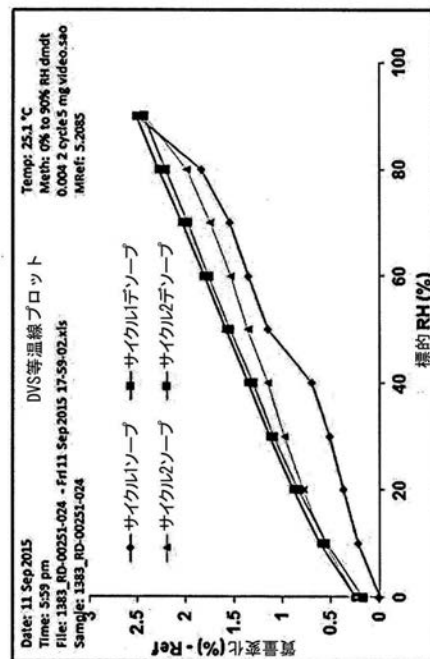
【図 1 4】

Figure 14: アブレミラストのアモルファスのTGA及びDSCサーモグラムのオーバーレイ





【図 1 5】

Figure 15: アブレミラストのアモルファスのDVS等温線



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/SG2016/050413</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>C07D 209/48(2006.01)i, A61K 31/4035(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 209/48; A61K 9/14; A61K 31/4035; A61K 9/20; C07C 317/28; C07D 495/04; A61K 47/38; A61K 31/381; C07C 315/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) cKOMPASS(KIPO internal) & keywords: apremilast, toluen, acetic acid, 1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2- methylsulfonyl ethylamine, 3-acetamidophthalic anhydride		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009-120167 A1 (CELGENE CORPORATION) 01 October 2009	9, 12-15
A	See paragraphs [0066], [0074], [00209], [00261]; table 8; claim 1.	1-8, 10-11, 16-42
A	EP 2730278 A1 (RATIOPHARM GMBH) 14 May 2014 See abstract; paragraphs [0012]-[0016].	1-42
A	US 8952178 B2 (ZHANG, H. et al.) 10 February 2015 See abstract; column 15; claim 1.	1-42
A	CN 104447445 A (XINFA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 March 2015 See abstract; paragraphs [0002]-[0006].	1-42
PX	US 2015-0283249 A1 (CADILA HEALTHCARE LIMITED) 08 October 2015 See abstract; claims 1-21.	9-11, 26-42
<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 "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 13 January 2017 (13.01.2017)		Date of mailing of the international search report <b>13 January 2017 (13.01.2017)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer CHO, Ki Yun Telephone No. +82-42-481-5655 

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/SG2016/050413**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009-120167 A1	01/10/2009	AU 2008-353468 A1	01/10/2009
		AU 2008-353468 B2	06/08/2015
		BR P10822398A2	18/11/2014
		CA 2718601 A1	01/10/2009
		CN 102046167 A	04/05/2011
		DK 2276483 T3	10/06/2014
		EP 2276483 A1	26/01/2011
		EP 2276483 B1	07/05/2014
		EP 2695616 A1	12/02/2014
		ES 2476252 T3	14/07/2014
		HR P20140609 T1	15/08/2014
		JP 2011-515463 A	19/05/2011
		JP 5474043 B2	16/04/2014
		KR 10-2010-0132045 A	16/12/2010
		KR 10-2014-0142323 A	11/12/2014
		KR 10-2015-0038547 A	08/04/2015
		MX 2010-010454 A	20/12/2010
		NO 2015017 I1	27/07/2015
		NZ 588104 A	30/11/2012
		PT 2276483 E	25/07/2014
		RU 2010-143907 A	10/05/2012
		RU 2471782 C2	10/01/2013
		SI 2276483T1	29/08/2014
		ZA 2010-06663 B	29/02/2012
EP 2730278 A1	14/05/2014	CA 2890837 A1	15/05/2014
		EA 2015-90887 A1	30/09/2015
		EP 2916822 A1	16/09/2015
		US 2015-306226 A1	29/10/2015
		WO 2014-072259 A1	15/05/2014
US 8952178 B2	10/02/2015	AU 2010-246749 A1	15/12/2011
		AU 2010-246749 A8	20/03/2014
		AU 2010-246749 B2	05/09/2013
		AU 2010-246749 B8	20/03/2014
		CA 2761845 A1	18/11/2010
		CA 2761845 C	20/01/2015
		CN 101885731 A	17/11/2010
		EP 2431371 A1	21/03/2012
		EP 2431371 A4	26/09/2012
		EP 2431371 B1	09/10/2013
		ES 2441740 T3	06/02/2014
		JP 2012-526731A	01/11/2012
		JP 5752114 B2	22/07/2015
		KR 10-1514866 B1	24/04/2015
		KR 10-2012-0028893 A	23/03/2012
		MX 2011-012122 A	28/02/2012
		RU 2011-150786 A	20/06/2013
		RU 2536865 C2	27/12/2014

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/SG2016/050413**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2012-0107269 A1	03/05/2012
		US 2014-0255342 A1	11/09/2014
		WO 2010-130224 A1	18/11/2010
		ZA 2011-08349 B	30/01/2013
CN 104447445 A	25/03/2015	None	
US 2015-0283249 A1	08/10/2015	IN 1283MU2014 A	09/10/2015
		US 9351957 B2	31/05/2016

## 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

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 ファン シャオ - ピン

台湾, 71072, タイナン シティ, ヨンカン ディストリクト, サンツン セカンド ストリート, ナンバー 52

(72)発明者 ロー ウエイ - シュオ

台湾, 709, タイナン シティ, アンナン ディストリクト, アンチョン ロード, セクション 4, レーン 290, ナンバー 118

(72)発明者 ワン クアン シュン

台湾, 709, タイナン シティ, アンナン ディストリクト, ハイディエン ロード, セクション 4, レーン 55, ナンバー 51

(72)発明者 リン ユイ - ション

台湾, 806, カオション シティ, チエンチェン ディストリクト, カンシャン イースト ストリート, ナンバー 43

(72)発明者 フー ツン - チョン

台湾, 741, タイナン シティ, シャン - ホア ディストリクト, ナン - ケ エイトス ロード, ナンバー 1

(72)発明者 ホアン ユアンチャン

台湾, 821, カオション シティ, ルーチャー ディストリクト, ハイアン ロード, レーン 32, ナンバー 17

F ターム(参考) 4C086 AA04 BC11 GA15 GA16 ZA89 ZA96 ZC20

4C204 AB18 BB01 CB04 DB30 EB03 FB17 GB32