

(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
2015年10月8日 (08.10.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/149638 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) C07C 303/32 (2006.01)
C07C 309/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/074956
- (22) 国际申请日: 2015年3月24日 (24.03.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410135794.2 2014年4月4日 (04.04.2014) CN
- (71) 申请人: 江苏天士力帝益药业有限公司 (JIANGSU TASLY DIYI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳路168号, Jiangsu 223003 (CN)。
- (72) 发明人: 刘文峥 (LIU, Wenzheng); 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳路168号, Jiangsu 223003 (CN)。高禹哲 (GAO, Yuzhe); 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳路168号, Jiangsu 223003 (CN)。王国成 (WANG, Guocheng); 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳路168号, Jiangsu 223003 (CN)。刘金平 (LIU, Jinping); 中国江苏省淮安市清浦工业园朝阳路168号, Jiangsu 223003 (CN)。
- (74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限责任公司 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROP-

ERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路9号坤讯大厦1106室, Beijing 100191 (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, 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, 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, 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))。

(54) Title: DABIGATRAN ETEXILATE MESYLATE CRYSTALLINE FORM, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF

(54) 发明名称: 达比加群酯甲磺酸盐晶型、其制备方法以及药物组合物

(57) Abstract: Provided are four dabigatran etexilate mesylate new crystalline forms, preparation method thereof and pharmaceutical composition containing the four crystalline forms. The method comprises: dissolving the dabigatran etexilate mesylate in dichloromethane, then adding a second organic solvent to perform a recrystallization step, or, dissolving the dabigatran etexilate mesylate in ethanol, heating to dissolve, and evaporating the ethanol.

(57) 摘要: 本发明提供了4种达比加群酯甲磺酸盐新晶型、其制备方法以及含有上述4种晶型的药物组合物。该方法包括将达比加群酯甲磺酸盐溶于二氯甲烷, 然后再加入第二种有机溶剂进行重结晶的步骤, 或者, 将达比加群酯甲磺酸盐溶于乙醇中, 加热溶解, 蒸出乙醇的步骤。



WO 2015/149638 A1

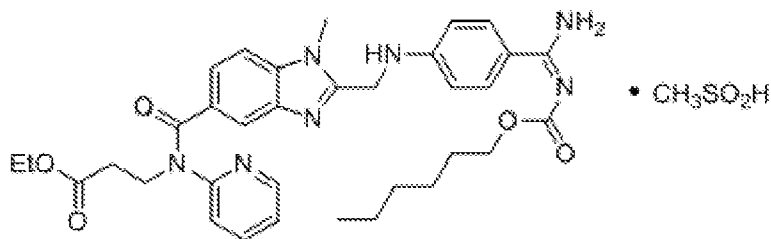
达比加群酯甲磺酸盐晶型、其制备方法以及药物组合物

技术领域

本发明属于药学领域，涉及药物晶型，特别涉及抗凝血药物达比加群酯甲磺酸盐的新晶型、其制备方法以及含有上述新晶型的药物组合物。

5 背景技术

达比加群酯甲磺酸盐 (Dabigatran etexilate mesylate) 是一种新型的直接凝血酶抑制剂，是达比加群的前体药物，属非肽类的凝血酶抑制剂。口服经胃肠吸收后，在体内转化为具有直接抗凝血活性的达比加群。达比加群结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点，阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白，从而阻断了凝血网络的最后步骤及血栓形成。达比加群可以从纤维蛋白凝血酶结合体上解离，发挥可逆的抗凝作用。其化学结构如下：



由于达比加群酯甲磺酸盐独特的药理活性，研究人员对其晶型进行了广泛研究，新的晶型不断被发现，例如 WO2005028468 中公开了达比加群酯甲磺酸盐 2 种晶型的制备方法：晶型 I 和晶型 II 均采用丙酮为溶剂，只是析晶温度不同，晶型 II 也可以通过加入晶种的方法获得。

WO2011110876 中公开了达比加群酯甲磺酸盐 1 种晶型的制备方法，该方法是以乙酸乙酯为溶剂，制得晶型 IV。WO2012027543 中公开了达比加群酯甲磺酸盐 8 种晶型的制备方法，分别采用将达比加群酯甲磺酸盐在相对湿度 100% 的环境中放置 30 天 (晶型 A)、用水处理 (晶型 B)、用对异丙基甲苯重结晶 (晶型 C)、用二甲基亚砷重结晶 (晶型 D)、在正庚烷环境中放置 1 个月 (晶型 G)、用吡啶重结晶 (晶型 H)、在 2-甲基四氢呋喃中析晶 (或用环己酮、戊醇、乙酰乙酸乙酯、二甘醇二甲醚重结晶) (晶型 I)、在 2-丁醇中析晶 (或用乙醇和 2-甲基四氢呋喃、乙醇和乙酸乙酯、丁醇和乙酸乙酯、乙醇和异丁基酮重结晶) (晶型 III) 等。

以上方法存在的问题是用丙酮作为溶剂来制备达比加群酯甲磺酸盐的晶型，工业生产上存在安全隐患，用对异丙基甲苯、二甲基亚砷、正庚烷、吡啶、2-甲基四氢呋喃、乙酰乙酸乙酯、2-丁醇等作溶剂都存在生产成本低，溶剂易残留、不是工业化生产常规溶剂的问题。因此，有必要寻找新的晶型作为药物应用，该晶型在制备中使用的溶剂更加理想、所得晶型稳定且容易制备得到。

发明内容

为了解决上述问题，本发明提供了四种达比加群酯甲磺酸盐的新晶型，以及这些新晶型的制备方法。

35 本发明所述的达比加群酯甲磺酸盐可采用现有技术中的任一方法进行制备。

本发明所提供的第一种达比加群酯甲磺酸盐新晶型 (晶型 1)，其粉末 X-射线衍射图以度表示的 2θ 在 4.44 ± 0.2 、 18.04 ± 0.2 、 13.48 ± 0.2 、 22.02 ± 0.2 、 17.58 ± 0.2 有特征衍射峰。其具体的粉末 X-射线衍射数据如表 1，其粉末 X-射线衍射图见图 1。

表 1 晶型 1 粉末 X-射线衍射图特征峰参数

序号	2θ	d 值	相对强度 I/I^0
1	4.44	19.8851	100
2	8.94	9.8834	11

3	9.54	9.2631	4
4	10.96	8.0659	8
5	13.48	6.5632	19
6	13.98	6.3295	5
7	15.96	5.5485	4
8	16.48	5.3746	5
9	17.58	5.0407	15
10	18.04	4.9132	21
11	19.94	4.4491	10
12	21.08	4.2110	11
13	22.02	4.0333	19
14	22.82	3.8937	14
15	25.28	3.5201	7
16	26.80	3.3238	12
17	29.22	3.0538	6
18	32.00	2.7945	6

晶型 1 熔点为 175-179°C。

晶型 1 的红外光谱图显示，在 3272.98、2956.67、2931.60、2860.24、1731.96、1645.17、1608.52、1587.31、1537.16、1469.66、1434.94、1371.29、1330.79、1238.21、1205.43、1163.00、1045.35、829.33、781.12、746.40、557.39、530.39 cm^{-1} 有特征吸收峰。其红外光谱图见图 2。

5 该晶型采用如下方法进行制备：取达比加群酯甲磺酸盐置于反应瓶中，加入 2 至 15 倍量（重量体积比，w/v）的二氯甲烷，搅拌加热使其溶解，加入 2 至 15 倍量（重量体积比，w/v）的乙酸乙酯，搅拌，降温搅拌析晶，过滤，用乙酸乙酯洗涤，干燥，即得。

更优选地，取达比加群酯甲磺酸盐置于反应瓶中，加入 2 至 15 倍量（w/v）的二氯甲烷，搅拌加热至回流，加入 2 至 15 倍量（w/v）的乙酸乙酯，搅拌 5 至 15 分钟，降温到 5 至 15°C 搅拌析晶 1 小时。过滤，用乙酸乙酯洗涤，干燥，即得。

10

本发明所提供的第二种达比加群酯甲磺酸盐新晶型（晶型 2），其粉末 X-射线衍射图以度表示的 2θ 在 3.78 ± 0.2 、 23.78 ± 0.2 、 7.52 ± 0.2 、 8.18 ± 0.2 、 17.72 ± 0.2 、 19.88 ± 0.2 有特征衍射峰。其具体的粉末 X-射线衍射数据如表 2，其粉末 X-射线衍射图见图 3。

表 2 晶型 2 粉末 X-射线衍射图特征峰参数

序号	2θ	d 值	相对强度 I/I^0
1	3.78	23.3555	100
2	7.52	11.7462	5
3	8.18	10.7998	5
4	8.70	10.1555	3
5	9.28	9.5220	2
6	10.60	8.3390	2
7	11.26	7.8517	1
8	12.96	6.8253	1
9	14.46	6.1205	3
10	14.98	5.9092	1
11	16.46	5.3810	4
12	17.16	5.1631	3
13	17.72	5.0012	5
14	18.66	4.7513	1
15	19.30	4.5952	2
16	19.88	4.4624	5
17	20.28	4.3753	3
18	21.14	4.1992	5
19	22.10	4.0189	3
20	23.00	3.8636	2

21	23.78	3.7386	6
22	24.42	3.6421	4
23	25.18	3.5338	1
24	26.48	3.3632	2
25	27.42	3.2500	2
26	29.24	3.0517	2

晶型 2 的熔点为 129-133℃。

晶型 2 的红外光谱图显示, 在 3307.69、2954.74、2933.53、1737.74、1650.95、1608.52、1587.31、1573.81、1537.16、1469.66、1434.94、1377.08、1325.01、1240.14、1209.28、1180.35、1037.63、835.12、779.19、551.60、522.67 cm^{-1} 有特征吸收峰。其红外光谱图见图 4。

5 该晶型采用如下方法进行制备: 取达比加群酯甲磺酸盐置于反应瓶中, 加入 2 至 15 倍量 (重量体积比, w/v) 的二氯甲烷, 搅拌加热使其溶解, 加入 2 至 15 倍量 (重量体积比, w/v) 的丙酮, 搅拌, 降温搅拌析晶, 过滤, 用丙酮洗涤, 干燥, 即得。

更优选地, 取达比加群酯甲磺酸盐置于反应瓶中, 加入 2 至 15 倍量 (w/v) 的二氯甲烷, 搅拌加热至回流, 加入 2 至 15 倍量 (w/v) 的丙酮, 搅拌 5 至 15 分钟, 降温到 5 至 15℃ 搅拌析晶 1 小时。过滤, 用丙酮洗涤, 干燥, 即得。

10 本发明所提供的第三种达比加群酯甲磺酸盐新晶型 (晶型 3), 其粉末 X-射线衍射图以度表示的 2 θ 在 4.54 \pm 0.2、3.76 \pm 0.2、22.16 \pm 0.2、18.16 \pm 0.2、17.76 \pm 0.2 有特征衍射峰。其具体的粉末 X-射线衍射数据如表 3, 其粉末 X-射线衍射图见图 5。

表 3 晶型 3 粉末 X-射线衍射图特征峰参数

序号	2 θ	d 值	相对强度 I/I ⁰
1	3.76	23.4797	62
2	4.54	19.4473	100
3	7.48	11.8089	5
4	8.18	10.7998	6
5	9.06	9.7527	11
6	9.34	9.4610	9
7	9.68	9.1294	6
8	10.60	8.3390	7
9	11.06	7.9932	14
10	13.58	6.5151	18
11	14.46	6.1205	10
12	16.38	5.4071	12
13	17.76	4.9900	28
14	18.16	4.8810	30
15	18.74	4.7312	13
16	19.90	4.4579	23
17	21.12	4.2031	22
18	22.16	4.0081	32
19	22.96	3.8703	26
20	23.82	3.7324	17
21	24.38	3.6480	16
22	25.18	3.5338	14
23	26.46	3.3657	16
24	26.92	3.3092	16
25	28.28	3.1531	13
26	29.28	3.0477	12

15 晶型 3 的熔点为 176-183℃。

晶型 3 的红外光谱图显示, 在 3286.48、2956.67、2931.60、2860.24、1731.96、1650.95、1608.52、1587.31、1537.16、1469.66、1434.94、1371.29、1330.79、1238.21、1205.43、1163.00、

1045.35、831.26、781.12、746.40、557.39、530.39 cm^{-1} 有特征吸收峰。其红外光谱图见图 6。

该晶型采用如下方法进行制备：取达比加群酯甲磺酸盐置于反应瓶中，加入 2 至 15 倍量（重量体积比，w/v）的二氯甲烷，搅拌加热使其溶解，加入 2 至 15 倍量（重量体积比，w/v）的四氢呋喃，搅拌，降温搅拌析晶，过滤，用四氢呋喃洗涤，干燥，即得。

- 5 更优选地，取达比加群酯甲磺酸盐置于反应瓶中，加入 2 至 15 倍量（w/v）的二氯甲烷，搅拌加热至回流，加入 2 至 15 倍量（w/v）的四氢呋喃，搅拌 5 至 15 分钟，降温到 5 至 15 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌析晶 1 小时。过滤，用四氢呋喃洗涤，干燥，即得。

- 10 本发明所提供的第四种达比加群酯甲磺酸盐新晶型（晶型 4），其粉末 X-射线衍射图以度表示的 2θ 在 4.46 ± 0.2 、 21.60 ± 0.2 、 17.92 ± 0.2 、 19.96 ± 0.2 、 19.28 ± 0.2 、 28.20 ± 0.2 有特征衍射峰。其具体的粉末 X-射线衍射数据如表 4，其粉末 X-射线衍射图见图 7。

表 4 晶型 4 粉末 X-射线衍射图特征峰参数

序号	2θ	d 值	相对强度 I/I^0
1	4.46	19.7960	100
2	8.78	10.0631	8
3	9.78	9.0363	6
4	11.28	7.8378	7
5	12.44	7.1094	16
6	13.58	6.5151	8
7	13.98	6.3295	13
8	15.20	5.8241	12
9	16.06	5.5142	15
10	16.56	5.3488	11
11	17.38	5.0982	9
12	17.92	4.9458	39
13	18.54	4.7818	22
14	19.28	4.5999	33
15	19.96	4.4447	38
16	21.60	4.1108	43
17	22.14	4.0117	18
18	22.58	3.9345	24
19	23.46	3.7889	24
20	23.84	3.7293	24
21	24.48	3.6333	13
22	25.34	3.5119	18
23	26.04	3.4190	13
24	26.60	3.3483	14
25	26.90	3.3117	14
26	27.40	3.2524	17
27	28.20	3.1619	33
28	28.64	3.1143	18
29	36.74	2.4442	8

晶型 4 的熔点为 183-190 $^{\circ}\text{C}$ 。

- 15 晶型 4 的红外光谱图显示，在 3309.62、2956.67、2931.60、2860.24、1731.96、1652.88、1608.52、1589.23、1537.16、1469.66、1377.08、1328.86、1244.00、1207.36、1166.85、1041.49、833.19、769.54、744.47、551.60、532.32 cm^{-1} 有特征吸收峰。其红外光谱图见图 8。

该晶型采用如下方法进行制备：将达比加群酯甲磺酸盐溶于 3 至 20 倍（w/v）的乙醇中加热搅拌 10 至 20 分钟，蒸出乙醇，干燥，即得。

本发明还提供含有本发明任何一种达比加群酯甲磺酸盐新晶型的药物组合物，特别是固体药物组合物。

本发明的药物组合物中的药物活性物质为本发明任何一种达比加群酯甲磺酸盐新晶型，其在制剂中所占重量百分比可以是 0.01 至 99.99%，其余为药物可接受的载体。

本发明优选的是口服用固体药物组合物，该固体药物组合物可以制剂为适于口服的任意剂型，例如片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、干粉剂等。

5 本发明的药物组合物在使用时根据病人的情况确定用法用量，如可每日服用 1 至 3 次。

本发明的晶型 1-3 和现有技术相比具有以下优点：

(1) 与现有技术比较，由于二氯甲烷对达比加群酯甲磺酸盐溶解度大，精制溶剂用量小，加入另一种有机溶剂使产品收率大幅度提高；

10 (2) 二氯甲烷和其它有机溶剂的混合物对达比加群酯甲磺酸盐中的有机杂质溶解度较高，使产品纯度大幅度提高。

用本发明的方法制得的达比加群酯甲磺酸盐晶型 1-3，纯度和稳定性等均优于现有技术。

此外，晶型 4 经过乙醇处理，与其它晶型相比溶解性更好。

本发明的 4 种晶型在光照、高温、高湿和加速试验中均稳定，没有明显变化。

以下通过实验数据说明本发明的有益效果：

15 一、溶解性试验

1. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 溶解性试验，分别以乙醇、水、二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、0.1M HCl、和 0.1M NaOH 为溶剂，测定其溶解度，结果见表 5。

表 5 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 溶解性试验结果

溶剂	供试品量 (mg)	溶解供试品所需溶剂 (ml)	溶解 1g 供试品所需溶剂 (ml)	溶解度
乙醇	10.2	0.30	29	溶解
水	10.5	>100	>10000	不溶
二氯甲烷	10.3	0.10	9.7	易溶
丙酮	10.4	>100	>10000	不溶
乙酸乙酯	9.6	>100	>10000	不溶
四氢呋喃	10.4	>100	>10000	不溶
0.1M HCl 溶液	10.0	0.30	30	溶解
0.1M NaOH 溶液	10.2	>100	>10000	不溶

20 2. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 溶解性试验，分别以乙醇、水、二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、0.1M HCl、和 0.1M NaOH 为溶剂，测定其溶解度，结果见表 6。

表 6 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 溶解性试验结果

溶剂	供试品量 (mg)	溶解供试品所需溶剂 (ml)	溶解 1g 供试品所需溶剂 (ml)	溶解度
乙醇	10.4	0.30	28.8	溶解
水	10.1	>100	>10000	不溶
二氯甲烷	10.2	0.10	9.8	易溶
丙酮	10.0	>100	>10000	不溶
乙酸乙酯	10.7	>100	>10000	不溶
四氢呋喃	9.6	>100	>10000	不溶
0.1M HCl 溶液	10.3	0.31	30	溶解
0.1M NaOH 溶液	10.4	>100	>10000	不溶

3. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 溶解性试验，分别以乙醇、水、二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、0.1M HCl 和 0.1M NaOH 为溶剂，结果见表 7。

表 7 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 溶解性试验结果

溶剂	供试品量	溶解供试品所需	溶解 1g 供试品所需	溶解度

	(mg)	溶剂 (ml)	溶剂 (ml)	
乙醇	9.80	0.4	41	略溶
水	10.1	>100	>10000	不溶
二氯甲烷	10.5	0.09	8.5	易溶
丙酮	10.7	>100	>10000	不溶
乙酸乙酯	10.3	>100	>10000	不溶
四氢呋喃	10.2	>100	>10000	不溶
0.1M HCl 溶液	9.92	0.48	48.4	略溶
0.1M NaOH 溶液	10.5	>100	>10000	不溶

4. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 溶解性试验, 分别以乙醇、水、二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、0.1M HCl 和 0.1M NaOH 为溶剂, 测定其溶解度, 结果见表 8。

表 8 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 溶解性试验结果

溶剂	供试品量 (mg)	溶解供试品所需溶剂 (ml)	溶解 1g 供试品所需溶剂 (ml)	溶解度
乙醇	10.7	0.25	23.3	溶解
水	10.2	>100	>10000	不溶
二氯甲烷	10.1	0.09	8.9	易溶
丙酮	9.5	>100	>10000	不溶
乙酸乙酯	10.5	>100	>10000	不溶
四氢呋喃	10.2	>100	>10000	不溶
0.1M HCl 溶液	9.5	0.22	23.2	溶解
0.1M NaOH 溶液	10.1	>100	>10000	不溶

二、稳定性试验

5 1. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 的稳定性

1.1 光照射试验

取达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 置于光强度 $4500 \pm 500 \text{Lx}$ 的条件下照射, 于 5、10 天取样检测, 结果见表 9。

表 9 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 强光照射试验结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.27	99.97	未检出
5 天	白色粉末	0.28	99.92	未检出
10 天	白色粉末	0.30	99.87	未检出

10 1.2 高温试验

取达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 置于 60°C 恒温箱中, 于 5、10 天取样检测, 结果见表 10。

表 10 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 高温试验结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.27	99.97	未检出
5 天	白色粉末	0.30	99.65	未检出
10 天	白色粉末	0.29	99.72	未检出

1.3 高湿试验

将达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 置于 25°C 恒温箱 (相对湿度为 $75 \pm 5\%$) 中, 于 5、10 天取样检测。结果见表 11。

15

表 11 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 高湿试验结果

时间 (天)	外观色泽	吸湿增重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0	99.97	未检出
5 天	白色粉末	0.39	99.77	未检出
10 天	白色粉末	0.57	99.62	未检出

1.4 加速试验

达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 用聚乙烯薄膜袋密封, 置于温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度在 $75 \pm 5\%$ 条件下, 放置 6 个月, 分别于第 1、2、3、6 个月的月末取样检测, 结果见表 12。

5

表 12 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 加速试验结果

试验时间	外观色泽	含量 (%)	有关物质
0 月	白色粉末	99.97	未检出
1 月	白色粉末	99.85	未检出
2 月	白色粉末	99.74	未检出
3 月	白色粉末	99.96	未检出
6 月	白色粉末	99.67	未检出

结果表明: 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 在强光照射、高温、高湿和加速试验条件稳定, 外观色泽、干燥失重、含量和有关物质没有明显变化, 在高湿条件下稍有吸湿增重。

2. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 的稳定性

2.1 光照射试验

10 取达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 置于光强度 $4500 \pm 500\text{Lx}$ 的条件下照射, 于 5、10 天取样检测。结果见表 13。

表 13 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 强光照射试验结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.32	99.95	未检出
5 天	白色粉末	0.35	99.93	未检出
10 天	白色粉末	0.29	99.90	未检出

2.2 高温试验

取达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 置于 60°C 恒温箱中, 于 5、10 天取样检测, 结果见表 14。

15

表 14 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 高温试验结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.35	99.95	未检出
5 天	白色粉末	0.37	99.77	未检出
10 天	白色粉末	0.29	99.65	未检出

2.3 高湿试验

将达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 置于 25°C 恒温箱 (相对湿度为 $75 \pm 5\%$) 中, 于 5、10 天取样检测。结果见表 15。

表 15 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 高湿试验结果

时间 (天)	外观色泽	吸湿增重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0	99.95	未检出
5 天	白色粉末	0.32	99.73	未检出

10 天	白色粉末	0.57	99.68	未检出
------	------	------	-------	-----

2.4 加速试验

达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 用聚乙烯薄膜袋密封, 置于温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度在 $75 \pm 5\%$ 条件下, 放置 6 个月, 分别于第 1、2、3、6 个月的月末取样检测, 结果见表 16。

表 16 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 加速试验结果

试验时间	外观色泽	含量 (%)	有关物质
0 月	白色粉末	99.95	未检出
1 月	白色粉末	99.78	未检出
2 月	白色粉末	99.85	未检出
3 月	白色粉末	99.78	未检出
6 月	白色粉末	99.83	未检出

5 结果表明: 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 在强光照射、高温、高湿和加速试验条件稳定, 外观色泽、干燥失重、含量和有关物质没有明显变化, 在高湿条件下稍有吸湿增重。

3. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 的稳定性

3.1 光照射试验

10 取达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 置于光强度 $4500 \pm 500\text{Lx}$ 的条件下照射, 于 5、10 天取样检测。结果见表 17。

表 17 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 强光照射试验结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.28	99.90	未检出
5 天	白色粉末	0.30	99.91	未检出
10 天	白色粉末	0.35	99.86	未检出

3.2 高温试验

取达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 置于 60°C 恒温箱中, 于 5、10 天取样检测, 结果见表 18。

表 18 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 高温试验稳定性结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.28	99.90	未检出
5 天	白色粉末	0.32	99.78	未检出
10 天	白色粉末	0.33	99.68	未检出

15 3.3 高湿试验

将达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 置于 25°C 恒温箱 (相对湿度为 $75 \pm 5\%$) 中, 于 5、10 天取样检测。结果见表 19。

表 19 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 高湿度试验稳定性结果

时间 (天)	外观色泽	吸湿增重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0	99.90	未检出
5 天	白色粉末	0.36	99.88	未检出
10 天	白色粉末	0.57	99.73	未检出

3.4 加速试验

20 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 用聚乙烯薄膜袋密封, 置于温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度在 $75 \pm 5\%$ 条件下, 放置 6 个月, 分别于第 1、2、3、6 个月的月末取样检测, 结果见表 20。

表 20 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 加速试验结果

试验时间	外观色泽	含量 (%)	有关物质
0 月	白色粉末	99.90	未检出
1 月	白色粉末	99.89	未检出
2 月	白色粉末	99.89	未检出
3 月	白色粉末	99.95	未检出
6 月	白色粉末	99.73	未检出

结果表明：达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 在强光照射、高温、高湿和加速试验条件稳定，外观色泽、干燥失重、含量和有关物质没有明显变化，在高湿条件下稍有吸湿增重。

4. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 的稳定性

5 4.1 光照射试验

取达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 置于光强度 $4500 \pm 500\text{Lx}$ 的条件下照射，于 5、10 天取样检测。结果见表 21。

表 21 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 强光照射试验结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.31	99.93	未检出
5 天	白色粉末	0.35	99.97	未检出
10 天	白色粉末	0.37	99.89	未检出

4.2 高温试验

10 取达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 置于 60°C 恒温箱中，于 5、10 天取样检测，结果见表 22。

表 22 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 高温试验稳定性结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.31	99.93	未检出
5 天	白色粉末	0.33	99.89	未检出
10 天	白色粉末	0.36	99.67	未检出

4.3 高湿试验

将达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 置于 25°C 恒温箱（相对湿度为 $75 \pm 5\%$ ）中，于 5、10 天取样检测。结果见表 23。

15

表 23 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 高湿度试验稳定性结果

时间 (天)	外观色泽	吸湿增重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0	99.93	未检出
5 天	白色粉末	0.39	99.86	未检出
10 天	白色粉末	0.67	99.63	未检出

4.4 加速试验

达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 用聚乙烯薄膜袋密封，置于温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度在 $75 \pm 5\%$ 条件下，放置 6 个月，分别于第 1、2、3、6 个月的月末取样检测，结果见表 24。

表 24 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 加速试验结果

试验时间	外观色泽	含量 (%)	有关物质
0 月	白色粉末	99.93	未检出
1 月	白色粉末	99.68	未检出
2 月	白色粉末	99.91	未检出

3月	白色粉末	99.90	未检出
6月	白色粉末	99.75	未检出

结果表明：达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 在强光照射、高温、高湿和加速试验条件稳定，外观色泽、干燥失重、含量和有关物质没有明显变化，在高湿条件下稍有吸湿增重。

以下将按照现有技术中的方法制备两种达比加群酯甲磺酸盐晶型，并与本发明制备的晶型进行稳定性的对比：

5. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 的稳定性

按照专利 WO2005028468 中的方法制备达比加群酯甲磺酸盐晶型 I。

5.1 光照射试验

取达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 置于光强度 $4500 \pm 500 \text{Lx}$ 的条件下照射，于 5、10 天取样检测。结果见表 25。

10

表 25 达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 强光照射试验结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质 (%)
0 天	白色粉末	0.31	99.97	未检出
5 天	白色粉末	0.35	99.95	未检出
10 天	白色粉末	0.37	99.89	未检出

5.2 高温试验

取达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 置于 60°C 恒温箱中，于 5、10 天取样检测，结果见表 26。

表 26 达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 高温试验稳定性结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.31	99.97	未检出
5 天	白色粉末	0.35	99.90	0.02
10 天	白色粉末	0.34	99.88	0.03

5.3 高湿试验

15 将达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 置于 25°C 恒温箱（相对湿度为 $75 \pm 5\%$ ）中，于 5、10 天取样检测。结果见表 27。

表 27 达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 高湿度试验稳定性结果

时间 (天)	外观色泽	吸湿增重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0	99.97	未检出
5 天	白色粉末	0.35	99.59	0.03
10 天	白色粉末	0.57	99.88	0.06

5.4 加速试验

20 达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 用聚乙烯薄膜袋密封，置于温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度在 $75 \pm 5\%$ 条件下，放置 6 个月，分别于第 1、2、3、6 个月的月末取样检测，结果见表 28。

表 28 达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 加速试验结果

试验时间	外观色泽	含量 (%)	有关物质
0 月	白色粉末	99.97	未检出
1 月	白色粉末	99.87	未检出
2 月	白色粉末	99.95	0.01
3 月	白色粉末	99.98	0.03
6 月	白色粉末	99.89	0.07

结果表明：达比加群酯甲磺酸盐晶型 I 在强光照射条件下稳定，外观色泽、干燥失重、含量

和有关物质没有明显变化；而在高温、高湿和加速试验条件下，外观色泽、干燥失重、含量没有明显变化，但有关物质略有增加，在高湿条件下稍有吸湿增重。

6. 达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 的稳定性

按照专利 WO2012027543 中的方法制备达比加群酯甲磺酸盐晶型 III。

5 6.1 光照射试验

取达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 置于光强度 $4500 \pm 500\text{Lx}$ 的条件下照射，于 5、10 天取样检测。结果见表 29。

表 29 达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 强光照射试验结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.29	99.92	未检出
5 天	白色粉末	0.32	99.87	未检出
10 天	白色粉末	0.33	99.73	未检出

6.2 高温试验

10 取达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 置于 60°C 恒温箱中，于 5、10 天取样检测，结果见表 30。

表 30 达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 高温试验稳定性结果

时间 (天)	外观色泽	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0.29	99.92	未检出
5 天	白色粉末	0.30	99.89	0.01
10 天	白色粉末	0.31	99.67	0.04

6.3 高湿试验

将达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 置于 25°C 恒温箱（相对湿度为 $75 \pm 5\%$ ）中，于 5、10 天取样检测。结果见表 31。

15 表 31 达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 高湿度试验稳定性结果

时间 (天)	外观色泽	吸湿增重 (%)	含量 (%)	有关物质
0 天	白色粉末	0	99.92	未检出
5 天	白色粉末	0.35	99.96	0.02
10 天	白色粉末	0.57	99.73	0.05

6.4 加速试验

达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 用聚乙烯薄膜袋密封，置于温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度在 $75 \pm 5\%$ 条件下，放置 6 个月，分别于第 1、2、3、6 个月的月末取样检测，结果见表 32。

表 32 达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 加速试验结果

试验时间	外观色泽	含量 (%)	有关物质
0 月	白色粉末	99.92	未检出
1 月	白色粉末	99.78	0.01
2 月	白色粉末	99.90	0.01
3 月	白色粉末	99.94	0.02
6 月	白色粉末	99.83	0.07

20 结果表明：达比加群酯甲磺酸盐晶型 III 在强光照射条件下稳定，外观色泽、干燥失重、含量和有关物质没有明显变化；而在高温、高湿和加速试验条件下，外观色泽、干燥失重、含量没有明显变化，但有关物质略有增加，在高湿条件下稍有吸湿增重。

由以上稳定性试验可知，通过本发明方法制备得到的达比加群酯甲磺酸盐晶型具有稳定性好等优点，无论强光照射、高温、高湿和加速试验条件都稳定，有关物质未见增加。而现有技术得到的晶型 I 和晶型 III 在高温、高湿和加速试验条件下有关物质略有增加。

附图说明

- 5 图 1 为晶型 1 粉末 X-射线衍射图。
图 2 为晶型 1 红外光谱图。
图 3 为晶型 2 粉末 X-射线衍射图。
图 4 为晶型 2 红外光谱图。
图 5 为晶型 3 粉末 X-射线衍射图。
10 图 6 为晶型 3 红外光谱图。
图 7 为晶型 4 粉末 X-射线衍射图。
图 8 为晶型 4 红外光谱图。

具体实施方式

15 下面通过实施例来进一步说明本发明。本发明的实施例中的方法仅仅是用于说明本发明，而不是对本发明的限制。

实施例 1 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 的制备

20 取达比加群酯甲磺酸盐 20g 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 40ml，搅拌加热到使其溶解，加入乙酸乙酯 40ml，搅拌 15 分钟，降温到 10-15℃ 搅拌析晶 1 小时。过滤，乙酸乙酯洗涤，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 18.4g，收率 92%。

实施例 2 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 的制备

25 取达比加群酯甲磺酸盐 5g 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 75ml，搅拌加热使其溶解，加入乙酸乙酯 75ml，搅拌 15 分钟，降温到 10-15℃ 搅拌析晶 1.5 小时。过滤，乙酸乙酯洗涤，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 4.1g，收率 82.0%。

实施例 3 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 的制备

30 取达比加群酯甲磺酸盐 10g 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 80ml，搅拌加热使其溶解，加入乙酸乙酯 100ml，搅拌 10 分钟，降温到 10-15℃ 搅拌析晶 1 小时。过滤，乙酸乙酯洗涤，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 9.50g，收率 95.0%。

实施例 4 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 的制备

35 取达比加群酯甲磺酸盐 5g 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 10ml，搅拌加热使其溶解，加入丙酮 10ml，搅拌 5 分钟，降温到 10-15℃ 搅拌析晶 1.5 小时。过滤，丙酮洗涤，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 4.5g，收率 90.0%。

实施例 5 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 的制备

40 取达比加群酯甲磺酸盐 20g 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 300ml，搅拌加热使其溶解，加入丙酮 300ml，搅拌 15 分钟，降温到 10-15℃ 搅拌析晶 1 小时。过滤，丙酮洗涤，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 18.7g，收率 93.5%。

实施例 6 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 的制备

取达比加群酯甲磺酸盐 10g 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 100ml，搅拌加热使其溶解，加入丙酮 150ml，搅拌 15 分钟，降温到 10-15℃ 搅拌析晶 1 小时。过滤，丙酮洗涤，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 9.3g，收率 93.0%。

5 实施例 7 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 的制备

取达比加群酯甲磺酸盐 20g 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 40ml，搅拌加热使其溶解，加入四氢呋喃 40ml，搅拌 15 分钟，降温到 10-15℃ 搅拌析晶 0.5 小时。过滤，四氢呋喃洗涤，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 18g，收率 90%。

10 实施例 8 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 的制备

取达比加群酯甲磺酸盐 20g 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 300ml，搅拌加热使其溶解，加入四氢呋喃 300ml，搅拌 15 分钟，降温到 10-15℃ 搅拌析晶 1.5 小时。过滤，四氢呋喃洗涤，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 17.2g，收率 86%。

15 实施例 9 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 的制备

取达比加群酯甲磺酸盐 10g 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 80ml，搅拌加热使其溶解，加入四氢呋喃 100ml，搅拌 15 分钟，降温到 10-15℃ 搅拌析晶 1 小时。过滤，四氢呋喃洗涤，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 9.3g，收率 93%。

20 实施例 10 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 的制备

取达比加群酯甲磺酸盐 5g 置于反应瓶中，加入乙醇 15ml，搅拌加热使其全部溶解，减压蒸出乙醇，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 4.9g，收率 98%。

实施例 11 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 的制备

25 取达比加群酯甲磺酸盐 20g 置于反应瓶中，加入乙醇 400ml，搅拌加热使其全部溶解，减压蒸出乙醇，干燥，得达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 19.2g，收率 97%。

实施例 12 含有达比加群酯甲磺酸盐晶型 1 的胶囊剂药物组合物的制备

1、处方

30 规格 75mg

达比加群酯甲磺酸盐晶型 1	75g
乳糖	110g
微晶纤维素	20g
玉米淀粉	90g
35 羧甲基淀粉钠	5g
聚乙烯吡咯烷酮	适量
硬脂酸镁	1g
	1000 粒

2、胶囊剂的制备方法

40 达比加群酯甲磺酸盐晶型 1、乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲基淀粉钠加入高效湿法制粒机中混合，加入 2% 聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液制粒。湿颗粒在流化床中干燥，经 18 目筛整粒。干颗粒中加入硬脂酸镁适当混合后装入胶囊。

实施例 13 含有达比加群酯甲磺酸盐晶型 2 的胶囊剂药物组合物的制备

1、处方

规格 110mg

5	达比加群酯甲磺酸盐晶型 2	110g
	乳糖	95g
	微晶纤维素	15g
	玉米淀粉	75g
	羧甲基淀粉钠	5g
10	聚乙烯吡咯烷酮	适量
	硬脂酸镁	1g
		1000 粒

2、胶囊剂的制备方法

15 达比加群酯甲磺酸盐晶型 2、乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲基淀粉钠加入高效湿法制粒机中混合，加入 2% 聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液制粒。湿颗粒在流化床中干燥，经 18 目筛整粒。干颗粒中加入硬脂酸镁适当混合后装入胶囊。

实施例 14 含有达比加群酯甲磺酸盐晶型 3 的胶囊剂药物组合物的制备

1、处方

20 规格 110mg

	达比加群酯甲磺酸盐晶型	110g
	乳糖	95g
	微晶纤维素	15g
	玉米淀粉	75g
25	羧甲基淀粉钠	5g
	聚乙烯吡咯烷酮	适量
	硬脂酸镁	1g
		1000 粒

2、胶囊剂的制备方法

30 达比加群酯甲磺酸盐晶型 3、乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲基淀粉钠加入高效湿法制粒机中混合，加入 2% 聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液制粒。湿颗粒在流化床中干燥，经 18 目筛整粒。干颗粒中加入硬脂酸镁适当混合后装入胶囊。

实施例 15 含有达比加群酯甲磺酸盐晶型 4 的胶囊剂药物组合物的制备

35 1、处方

规格 150mg

	达比加群酯甲磺酸盐晶型 4	150g
	乳糖	75g
	微晶纤维素	15g
40	玉米淀粉	55g
	羧甲基淀粉钠	5g
	聚乙烯吡咯烷酮	适量

硬脂酸镁 1g
1000 粒

2、胶囊剂的制备方法

- 达比加群酯甲磺酸盐晶型 4、乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲基淀粉钠加入高效湿法制粒机中混合，加入 2% 聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液制粒。湿颗粒在流化床中干燥，经 18 目筛整粒。干颗粒中加入硬脂酸镁适当混合后装入胶囊。

权利要求书

1. 一种达比加群酯甲磺酸盐晶型，其特征在于，其粉末 X-射线衍射图，以度表示的 2θ 在 4.44 ± 0.2 、 18.04 ± 0.2 、 13.48 ± 0.2 、 22.02 ± 0.2 、 17.58 ± 0.2 有特征衍射峰；红外光谱图在 3272.98、2956.67、2931.60、2860.24、1731.96、1645.17、1608.52、1587.31、1537.16、1469.66、
5 1434.94、1371.29、1330.79、1238.21、1205.43、1163.00、1045.35、829.33、781.12、746.40、557.39、530.39 cm^{-1} 有特征吸收峰；熔点为 175-179°C。
2. 如权利要求 1 所述的达比加群酯甲磺酸盐晶型的制备方法，其特征在于，将达比加群酯甲磺酸盐置于反应瓶中，加入 2 至 15 倍量 (w/v) 的二氯甲烷，搅拌加热使其溶解，然后再加入 2 至 15 倍量 (w/v) 的乙酸乙酯，搅拌，降温搅拌析晶，过滤，加入乙酸乙酯洗涤，干燥，即得。
- 10 3. 一种达比加群酯甲磺酸盐晶型，其特征在于，其粉末 X-射线衍射图，以度表示的 2θ 在 3.78 ± 0.2 、 23.78 ± 0.2 、 7.52 ± 0.2 、 8.18 ± 0.2 、 17.72 ± 0.2 、 19.88 ± 0.2 有特征衍射峰；红外光谱图在 3307.69、2954.74、2933.53、1737.74、1650.95、1608.52、1587.31、1573.81、1537.16、1469.66、1434.94、1377.08、1325.01、1240.14、1209.28、1180.35、1037.63、835.12、779.19、551.60、522.67 cm^{-1} 有特征吸收峰；熔点为 129-133°C。
- 15 4. 如权利要求 3 所述的达比加群酯甲磺酸盐晶型的制备方法，其特征在于，将达比加群酯甲磺酸盐置于反应瓶中，加入 2 至 15 倍量 (w/v) 的二氯甲烷，搅拌加热使其溶解，然后再加入 2 至 15 倍量 (w/v) 的丙酮，搅拌，降温搅拌析晶，过滤，加入丙酮洗涤，干燥，即得。
5. 一种达比加群酯甲磺酸盐晶型，其特征在于，其粉末 X-射线衍射图，以度表示的 2θ 在 4.54 ± 0.2 、 3.76 ± 0.2 、 22.16 ± 0.2 、 18.16 ± 0.2 、 17.76 ± 0.2 有特征衍射峰；红外光谱图在 3286.48、
20 2956.67、2931.60、2860.24、1731.96、1650.95、1608.52、1587.31、1537.16、1469.66、1434.94、1371.29、1330.79、1238.21、1205.43、1163.00、1045.35、831.26、781.12、746.40、557.39、530.39 cm^{-1} 有特征吸收峰；熔点为 176-183°C。
6. 如权利要求 5 所述的达比加群酯甲磺酸盐晶型的制备方法，其特征在于，将达比加群酯甲磺酸盐置于反应瓶中，加入 2 至 15 倍量 (w/v) 的二氯甲烷，搅拌加热使其溶解，然后再加入 2
25 至 15 倍量 (w/v) 的四氢呋喃，搅拌，降温搅拌析晶，过滤，加入四氢呋喃洗涤，干燥，即得。
7. 一种达比加群酯甲磺酸盐晶型，其特征在于，其粉末 X-射线衍射图，以度表示的 2θ 在 4.46 ± 0.2 、 21.60 ± 0.2 、 17.92 ± 0.2 、 19.96 ± 0.2 、 19.28 ± 0.2 、 28.20 ± 0.2 有特征衍射峰；红外光谱图在 3309.62、2956.67、2931.60、2860.24、1731.96、1652.88、1608.52、1589.23、1537.16、1469.66、1377.08、1328.86、1244.00、1207.36、1166.85、1041.49、833.19、769.54、744.47、
30 551.60、532.32 cm^{-1} 有特征吸收峰；熔点为 183-190°C。
8. 如权利要求 7 所述的达比加群酯甲磺酸盐晶型的制备方法，其特征在于，将达比加群酯甲磺酸盐溶于 3 至 20 倍 (w/v) 的乙醇中加热搅拌 10 至 20 分钟，蒸出乙醇，干燥，即得。
9. 含有权利要求 1、3、5、7 任意一项所述的达比加群酯甲磺酸盐晶型的药物组合物。

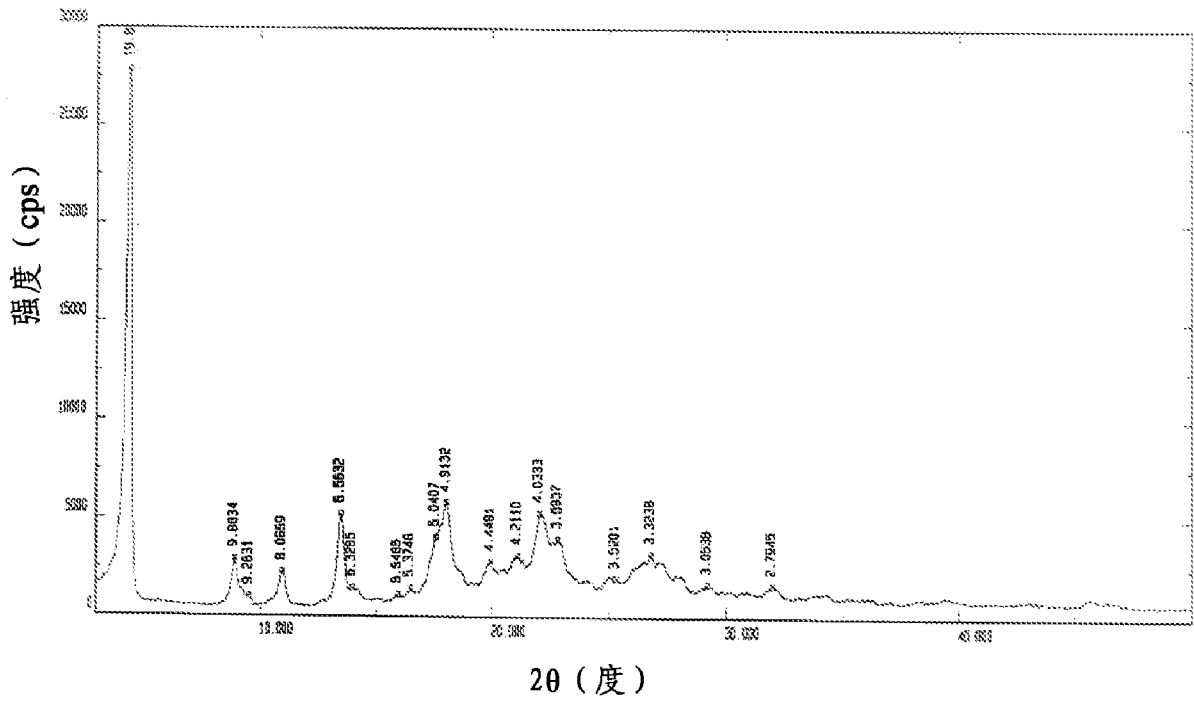


图1

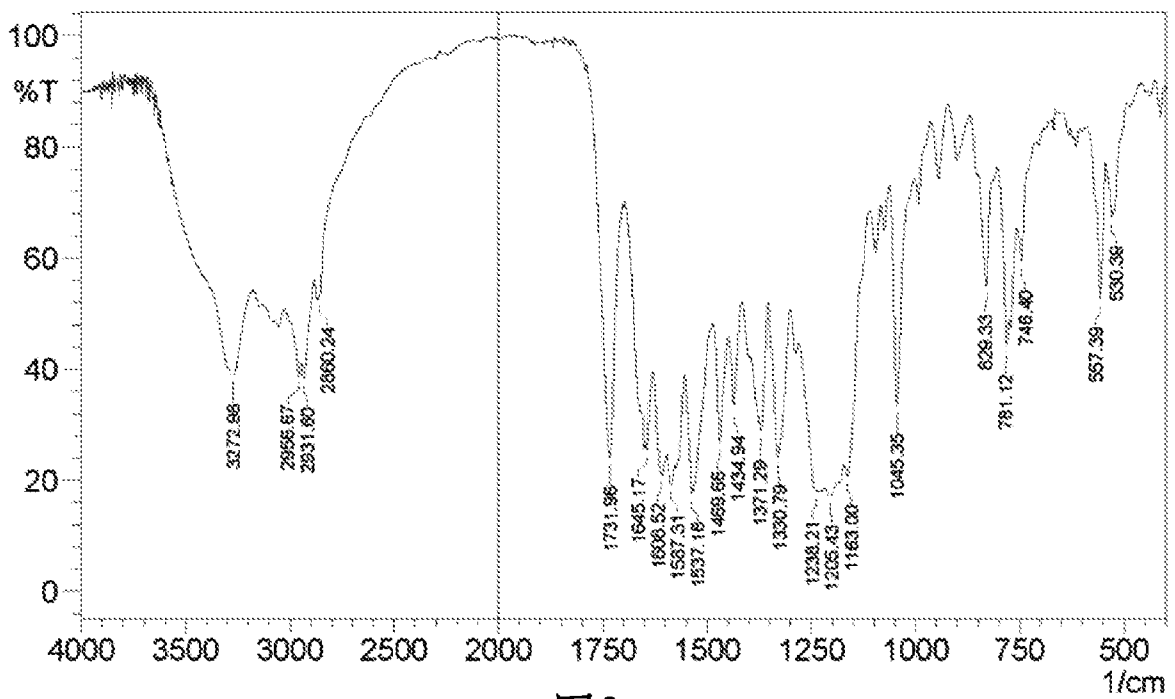


图2

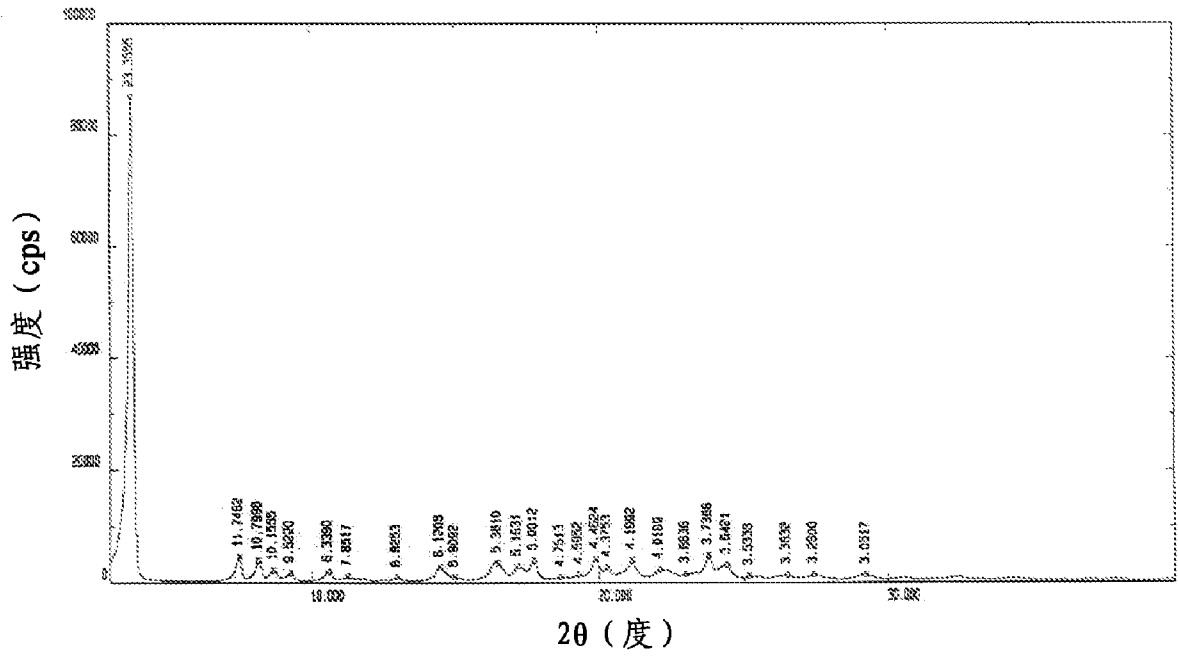


图 3

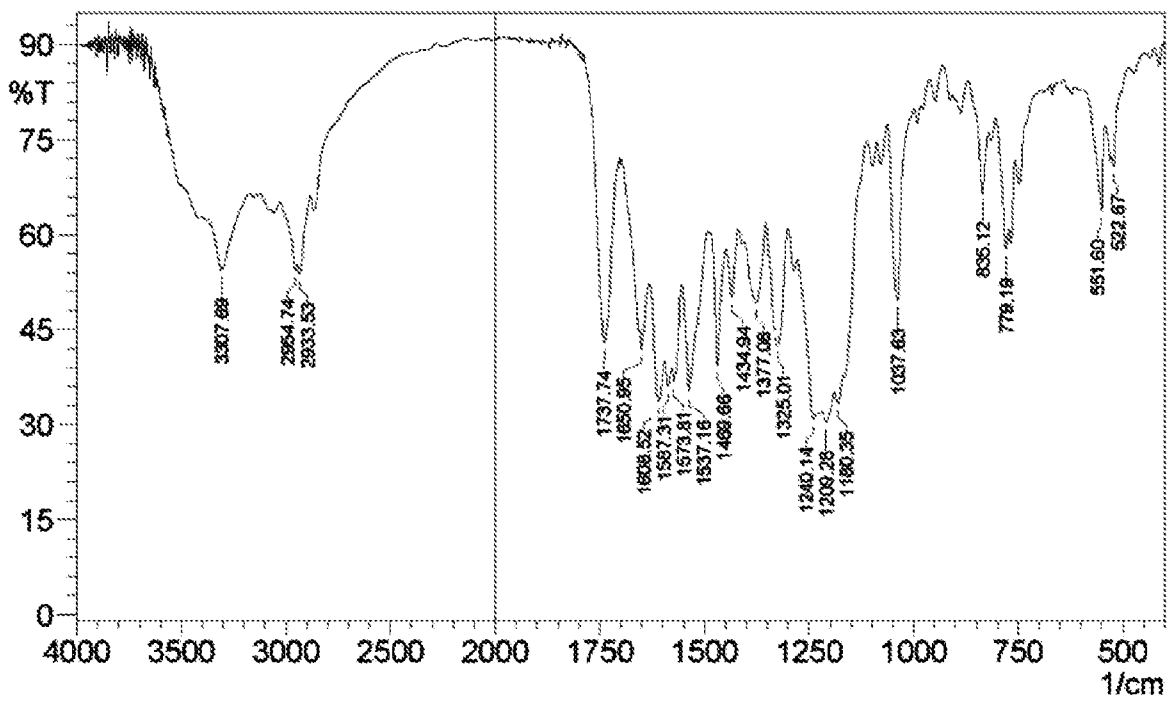


图 4

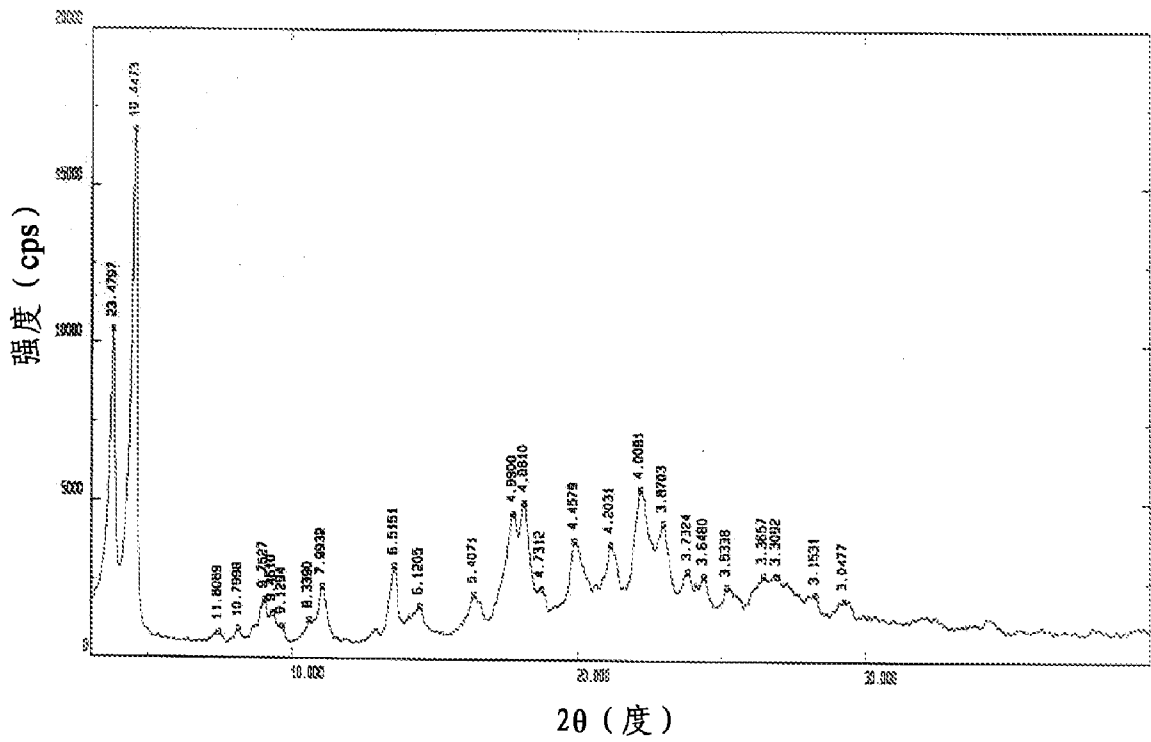


图5

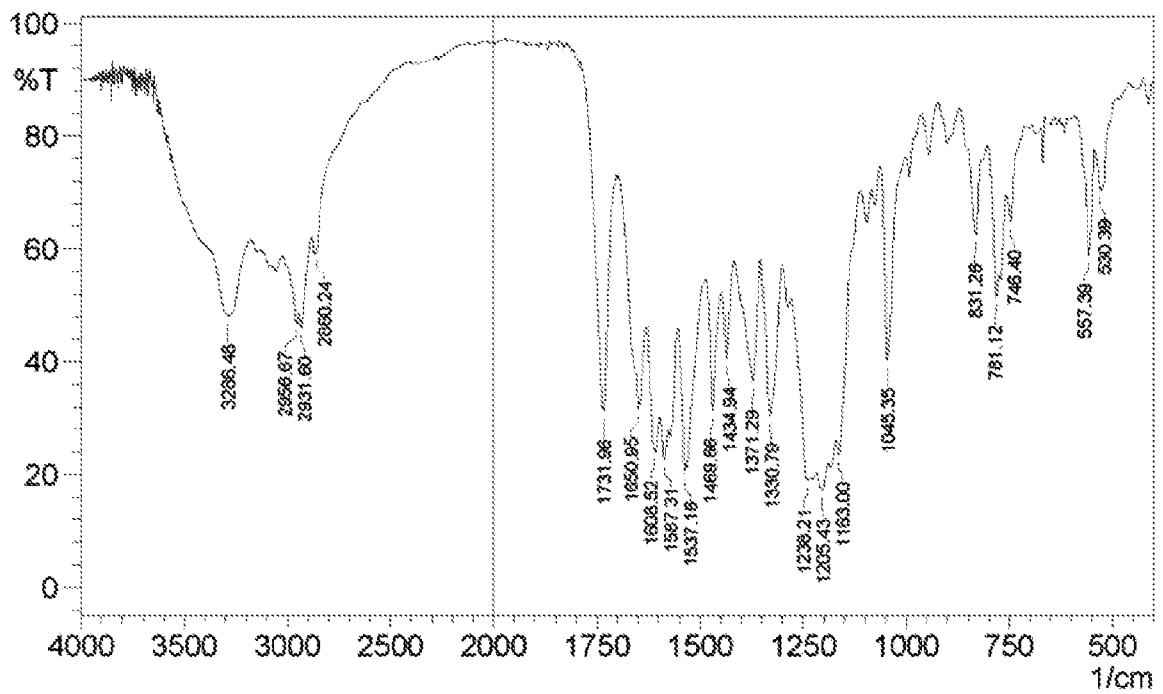


图6

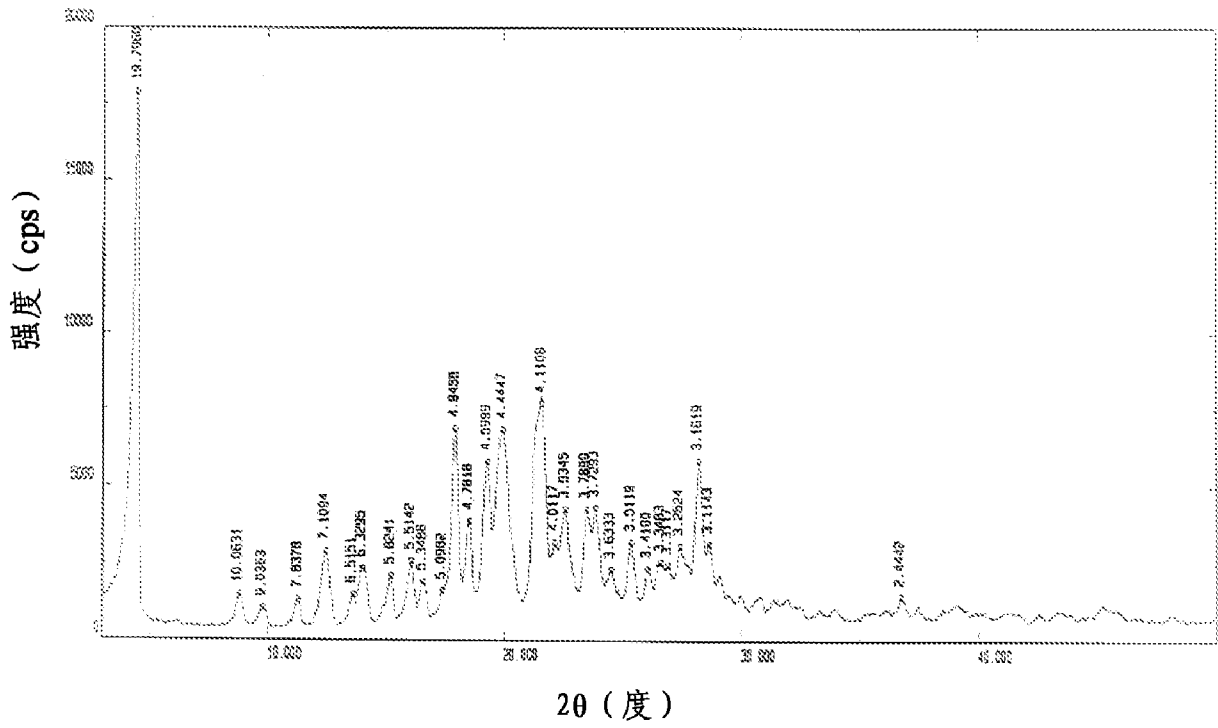


图7

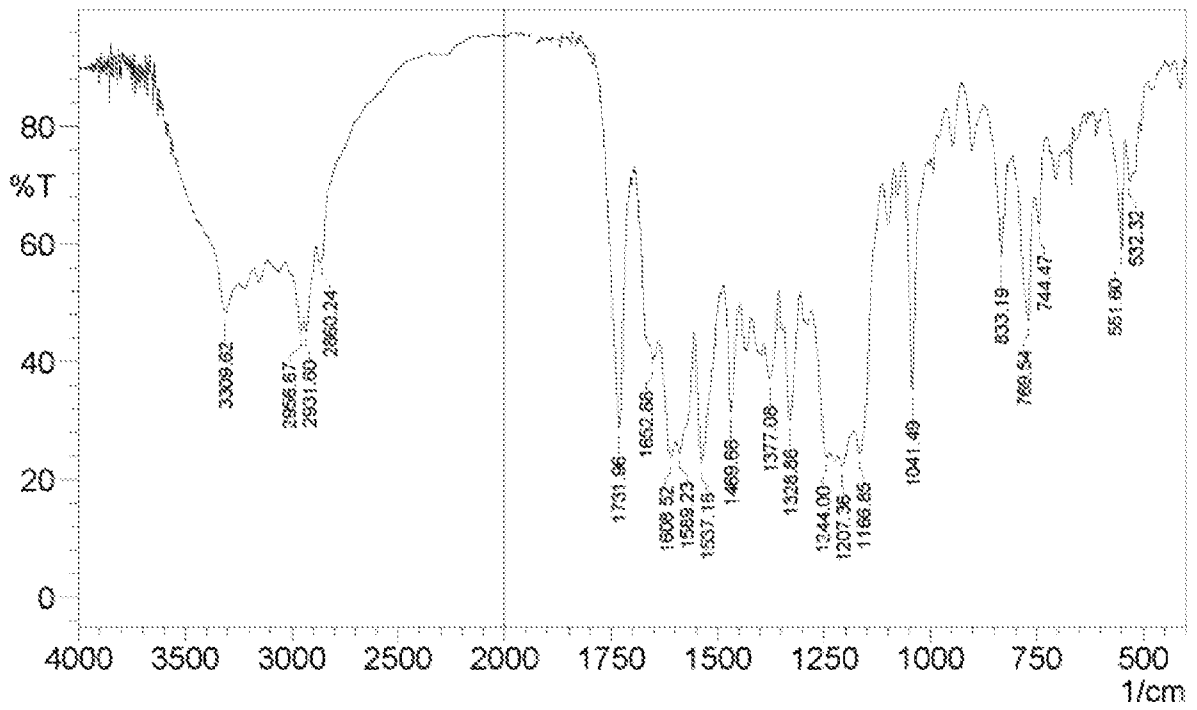


图8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/074956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12 (2006.01) i; C07C 309/04 (2006.01) i; C07C 303/32 (2006.01) i; A61K 31/4439 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401/-; C07C 309/-; C07C 303/-; A61K 31/-

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)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, CA, STN(REG, CAPLUS); dabigatran, etexilate, mesylate, crystal, pridin+, benzoimidazo+, CAS RN:
872728-81-9.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102858762 A (EGIS GYOGYSZERGYAR NYILVANOSAN MUKOEDO R) 02 January 2013 (02.01.2013), claim 36 and description, pages 24 and 25.	1, 2, 9
X	CN 1845917 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL, GMBH) 11 October 2006 (11.10.2006), claims 5-7, description, pages 2 and 3 and tables 1-3.	3-9
X	CN 102167695 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL, GMBH) 31 August 2011 (31.08.2011), description, tables 1-3, figure 1.	3-9

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">20 June 2015</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">30 June 2015</p>
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer <p style="text-align: center;">MA, Liangxiao</p> Telephone No. (86-10) 62086312

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/074956

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:

1. Claims 1-2 relate to crystal of dabigatran etexilate mesylate and preparation method thereof, claim 9 (part) relates to the pharmaceutical composition comprised the crystal.
2. Claims 3-4 relate to crystal of dabigatran etexilate mesylate and preparation method thereof, claim 9 (part) relates to the pharmaceutical composition comprised the crystal.
3. Claims 5-6 relate to crystal of dabigatran etexilate mesylate and preparation method thereof, claim 9 (part) relates to the pharmaceutical composition comprised the crystal.
4. Claims 7-8 relate to crystal of dabigatran etexilate mesylate and preparation method thereof, claim 9 (part) relates to the pharmaceutical composition comprised the crystal.

Due to the dabigatran etexilate mesylate is known compound, Thus this common feature cannot be considered as a special technical feature within the meaning of Rule 13.2 PCT. Therefore the inventions described above are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT.

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 REPORTInternational application No.
PCT/CN2015/074956

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102391250 A (PHARMACEUTICAL GROUP OUYI PHARMA CO LTD) 28 March 2012 (28.03.2012), the whole document.	1-9
A	WO 2006114415 A3 (BOEHRINGER INGELHEIM INT et al.) 25 January 2007 (25.01.2007), the whole document	1-9
A	CN 101189224 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL, GMBH) 28 May 2008 (28.05.2008), the whole document	1-9
A	WO 2008043759 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT et al.) 17 April 2008 (17.04.2008), the whole document	1-9
A	CN 103288800 A (HUAREN PHARMACEUTICAL CO LTD) 11 September 2013 (11.09.2013), the whole document	1-9
A	WO 2013124385 A3 (ESTEVE QUIMICA SA) 05 December 2013 (05.12.2013), the whole document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074956

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102858762 A	02 January 2013	HU 1000069 A2	02 May 2012
		WO 2011110876 A8	05 July 2012
		WO 2011110876 A1	15 September 2011
		HU 1000069 D0	28 April 2010
		EA 201290726 A1	30 July 2013
CN 1845917 A	11 October 2006	EA 009736 B1	28 February 2008
		JP 2007504106 A	01 March 2007
		MY 145696 A	30 March 2012
		EP 1660482 A1	31 May 2006
		AU 2010201457 A1	06 May 2010
		HRP 20120028 T1	31 January 2012
		RS 20060136 A	05 June 2008
		JP 2011178803 A	15 September 2011
		JP 5566332 B2	06 August 2014
		TWI 418553 B	11 December 2013
		BRPI 0413849 A	24 October 2006
		ECSP 066399 A	18 September 2006
		CN 1845917 B	11 May 2011
		MY 145632 A	15 March 2012
		SG 145734 A1	29 September 2008
		MEP 50608 A	10 February 2011
		IL 173885 D0	05 July 2006
		RS53370B	31 October 2014
		DK 2060569 T3	23 January 2012
		NO 20130778 A	28 March 2006
AT 430145 T	15 May 2009		
HK 1157760 A1	09 May 2014		
CY 1109299 T1	02 July 2014		
EP2060569B1	19 October 2011		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074956

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AR 073225 A2	20 October 2010
		US 2008119523 A1	22 May 2008
		DK 1660482 T3	24 August 2009
		ECSP 11006399 A	30 December 2011
		ES 2375896 T3	07 March 2012
		TWI 375674 B	01 November 2012
		AU 2004274139 A1	31 March 2005
		CA 2537054 A1	31 March 2005
		KR 20070031830 A	20 March 2007
		SI 1660482 T1	31 October 2009
		AR 045520 A1	02 November 2005
		CA 2749579 A1	31 March 2005
		ES 2326654 T3	16 October 2009
		PT 2060569 E	29 December 2011
		NO 334115 B1	16 December 2013
		AT 529420 T	15 November 2011
		EP 1660482 B1	29 April 2009
		NZ 578586 A	28 January 2011
		CA 2749579 C	16 April 2013
		AU 2010201457 B2	10 May 2012
		UY 28493 A1	31 March 2005
		DE 502004009431 D1	10 June 2009
		PE 03482005 A1	15 June 2005
		SI 2060569 T1	31 January 2012
		TW 201202217 A	16 January 2012
CN 102167695 A	31 August 2011	EA 009736 B1	28 February 2008
		JP 2007504106 A	01 March 2007
		MY 145696 A	30 March 2012
		EP1660482A1	31 May 2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074956

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU 2010201457 A1	06 May 2010
		HRP 20120028 T1	31 January 2012
		RS 20060136 A	05 June 2008
		JP 2011178803 A	15 September 2011
		JP 5566332 B2	06 August 2014
		TWI 418553 B	11 December 2013
		BRPI 0413849 A	24 October 2006
		ECSP 066399 A	18 September 2006
		CN 1845917 B	11 May 2011
		MY 145632 A	15 March 2012
		SG 145734 A1	29 September 2008
		MEP 50608 A	10 February 2011
		CN 1845917 A	11 October 2006
		IL 173885 D0	05 July 2006
		RS53370B	31 October 2014
		DK 2060569 T3	23 January 2012
		NO 20130778 A	28 March 2006
		AT 430145 T	15 May 2009
		HK 1157760 A1	09 May 2014
		CY 1109299 T1	02 July 2014
		EP 2060569 B1	19 October 2011
		AR 073225 A2	20 October 2010
		US 2008119523 A1	22 May 2008
		DK 1660482 T3	24 August 2009
		ECSP 11006399 A	30 December 2011
		ES 2375896 T3	07 March 2012
		TWI 375674 B	01 November 2012
		AU 2004274139 A1	31 March 2005
		CA2537054A1	31 March 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074956

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		KR 20070031830 A	20 March 2007
		SI 1660482 T1	31 October 2009
		AR 045520 A1	02 November 2005
		CA 2749579 A1	31 March 2005
		ES 2326654 T3	16 October 2009
		PT 2060569 E	29 December 2011
		NO 334115 B1	16 December 2013
		AT 529420 T	15 November 2011
		EP 1660482 B1	29 April 2009
		NZ 578586 A	28 January 2011
		CA 2749579 C	16 April 2013
		AU 2010201457 B2	10 May 2012
		UY 28493 A1	31 March 2005
		DE 502004009431 D1	10 June 2009
		PE 03482005 A1	15 June 2005
		SI 2060569 T1	31 January 2012
		TW 201202217 A	16 January 2012
CN 102391250 A	28 March 2012	CN 102391250 B	19 June 2013
WO 2006114415 A3	25 January 2007	US 2006247278 A1	02 November 2006
		PE 13212006 A1	15 January 2007
		AR 054261 A1	13 June 2007
		UY 29493 A1	30 November 2006
		JP 2008539199 A	13 November 2008
		CA 2606090 A1	02 November 2006
		US 2009042948 A1	12 February 2009
		WO 2006114415 A2	02 November 2006
		EP 1877395 A2	16 January 2008
		DE 102005020002 A1	02 November 2006
CN101189224A	28 May 2008	IL187845D0	20 March 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074956

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 1891046 A1	27 February 2008
		DE 102005025728 A1	07 December 2006
		CA 2609583 A1	14 December 2006
		BRPI 0611099 A2	10 August 2010
		EA 014082 B1	30 August 2010
		UY 29575 A1	29 December 2006
		AU 2006256778 A8	13 March 2008
		US 2006276513 A1	07 December 2006
		WO 2006131491 A8	27 December 2007
		EP 2088146 A3	28 October 2009
		AR 054278 A1	13 June 2007
		EP 2088146 A2	12 August 2009
		JP 2008545734 A	18 December 2008
		PE 00822007 A1	16 January 2007
		NO 20075862 A	26 February 2008
		ECSP 077981 A	23 January 2008
		EP 2305665 A1	06 April 2011
		NO 20075862 B	26 February 2008
		MX 2007014892 A	17 April 2008
		CN 101189224 B	28 March 2012
		EA 200702541 A1	30 June 2008
		UA 92349 C2	25 October 2010
		AU 2006256778 A1	14 December 2006
		ZA 200709715 A	29 October 2008
		NZ 564621 A	31 March 2011
		KR 20080021763 A	07 March 2008
		WO 2006131491 A1	14 December 2006
WO 2008043759 A1	17 April 2008	US 2010087488 A1	08 April 2010
		EP2074112A1	01 July 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074956

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CA 2666396 A1	17 April 2008
		JP 2010505906 A	25 February 2010
CN 103288800 A	11 September 2013	None	
WO 2013124385 A3	05 December 2013	EP 2817303 A2	31 December 2014
		JP 2015508090 A	16 March 2015
		CN 104169270 A	26 November 2014
		WO 2013124385 A2	29 August 2013
		EP 2631234 A1	28 August 2013
		IL 234099 D0	30 September 2014
		US 2015038721 A1	05 February 2015

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/12(2006.01)i; C07C 309/04(2006.01)i; C07C 303/32(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D401/-; C07C309/-; C07C303/-; A61K31/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, CA, STN (REG, CAPLUS): 达比加群酯, 达比加群, 甲磺酸, 晶体, 晶型, 吡啶, 丙酸乙酯, 苯并咪唑, 天士力, 帝益, 刘文峥, 高禹哲, 王国成, 刘金平, dabigatran, etexilate, mesylate, crystal, pridin+, benzoimidazo+, CAS RN: 872728-81-9.</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 102858762 A (埃吉斯药物股份公开有限公司) 2013年 1月 2日 (2013 - 01 - 02) 权利要求36; 说明书第24-25页</td> <td>1-2, 9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1845917 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2006年 10月 11日 (2006 - 10 - 11) 权利要求5-7; 说明书第2-3页, 表1-3</td> <td>3-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102167695 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2011年 8月 31日 (2011 - 08 - 31) 说明书表1-3, 附图1</td> <td>3-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102391250 A (石药集团欧意药业有限公司) 2012年 3月 28日 (2012 - 03 - 28) 全文</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2006114415 A3 (BOEHRINGER INGELHEIM INT等) 2007年 1月 25日 (2007 - 01 - 25) 全文</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101189224 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2008年 5月 28日 (2008 - 05 - 28) 全文</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 102858762 A (埃吉斯药物股份公开有限公司) 2013年 1月 2日 (2013 - 01 - 02) 权利要求36; 说明书第24-25页	1-2, 9	X	CN 1845917 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2006年 10月 11日 (2006 - 10 - 11) 权利要求5-7; 说明书第2-3页, 表1-3	3-9	X	CN 102167695 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2011年 8月 31日 (2011 - 08 - 31) 说明书表1-3, 附图1	3-9	A	CN 102391250 A (石药集团欧意药业有限公司) 2012年 3月 28日 (2012 - 03 - 28) 全文	1-9	A	WO 2006114415 A3 (BOEHRINGER INGELHEIM INT等) 2007年 1月 25日 (2007 - 01 - 25) 全文	1-9	A	CN 101189224 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2008年 5月 28日 (2008 - 05 - 28) 全文	1-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 102858762 A (埃吉斯药物股份公开有限公司) 2013年 1月 2日 (2013 - 01 - 02) 权利要求36; 说明书第24-25页	1-2, 9																					
X	CN 1845917 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2006年 10月 11日 (2006 - 10 - 11) 权利要求5-7; 说明书第2-3页, 表1-3	3-9																					
X	CN 102167695 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2011年 8月 31日 (2011 - 08 - 31) 说明书表1-3, 附图1	3-9																					
A	CN 102391250 A (石药集团欧意药业有限公司) 2012年 3月 28日 (2012 - 03 - 28) 全文	1-9																					
A	WO 2006114415 A3 (BOEHRINGER INGELHEIM INT等) 2007年 1月 25日 (2007 - 01 - 25) 全文	1-9																					
A	CN 101189224 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2008年 5月 28日 (2008 - 05 - 28) 全文	1-9																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 6月 20日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 6月 30日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>马良晓</p> <p>电话号码 (86-10)62086312</p>																					

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	WO 2008043759 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT等) 2008年 4月 17日 (2008 - 04 - 17) 全文	1-9
A	CN 103288800 A (华仁药业股份有限公司) 2013年 9月 11日 (2013 - 09 - 11) 全文	1-9
A	WO 2013124385 A3 (ESTEVE QUIMICA SA) 2013年 12月 5日 (2013 - 12 - 05) 全文	1-9

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] 1、权利要求1-2涉及达一种达比加群酯甲磺酸盐晶型及制备方法，权利要求9（部分）涉及包含该晶型的药物组合物。
- [2] 2、权利要求3-4涉及达一种达比加群酯甲磺酸盐晶型及制备方法，权利要求9（部分）涉及包含该晶型的药物组合物。
- [3] 3、权利要求5-6涉及达一种达比加群酯甲磺酸盐晶型及制备方法，权利要求9（部分）涉及包含该晶型的药物组合物。
- [4] 4、权利要求7-8涉及达一种达比加群酯甲磺酸盐晶型及制备方法，权利要求9（部分）涉及包含该晶型的药物组合物。
- [5] 由于达比加群酯甲磺酸盐属于已知化合物，因此上述4组发明之间没有相同或相应的特定技术特征，从而不能形成一个总的发明构思，不符合PCT实施细则第13.1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：

对异议的意见

- 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/CN2015/074956

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102858762	A	2013年 1月 2日	HU	1000069	A2	2012年 5月 2日
				WO	2011110876	A8	2012年 7月 5日
				WO	2011110876	A1	2011年 9月 15日
				HU	1000069	D0	2010年 4月 28日
				EA	201290726	A1	2013年 7月 30日
CN	1845917	A	2006年 10月 11日	EA	009736	B1	2008年 2月 28日
				JP	2007504106	A	2007年 3月 1日
				MY	145696	A	2012年 3月 30日
				EP	1660482	A1	2006年 5月 31日
				AU	2010201457	A1	2010年 5月 6日
				HR	P20120028	T1	2012年 1月 31日
				RS	20060136	A	2008年 6月 5日
				JP	2011178803	A	2011年 9月 15日
				JP	5566332	B2	2014年 8月 6日
				TW	I418553	B	2013年 12月 11日
				BR	PI0413849	A	2006年 10月 24日
				EC	SP066399	A	2006年 9月 18日
				CN	1845917	B	2011年 5月 11日
				MY	145632	A	2012年 3月 15日
				SG	145734	A1	2008年 9月 29日
				ME	P50608	A	2011年 2月 10日
				IL	173885	D0	2006年 7月 5日
				RS	53370	B	2014年 10月 31日
				DK	2060569	T3	2012年 1月 23日
				NO	20130778	A	2006年 3月 28日
				AT	430145	T	2009年 5月 15日
				HK	1157760	A1	2014年 5月 9日
				CY	1109299	T1	2014年 7月 2日
				EP	2060569	B1	2011年 10月 19日
				AR	073225	A2	2010年 10月 20日
				US	2008119523	A1	2008年 5月 22日
				DK	1660482	T3	2009年 8月 24日
				EC	SP11006399	A	2011年 12月 30日
				ES	2375896	T3	2012年 3月 7日
				TW	I375674	B	2012年 11月 1日
				AU	2004274139	A1	2005年 3月 31日
				CA	2537054	A1	2005年 3月 31日
				KR	20070031830	A	2007年 3月 20日
				SI	1660482	T1	2009年 10月 31日
				AR	045520	A1	2005年 11月 2日
				CA	2749579	A1	2005年 3月 31日
				ES	2326654	T3	2009年 10月 16日
				PT	2060569	E	2011年 12月 29日
				NO	334115	B1	2013年 12月 16日
				AT	529420	T	2011年 11月 15日
				EP	1660482	B1	2009年 4月 29日
				NZ	578586	A	2011年 1月 28日
				CA	2749579	C	2013年 4月 16日
				AU	2010201457	B2	2012年 5月 10日
				UY	28493	A1	2005年 3月 31日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/074956

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)
		DE 502004009431	D1 2009年 6月 10日
		PE 03482005	A1 2005年 6月 15日
		SI 2060569	T1 2012年 1月 31日
		TW 201202217	A 2012年 1月 16日
CN 102167695 A	2011年 8月 31日	EA 009736	B1 2008年 2月 28日
		JP 2007504106	A 2007年 3月 1日
		MY 145696	A 2012年 3月 30日
		EP 1660482	A1 2006年 5月 31日
		AU 2010201457	A1 2010年 5月 6日
		HR P20120028	T1 2012年 1月 31日
		RS 20060136	A 2008年 6月 5日
		JP 2011178803	A 2011年 9月 15日
		JP 5566332	B2 2014年 8月 6日
		TW 1418553	B 2013年 12月 11日
		BR PI0413849	A 2006年 10月 24日
		EC SP066399	A 2006年 9月 18日
		CN 1845917	B 2011年 5月 11日
		MY 145632	A 2012年 3月 15日
		SG 145734	A1 2008年 9月 29日
		ME P50608	A 2011年 2月 10日
		CN 1845917	A 2006年 10月 11日
		IL 173885	D0 2006年 7月 5日
		RS 53370	B 2014年 10月 31日
		DK 2060569	T3 2012年 1月 23日
		NO 20130778	A 2006年 3月 28日
		AT 430145	T 2009年 5月 15日
		HK 1157760	A1 2014年 5月 9日
		CY 1109299	T1 2014年 7月 2日
		EP 2060569	B1 2011年 10月 19日
		AR 073225	A2 2010年 10月 20日
		US 2008119523	A1 2008年 5月 22日
		DK 1660482	T3 2009年 8月 24日
		EC SP11006399	A 2011年 12月 30日
		ES 2375896	T3 2012年 3月 7日
		TW 1375674	B 2012年 11月 1日
		AU 2004274139	A1 2005年 3月 31日
		CA 2537054	A1 2005年 3月 31日
		KR 20070031830	A 2007年 3月 20日
		SI 1660482	T1 2009年 10月 31日
		AR 045520	A1 2005年 11月 2日
		CA 2749579	A1 2005年 3月 31日
		ES 2326654	T3 2009年 10月 16日
		PT 2060569	E 2011年 12月 29日
		NO 334115	B1 2013年 12月 16日
		AT 529420	T 2011年 11月 15日
		EP 1660482	B1 2009年 4月 29日
		NZ 578586	A 2011年 1月 28日
		CA 2749579	C 2013年 4月 16日
		AU 2010201457	B2 2012年 5月 10日
		UY 28493	A1 2005年 3月 31日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/074956

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)
				DE	502004009431	D1 2009年 6月 10日
				PE	03482005	A1 2005年 6月 15日
				SI	2060569	T1 2012年 1月 31日
				TW	201202217	A 2012年 1月 16日
CN	102391250	A	2012年 3月 28日	CN	102391250	B 2013年 6月 19日
WO	2006114415	A3	2007年 1月 25日	US	2006247278	A1 2006年 11月 2日
				PE	13212006	A1 2007年 1月 15日
				AR	054261	A1 2007年 6月 13日
				UY	29493	A1 2006年 11月 30日
				JP	2008539199	A 2008年 11月 13日
				CA	2606090	A1 2006年 11月 2日
				US	2009042948	A1 2009年 2月 12日
				WO	2006114415	A2 2006年 11月 2日
				EP	1877395	A2 2008年 1月 16日
				DE	102005020002	A1 2006年 11月 2日
CN	101189224	A	2008年 5月 28日	IL	187845	D0 2008年 3月 20日
				EP	1891046	A1 2008年 2月 27日
				DE	102005025728	A1 2006年 12月 7日
				CA	2609583	A1 2006年 12月 14日
				BR	PI0611099	A2 2010年 8月 10日
				EA	014082	B1 2010年 8月 30日
				UY	29575	A1 2006年 12月 29日
				AU	2006256778	A8 2008年 3月 13日
				US	2006276513	A1 2006年 12月 7日
				WO	2006131491	A8 2007年 12月 27日
				EP	2088146	A3 2009年 10月 28日
				AR	054278	A1 2007年 6月 13日
				EP	2088146	A2 2009年 8月 12日
				JP	2008545734	A 2008年 12月 18日
				PE	00822007	A1 2007年 1月 16日
				NO	20075862	A 2008年 2月 26日
				EC	SP077981	A 2008年 1月 23日
				EP	2305665	A1 2011年 4月 6日
				NO	20075862	B 2008年 2月 26日
				MX	2007014892	A 2008年 4月 17日
				CN	101189224	B 2012年 3月 28日
				EA	200702541	A1 2008年 6月 30日
				UA	92349	C2 2010年 10月 25日
				AU	2006256778	A1 2006年 12月 14日
				ZA	200709715	A 2008年 10月 29日
				NZ	564621	A 2011年 3月 31日
				KR	20080021763	A 2008年 3月 7日
				WO	2006131491	A1 2006年 12月 14日
WO	2008043759	A1	2008年 4月 17日	US	2010087488	A1 2010年 4月 8日
				EP	2074112	A1 2009年 7月 1日
				CA	2666396	A1 2008年 4月 17日
				JP	2010505906	A 2010年 2月 25日
CN	103288800	A	2013年 9月 11日	无		
WO	2013124385	A3	2013年 12月 5日	EP	2817303	A2 2014年 12月 31日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/074956

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)
		JP	2015508090	A	2015年 3月 16日
		CN	104169270	A	2014年 11月 26日
		WO	2013124385	A2	2013年 8月 29日
		EP	2631234	A1	2013年 8月 28日
		IL	234099	D0	2014年 9月 30日
		US	2015038721	A1	2015年 2月 5日