

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年1月31日 (31.01.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/019959 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-101赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/096586

(22) 国际申请日: 2018年7月23日 (23.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710622757.8 2017年7月27日 (27.07.2017) CN
201710734913.X 2017年8月24日 (24.08.2017) CN
201711274654.3 2017年12月6日 (06.12.2017) CN
201810144642.7 2018年2月12日 (12.02.2018) CN

(72) 发明人: 陈敏华(CHEN, Minhua); 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-101赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。 张炎锋(ZHANG, Yanfeng); 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-101赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。 刘远(LIU, Yuan); 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-301赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。 刘凯(LIU, Kai); 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-101赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。 张晓宇(ZHANG, Xiaoyu); 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B4-101赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。 钱佳乐(QIAN, Jiale); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园B4-101赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。 陈宇浩(CHEN, Yuhao); 中国江

(71) 申请人: 苏州晶云药物科技股份有限公司(CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD.) [CN/CN];

(54) Title: CRYSTAL FORM OF MONOSUCCINATE OF RIBOCICLIB AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 瑞博西尼的单琥珀酸盐晶型及其制备方法和用途

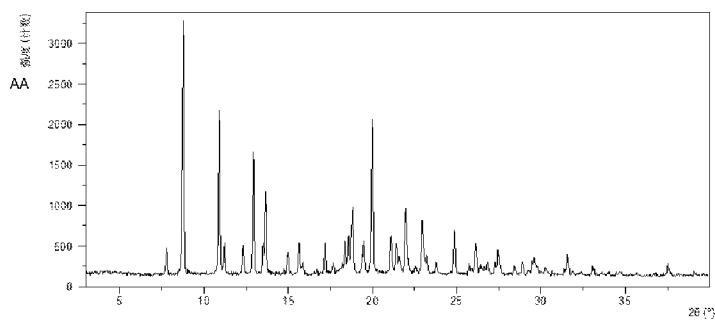
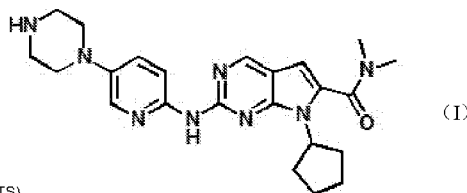


图 1



AA INTENSITY (COUNTS)

(57) Abstract: Provided are crystal forms X, III, and V of a monosuccinate of ribociclib as a compound shown in formula (I) and preparation methods thereof. Also provided are pharmaceutical compositions containing the crystal forms. Also provided are uses of the crystal forms in preparing a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor or a pharmaceutical preparation for treating breast cancer.

(57) 摘要: 如式 (I) 所示的化合物瑞博西尼的单琥珀酸盐的晶型X、III和V, 以及其制备方法。含有所述晶型的药物组合物。所述晶型在制备周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂和治疗乳腺癌的药物制剂中的用途。



WO 2019/019959 A1

苏省苏州市工业园区星湖街218号生物纳米园
B4-101赵林林, Jiangsu 215123 (CN)。

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

瑞博西尼的单琥珀酸盐晶型及其制备方法和用途

技术领域

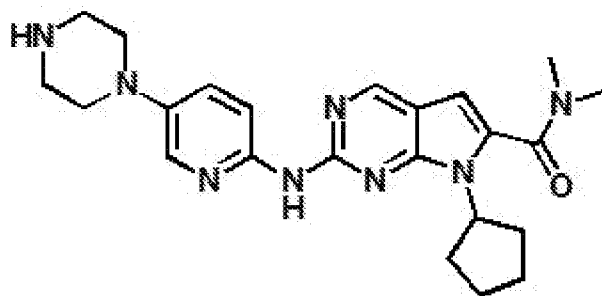
本发明涉及药物晶体技术领域，具体而言，涉及瑞博西尼的单琥珀酸盐的晶型及其制备方法和用途。

背景技术

周期蛋白依赖性激酶4/6 (Cyclin-dependent kinase4/6, CDK4/6) 是一类丝/苏氨酸激酶，与细胞周期素D(Cyclin D)结合，调节细胞由G1期向S期转换。在很多肿瘤中，都存在“Cyclin D-CDK4/6-INK4-Rb通路”异常，这条通路的改变，加速了G1期进程，使得肿瘤细胞增殖加快而获得生存优势。因此，对其的干预成为一种治疗策略，CDK4/6因此成为抗肿瘤的靶点之一。

瑞博西尼(又名Ribociclib, LEE011)是一种周期蛋白依赖性激酶4/6的抑制剂，于2017年03月13日获得美国FDA的批准，以单琥珀酸盐的形式上市。瑞博西尼是由诺华开发的药物，用于治疗HR+/HER2-的晚期或转移性乳腺癌。

瑞博西尼的化学名称为7-环戊基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基-氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸二甲酰胺(以下称为化合物(I))，其结构如式(I)所示：



化合物(I)

目前，专利CN103201275A公开了化合物(I)单琥珀酸盐的一个水合物形式和一个非水合物形式(以下简称为“水合物形式”和“非水合物形式”)，专利CN105085533A公开了化合物(I)单琥珀酸盐晶型I(以下简称为“晶型I”)。

发明人经研究发现，水合物形式溶解度较低，低于0.5mg/mL，非水合物形式溶解度较好，因此，我们选择非水合物形式为对比晶型，但非水合物在80±3°C条件下在异丙醇中反应结晶得到，高温增加了琥珀酸和异丙醇发生酯化反应的风险，也增加了降解的风险。此外，非水合物形式易转晶，在90%RH下，高达7.35%的非水合物形式会转化成水合物形式，药物晶型的转变会给药物带来疗效、安全性等问题。另外，非水合物形式粉体学性质差，这些不利性质可能降低制剂中压片和填充的生产效率，同时对药品质量的控制带来较

大的困难。晶型I虽然克服了非水合物形式制备过程中高温易发生副反应、易降解的问题，但其仍然存在一些不理想的性质，如化学稳定性低，高湿度条件下物理稳定性差，粉体学性质不理想等。

为克服现有技术的缺点，本申请的发明人在尝试不同晶型制备方法中，意外发现了本发明提供的化合物(I)的单琥珀酸盐晶型晶型X、晶型III、晶型V，其在溶解度、熔点、稳定性、溶出度、引湿性、黏附性、流动性、生物有效性以及加工性能、提纯作用、制剂生产等方面中的至少一方面上存在优势，特别是引湿性低，稳定性好，流动性好，可压性优，黏附性小，溶解度符合药用要求，为含化合物(I)单琥珀酸盐的药物的制备提供了新的更好的选择，对于药物开发具有非常重要的意义。

发明内容

针对现有技术的不足，本发明的主要目的是提供化合物(I)的单琥珀酸盐的新晶型及其制备方法和用途。

根据本发明的目的，本发明提供化合物(I)的单琥珀酸盐的晶型X(以下称作“晶型X”)。

一方面，使用Cu-K α 辐射，所述晶型X的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $20.0^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $12.9^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $8.8^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $7.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地，所述晶型X的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $15.6^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $10.9^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $23.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处具有特征峰；优选地，所述晶型X的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $15.6^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $10.9^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $23.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地，所述晶型X的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $18.7^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $13.7^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $19.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处具有特征峰；优选地，所述晶型X的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $18.7^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $13.7^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $19.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地，所述晶型X的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $21.1^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $12.3^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $17.2^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $24.9^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $22.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的1处、或2处、或3处、或4处、或5处具有特征峰；优选地，所述晶型X的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $21.1^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $12.3^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $17.2^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $24.9^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $22.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

另一方面，所述晶型X的X射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $20.0^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $12.9^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $8.8^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $7.8^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $15.6^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $10.9^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $23.0^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $18.7^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $13.7^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $19.5^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $21.1^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $12.3^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $17.2^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $24.9^\circ\pm 0.2^\circ$ ， $22.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的任意3处、或4处、或5处、或6处、或7处、或8处、或9处、或10处、或11处、或12处、或13处、或14处、或15处有特征峰。

非限制性地，晶型 X 的 X 射线粉末衍射谱图如图 1 所示。

根据本发明的目的，本发明还提供所述晶型 X 的制备方法，所述制备方法包括：

将化合物 (I) 和琥珀酸加入醇类单一溶剂中或乙腈和醇类的混合溶剂中，加入晶种悬浮搅拌反应析晶，离心分离固体，真空干燥，得到晶型 X。

其中：

优选地，所述晶种为晶型 X 或晶型 I，所述晶型 I 为化合物 (I) 的单琥珀酸盐，其 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $24.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $26.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $7.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

优选地，所述化合物 (I) 和琥珀酸的摩尔比为 1:1-1:2；更优选地，所述化合物 (I) 和琥珀酸的摩尔比为 1:1.8；

优选地，所述混合溶剂为乙腈和甲醇的混合溶剂；更优选地，所述混合溶剂中乙腈和甲醇的体积比为 1:1-15:1；

优选地，所述搅拌反应温度为 $40-60^\circ\text{C}$ ；

优选地，所述搅拌反应时间为 12-120 小时；更优选地，所述搅拌反应时间为 12-24 小时。

本发明提供的晶型 X 具有以下有益效果：

(1) 本发明晶型 X 相比现有技术具有更低的**引湿性**，能够克服高引湿性带来的弊端。测试结果表明，晶型 X 在 0-80% 和 0-90% 相对湿度下的引湿性均低于非水合物形式，非水合物形式的引湿性在 0-80% 和 0-90% 相对湿度条件下增重分别是晶型 X 的 2 倍和 4 倍。并且，本发明晶型 X 经引湿性实验后晶型未发生改变，物理稳定性好。

引湿性会影响药物的稳定性、加工时的流动性和均匀性等，最终影响药物制剂的质量。同时，引湿性会影响药物的制备、储存与后处理工艺。低引湿性晶型对储存条件要求不苛刻，降低了物料储存以及质量控制成本，具有很强的价值。

(2) 本发明提供的晶型 X 相比现有技术具有更好的**机械稳定性**，降低制剂制备时研磨或压片过程发生转晶的风险。本发明的晶型 X 具有高的研磨稳定性，经研磨后结晶度没有明显变化，而现有技术非水合物形式经研磨后结晶度明显降低，基线出现毛刺峰并有鼓包出现，这表明非水合物形式经研磨后无定形含量显著升高。

晶型 X 较好的研磨稳定性能够减小制剂加工过程中发生原料药晶型结晶度改变和转晶的风险。另外，晶型 X 用于制剂直接加工的工艺可行性高，大大简化了制剂工艺过程，降低了研发和生产的成本。

(3) 本发明提供的晶型 X 相比现有技术具有更好的**稳定性**。本发明的晶型

X 在 60°C/75%相对湿度条件下放置,至少 2 周化学纯度未发生变化,在 25°C/60%相对湿度、40°C/75%相对湿度条件下放置,至少 2 个月化学纯度未发生变化,在 97.3%相对湿度条件下放置,至少 24h 晶型未发生变化。而现有技术晶型(非水合物形式和晶型 I)在 60°C/75%相对湿度条件下放置 2 周,40°C/75%相对湿度条件下放置 2 个月,化学纯度均有较为明显的降低,在 97.3%相对湿度条件下放置 24h,均会转变为水合物形式,由此可见,本发明的晶型 X 具有良好的稳定性。

作为药物中最关键的活性成分,晶型具有良好的物理和化学稳定性至关重要。晶型具有良好的物理稳定性,保证原料药在存储和制剂工艺过程中,不容易转变成其它晶型,从而保证样品的质量一致可控。晶型具有良好的化学稳定性,储存过程中纯度基本不变,对保证药物疗效和安全性,防止药物不良反应的发生具有重要意义。此外,稳定的晶型在结晶工艺过程中更加可控,不容易出现杂质和混晶,利于工业化生产。

(4) 本发明提供的晶型 X 相比现有技术具有更好的热力学**稳定性**。本发明的晶型 X 与非水合物形式在有机溶剂中不同温度条件下混悬搅拌,均得到本发明晶型 X,说明本发明晶型 X 具有更高的热力学稳定性。

药物的稳定性是至关重要的,尤其在市售有效期内保持较好的稳定性,减少药物由于晶型变化而导致药物溶出速率及生物利用度改变,对保证药物疗效和安全性,防止药物不良反应的发生具有重要意义。热力学稳定的晶型在结晶工艺过程中更加可控,不容易出现混晶;在制剂工艺及储存过程中,不容易转变成其它晶型,从而保证样品的质量一致可控,并确保制剂产品的溶出曲线不会随着存储的时间变化而发生改变。

(5) 本发明晶型 X 在模拟生物介质和纯水中具有良好的**溶解度**,溶解度均大于 13.3 mg/mL,符合药用要求。

溶解度是药物生物利用度的限速因素,因此,晶型 X 溶解度符合药用要求,能够满足瑞博西尼药物实现其较高的生物利用度,从而保证药物的成药性及药效。

(6) 本发明晶型 X 的制剂具有良好的化学稳定性。取适量晶型 X,与辅料混合均匀,棍压制成薄片并粉碎成颗粒,与外加辅料混合均匀,选用合适的模具压制成形,在长期与加速条件下放置 1 个月,杂质没有明显增长,表明本发明晶型 X 的制剂具有良好的化学稳定性。

药物制剂的基本要求是安全、有效、稳定。药物制剂具有良好的化学稳定性,可以保证药品的药效,降低产生毒副反应和刺激反应的风险,确保人们用药安全。

优选地,本发明的晶型 X 还具有如下有益效果:

(1) 本发明晶型 X 相比于现有技术晶型可具有更好的**流动性**。在一个具体的

流动性评价实验中，实验结果表明晶型X流动性好，而晶型I为流动性差，非水合物形式为流动性很差。

晶型具备更好的流动性可以有效提升压片和充填的生产速度，提升生产效率；此外，可以提高直接压片和粉末直接充填的可行性，大大简化生产工艺，降低生产成本。晶型X更好的流动性能保证制剂的混合均匀度及含量均匀度、降低剂型的重量差异，提升产品质量。

(2) 本发明晶型 X 相比于现有技术晶型可具有更优的**可压性**。在一个具体的可压性评价实验中，本发明晶型 X 的抗张强度为 1.36 MPa，远远高于现有技术晶型，约为非水合物形式抗张强度的 5 倍，为晶型 I 的 2 倍以上。

晶型 X 可压性好可以有效改善原料药加工过程中的硬度/脆碎度不合格等问题，降低对前续产品工艺处理的要求，使工艺更为稳健，改善产品外观，提升产品质量。另外，晶型 X 制剂直接加工的工艺可行性高，大大简化了制剂工艺过程，降低了研发和生产的成本。

根据本发明的目的，本发明提供化合物 (I) 的单琥珀酸盐的晶型 III (以下称作“晶型 III”)。

一方面，使用 Cu-K α 辐射，所述晶型 III 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地，所述晶型 III 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰；优选地，所述晶型 III 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地，所述晶型 III 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $20.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

另一方面，所述晶型 III 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 值为 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的任意 3 处、或 4 处、或 5 处、或 6 处、或 7 处有特征峰。

非限制性地，晶型 III 的 X 射线粉末衍射谱图如图 15 所示。

根据本发明的目的，本发明还提供所述晶型 III 的制备方法，所述制备方法包括如下两种方法：

方法一：使用化合物 (I) 的单琥珀酸盐晶型 II 加热至一定温度下转晶，冷却后分离而获得；

其中：

所述转晶温度为 140-190°C，更优选为 165°C。

方法二：

将化合物 (I) 和琥珀酸加入醇类溶剂中, 悬浮搅拌反应析晶, 离心分离固体, 真空干燥, 得到晶型 III。

其中:

优选地, 醇类为甲醇;

优选地, 所述化合物 (I) 和琥珀酸的摩尔比为 1:1-1:2; 更优选地, 所述化合物 (I) 和琥珀酸的摩尔比为 1:1.8;

优选地, 悬浮搅拌时间为 12-72h;

优选地, 所述搅拌反应温度为 15-40°C;

优选地, 所述真空干燥温度为70-160°C;

优选地, 所述真空干燥时间为 10-60 分钟;

本发明提供的晶型 III 具有以下有益效果:

(1) 本发明晶型III相比于现有技术晶型具有更好的稳定性。特别是本发明晶型III经DVS测试后晶型未发生改变, 而现有技术非水合物形式经DVS测试后晶型即发生转变, 转变成为了水合物形式。

作为药物中最关键的活性成分, 晶型具有良好的物理稳定性至关重要。晶型具有良好的物理稳定性, 保证原料药在存储和制剂工艺过程中, 不容易转变成其它晶型, 从而保证样品的质量一致可控。

(2) 本发明晶型 III 在模拟生物介质和纯水中具有良好的**溶解度**, 溶解度高于 13 mg/mL, 符合药用要求。

溶解度是药物生物利用度的限速因素, 因此, 晶型 III 溶解度符合药用要求, 能够满足瑞博西尼药物实现其较高的生物利用度, 从而保证药物的成药性及药效。

(3) 本发明提供的晶型 III 具有好的**稳定性**。本发明的晶型 III 在 25°C/60% 相对湿度条件下放置, 至少 6 个月晶型保持不变, 在 40°C/75% 相对湿度条件下放置, 至少 3 个月晶型保持不变, 说明本发明的晶型 III 具有良好的稳定性。

作为药物中最关键的活性成分, 晶型具有良好的物理稳定性至关重要。晶型具有良好的物理稳定性, 保证原料药在存储和制剂工艺过程中, 不容易转变成其它晶型, 从而保证样品的质量一致可控。

优选的, 本发明的晶型III还具有如下有益效果:

(1) 本发明晶型III相比于现有技术晶型具有更好的**流动性**。在一个具体的流动性评价实验中, 实验结果表明晶型III流动性好, 而晶型I为流动性差, 非水合物形式为流动性很差。

晶型具备更好的流动性可以有效提升压片和充填的生产速度, 提升生产效率; 此外, 可以提高直接压片和粉末直接充填的可行性, 大大简化生产工艺, 降低生产成本。晶型III更好的流动性能保证制剂的混合均匀度及含量均匀度、降低剂型

的重量差异，提升产品质量。

(2) 本发明晶型 III 相比于现有技术晶型具有更优的**可压性**。在一个具体的可压性评价实验中，本发明晶型 III 的抗张强度为 1.41 MPa，远远高于现有技术晶型，约为非水合物形式抗张强度的 5 倍，为晶型 I 的 2 倍以上。

晶型 III 可压性好可以有效改善原料药加工过程中的硬度/脆碎度不合格等问题，降低对前续产品工艺处理的要求，使工艺更为稳健，改善产品外观，提升产品质量。另外，晶型 III 制剂直接加工的工艺可行性高，大大简化了制剂工艺过程，降低了研发和生产的成本。

(3) 本发明晶型 III 相比于现有技术晶型具有更小的**黏附性**。在一个具体的黏附性评价实验中，晶型 III 的平均黏附量为 0.030mg，而现有技术非水合物形式的平均吸附量为 0.075，晶型 I 的平均吸附量为 0.085mg，是本发明晶型 III 吸附量的两倍以上。

晶型 III 的黏附性低可有效改善或者避免干法制粒和片剂压片等环节引起的黏轮、黏冲等现象，有利于改善产品外观、重量差异等。此外，晶型 III 的黏附性低还能有效减少原料的团聚现象，减少物料和器具之间的吸附，利于原料的分散及与其他辅料的混合，增加物料混合时的混合均匀度及最终产品含原料药量的均匀度。

根据本发明的目的，本发明提供化合物 (I) 的单琥珀酸盐的晶型 V (以下称作“晶型 V”)。

一方面，使用 Cu-K α 辐射，所述晶型 V 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $9.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

进一步地，所述晶型 V 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰；优选地，所述晶型 V 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

进一步地，所述晶型 V 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处有特征峰；优选地，所述晶型 V 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

另一方面，所述晶型 V 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $9.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的任意 3 处、或 4 处、或 5 处、或 6 处、或 7 处、或 8 处有特征峰。

非限制性地，晶型 V 的 X 射线粉末衍射谱图如图 18 所示。

根据本发明的目的，本发明还提供所述晶型 V 的制备方法，所述制备方法包括：

使用化合物(I)的单琥珀酸盐四氢呋喃溶剂合物晶型 S2 在一定温度下放置一段时间, 获得晶型 V;

其中:

优选地, 所述一定温度为 90-120 °C, 更优选为 100 °C;

优选地, 所述一定时间为 15 分钟-90 分钟, 更优选为 30 分钟。

优选的, 本发明提供的晶型 V 具有以下有益效果:

(1) 本发明提供的晶型 V 具有好的**机械稳定性**, 降低制剂制备时研磨或压片过程发生转晶的风险。本发明的晶型 V 具有高的研磨稳定性, 经研磨后晶型未发生变化。

晶型 V 较好的研磨稳定性能够减小制剂加工过程中发生原料药晶型结晶度改变和转晶的风险。另外, 晶型 V 用于制剂直接加工的工艺可行性高, 大大简化了制剂工艺过程, 降低了研发和生产的成本。

(2) 本发明晶型 V 在模拟生物介质和纯水中具有良好的**溶解度**, 溶解度约为 10 mg/mL, 符合药用要求。

溶解度是药物生物利用度的限速因素, 因此, 晶型 V 溶解度符合药用要求, 能够满足瑞博西尼药物实现其较高的生物利用度, 从而保证药物的成药性及药效。

(3) 本发明提供的晶型 V 具有好的物理**稳定性**。本发明的晶型 V 在 25°C/60% 相对湿度条件下放置, 至少 7 个月晶型保持不变, 说明本发明的晶型 V 具有良好的稳定性。

作为药物中最关键的活性成分, 晶型具有良好的物理稳定性至关重要。晶型具有良好的物理稳定性, 保证原料药在存储和制剂工艺过程中, 不容易转变成其它晶型, 从而保证样品的质量一致可控。

优选的, 本发明的晶型V还具有如下有益效果:

(1) 本发明晶型V相比于现有技术晶型可具有更好的**流动性**。在一个具体的流动性评价试验中, 实验结果表明晶型V流动性好, 而晶型I为流动性差, 非水合物形式为流动性很差。

晶型具备更好的流动性可以有效提升压片和充填的生产速度, 提升生产效率; 此外, 可以提高直接压片和粉末直接充填的可行性, 大大简化生产工艺, 降低生产成本。晶型V更好的流动性能保证制剂的混合均匀度及含量均匀度、降低剂型的重量差异, 提升产品质量。

(2) 本发明晶型V相比于现有技术晶型可具有更小的**黏附性**。在一个具体的黏附性评价实验中, 晶型V的平均黏附量为0.040mg, 而现有技术非水合物形式的平均吸附量为0.075, 晶型I的平均吸附量为0.085mg, 约为本发明晶型V的两倍之多。

晶型 V 的黏附性低可有效改善或者避免干法制粒和片剂压片等环节引起的黏轮、黏冲等现象，有利于改善产品外观、重量差异等。此外，晶型 V 的黏附性低还能有效减少原料的团聚现象，减少物料和器具之间的吸附，利于原料的分散及与其他辅料的混合，增加物料混合时的混合均匀度及最终产品含原料药量的均匀度。

根据本发明的目的，本发明提供化合物 (I) 的单琥珀酸盐的晶型 II (以下称作“晶型 II”)。

所述晶型 II 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $4.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

非限制性地，在本发明的一个具体实施方案中，晶型 II 的 X 射线粉末衍射谱图如图 23 所示。

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

使用化合物 (I) 的游离碱在醇类和烷烃类混合体系中与琥珀酸反应，于一定温度下搅拌反应析晶，分离，再经过干燥而获得；

其中：

琥珀酸与化合物 (I) 游离碱的摩尔比为 1.0-1.5，优选为 1.0；

所述醇为 C_1 ~ C_5 醇类或者它们的混合物，烷烃为 C_5 ~ C_8 烷烃类或者它们的混合物；

优选地，所述醇选自甲醇、乙醇中的一种或它们的混合物，烷烃为选自正己烷、正庚烷中的一种或它们的混合物；更优选地，所述醇为乙醇，烷烃为正庚烷；

优选地，所述析晶温度为 -20 ~ 50 $^\circ\text{C}$ ，更优选为 4 $^\circ\text{C}$ ；

优选地，所述析晶时间为 4-72 小时，更优选为 20 小时。

根据本发明的目的，本发明提供化合物 (I) 单琥珀酸盐的四氢呋喃溶剂合物晶型 S2 (以下称作“晶型 S2”)。

所述晶型 S2 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $19.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

非限制性地，晶型 S2 的 X 射线粉末衍射谱图如图 24 所示。

根据本发明的目的，本发明还提供所述晶型 S2 的制备方法，所述制备方法包括：

使用化合物 (I) 的游离碱在四氢呋喃中与琥珀酸反应，于一定温度下搅拌反应析晶，分离，干燥而获得晶型 S2；

其中：

琥珀酸与化合物（I）的游离碱的摩尔比为1.0-2.0，优选为1.5；

优选地，所述析晶温度为 10~40 °C，更优选为 25 °C；

优选地，所述反应析晶时间为 4-72 小时，更优选为 20 小时。

进一步地，所述晶型 S2 可用作制备晶型 V 的中间体。

根据本发明的目的，本发明提供化合物（I）单琥珀酸盐的甲醇溶剂合物晶型 S4（以下称作“晶型 S4”）。

所述晶型 S4 的 X 射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

非限制性地，晶型 S4 的 X 射线粉末衍射谱图如图 25 所示。

根据本发明的目的，本发明还提供所述晶型 S4 的制备方法，所述制备方法包括：

将一定比例的 LEE-011 游离碱和琥珀酸加入甲醇溶剂中，悬浮搅拌析晶，离心分离固体，真空干燥，得到晶型 S4。

其中：

优选地，所述反应温度为 10-40 °C；

优选地，所述搅拌反应时间为 12~120 小时，更优选为 12~24 小时；

优选地，所述真空干燥温度为 25 °C。

所述“室温”不是精确的温度值，是指 10-30 °C 温度范围。

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

所述“分离”，采用本领域的常规方法完成，例如离心或过滤。“离心”的操作为：将欲分离的样品置于离心管中，以 10000 转/分的速率进行离心，至固体全部沉至离心管底部。

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

本发明中，“晶体”或“多晶型”指的是被所示的 X 射线衍射图表征所证实的。本领域技术人员能够理解，这里所讨论的理化性质可以被表征，其中的实验误差取决于仪器的条件、样品的准备和样品的纯度。特别是，本领域技术人员公知，X 射线衍射图通常会随着仪器的条件而有所改变。特别需要指出的是，X 射线衍射图的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化，所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。事实上，XRPD 图谱中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向

有关, 本文所示的峰强度为说明性而非用于绝对比较。另外, 峰角度的实验误差通常在 5% 或更少, 这些角度的误差也应该被考虑进去, 通常允许有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差。另外, 由于样品高度等实验因素的影响, 会造成峰角度的整体偏移, 通常允许一定的偏移。因而, 本领域技术人员可以理解的是, 本发明中一个晶型的 X 射线衍射图不必和这里所指的例子中的 X 射线衍射图完全一致, 本文所述“XRPD 图相同”并非指绝对相同, 相同峰位置可相差 $\pm 0.2^\circ$ 且峰强度允许一定可变性。任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的图的晶型均属于本发明的范畴之内。本领域技术人员能够将本发明所列的图谱和一个未知晶型的图谱相比较, 以证实这两组图谱反映的是相同还是不同的晶型。

在一些实施方案中, 本发明的晶型 X 是纯的、单一的, 基本没有混合任何其他晶型。本发明中, “基本没有”当用来指新晶型时指这个晶型含有少于 20% (重量) 的其他晶型, 尤其指少于 10% (重量) 的其他晶型, 更指少于 5% (重量) 的其他晶型, 更指少于 1% (重量) 的其他晶型。

需要说明的是, 本发明中提及的数值及数值范围不应被狭隘地理解为数值或数值范围本身, 本领域技术人员应当理解其可以根据具体技术环境的不同, 在不背离本发明精神和原则的基础上围绕具体数值有所浮动, 本发明中, 这种本领域技术人员可预见的浮动范围多以术语“约”来表示。

根据本发明的目的, 本发明还提供一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗和/或预防有效量的本发明的晶型 X, 晶型 III, 晶型 V 或它们的任意混合及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

进一步地, 本发明提的晶型 X, 晶型 III, 晶型 V 或它们的任意混合在制备周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂药物中的用途。

更进一步地, 本发明提供的晶型 X, 晶型 III, 晶型 V 或它们的任意混合在制备治疗乳腺癌药物中的用途。

附图说明

图 1 为实施例 1 制备的晶型 X 的 XRPD 图

图 2 为实施例 2 制备的晶型 X 的 XRPD 图

图 3 为实施例 2 制备的晶型 X 的 DSC 图

图 4 为实施例 2 制备的晶型 X 的 TGA 图

图 5 为实施例 2 制备的晶型 X 的 ^1H NMR 图

图 6 为晶型 X 的 DVS 图

图 7 为晶型 X 在 DVS 测试前后的 XRPD 叠图 (上图为 DVS 测试前的晶型 X 的 XRPD 图, 下图为 DVS 测试后晶型 X 的 XRPD 图)

图 8 为晶型 X 研磨前后的 XRPD 叠图 (上图为研磨前的晶型 X 的 XRPD 图,

下图为研磨后的晶型 X 的 XRPD 图)

图 9 为非水合物形式研磨前后的 XRPD 叠图 (上图为研磨前的非水合物形式的 XRPD 图, 下图为研磨后的非水合物形式的 XRPD 图)

图 10 为晶型 X 置于 97.3%相对湿度条件下 24h 前后的 XRPD 叠图 (上图为放置前的晶型 X 的 XRPD 图, 下图为放置后的晶型 X 的 XRPD 图)

图 11 为非水合物形式置于 97.3%相对湿度条件下 24h 前后的 XRPD 叠图(由上而下分别为非水合物形式放置前的 XRPD 图, 非水合物形式放置后的晶型 X 的 XRPD 图, 水合物形式的 XRPD 图)

图 12 为晶型 I 置于 97.3%相对湿度条件下 24h 前后的 XRPD 叠图 (由上而下分别为晶型 I 放置前的 XRPD 图, 晶型 I 放置后的晶型 X 的 XRPD 图, 水合物形式的 XRPD 图)

图 13 为实施例 12 制备的晶型 III 的 DSC 图

图 14 为实施例 12 制备的晶型 III 的 TGA 图

图 15 为实施例 14 制备的晶型 III 的 XRPD 图

图 16 为晶型 III 在 DVS 测试前后的 XRPD 叠图 (上图为 DVS 测试前的晶型 III 的 XRPD 图, 下图为 DVS 测试后晶型 III 的 XRPD 图)

图 17 为晶型 III 放置前后的 XRPD 叠图 (由上而下分别为晶型 III 放置前的 XRPD 图, 25°C/60%相对湿度下放置六个月后的 XRPD 图, 40°C/75%相对湿度下放置三个月后的 XRPD 图)

图 18 为实施例 21 制备的晶型 V 的 XRPD 图

图 19 为实施例 21 制备的晶型 V 的 TGA 图

图 20 为实施例 21 制备的晶型 V 的 DSC 图

图 21 为实施例 21 制备的晶型 V 的 ¹H NMR 图

图 22 为晶型 V 研磨前后的 XRPD 叠图(上图为晶型 V 研磨前的 XRPD 图, 下图为晶型 V 研磨后的 XRPD 图)

图 23 为晶型 V 放置于 25°C/60%相对湿度下七个月前后的 XRPD 叠图 (上图为晶型 V 放置前的 XRPD 图, 下图为晶型 V 放置后的 XRPD 图)

图 24 为实施例 27 制备的晶型 II 的 XRPD 图

图 25 为实施例 28 制备的晶型 S2 的 XRPD 图

图 26 为实施例 29 制备的晶型 S4 的 XRPD 图

具体实施方式

以下将通过具体实施例进一步阐述本发明, 但并不用于限制本发明的保护范围。本领域技术人员可在权利要求范围内对制备方法和使用仪器作出改进, 这些改进也应视为本发明的保护范围。因此, 本发明专利的保护范围应以所附权利要

求为准。

本发明中所用到的缩写的解释如下：

XRPD：X射线粉末衍射

DSC：差示扫描量热分析

TGA：热重分析

¹H NMR：核磁共振氢谱

DVS：动态水分吸附

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

X射线反射参数：Cu, K α

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

K α 2/K α 1 强度比例：0.50

电压：30 千伏特 (kV)

电流：10 毫安培 (mA)

扫描范围：自 3.0 至 40.0 度

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

扫描速率：10 °C/min

保护气体：氮气

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

扫描速率：10 °C /min

保护气体：氮气

本发明所述动态水分吸附 (DVS) 图在由 SMS 公司 (Surface Measurement Systems Ltd.) 生产的 Intrinsic 动态水分吸附仪上采集。仪器控制软件是 DVS-Intrinsic control software, 分析软件是 DVS-Intrinsic Analysis software。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下：

温度：25 °C

载气, 流速：N₂, 200 毫升/分钟

单位时间质量变化：0.002%/分钟

相对湿度范围：0%RH-95%RH

核磁共振氢谱数据(¹H NMR)采自于 Bruker Avance II DMX 400M HZ 核磁共振波谱仪。称量 1-5mg 样品, 用 0.5mL 氘代水溶解, 配成 2-10 mg/mL 的溶液。

本发明中高效液相色谱(HPLC)数据采自于安捷伦 1260, 所用检测器为二极管

管阵列检测器(DAD)。本发明所述的测试溶解度的 HPLC 方法参数如下：

- 1、色谱柱：Waters CORTECS C18 150×4.6 mm, 2.7 μm
- 2、流动相：A：25mmol/L KH₂PO₄水溶液+ 0.1% TEA 水溶液, pH = 3.5
B：乙腈溶液

洗脱梯度如下：

Time (min)	%B
0.0	20
15	35
25	80
30	80
30.1	20
35	20

- 3、流速：1ml/min
- 4、进样量：5μl
- 5、检测波长：紫外 210 nm & 306 nm, 对照 500 nm
- 6、柱温：40 °C
- 7、稀释剂：50%乙腈

除非特殊说明，以下实施例均在室温条件下操作。

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

以下实施例中所使用的化合物 (I) 和/或其盐可根据现有技术制备得到，例如根据 CN102186856B 文献所记载的方法制备获得。

实施例 1：晶型 X 的晶种的制备

将 100.8 mg 化合物(I)与 32.5 mg 琥珀酸加入 5.5mL 乙腈和甲醇(V:V=10:1)的混合溶剂中，50 °C 下悬浮搅拌析晶 24 小时，然后向其中加入晶种 (CN105085533B 的晶型 I)，50 °C 下悬浮搅拌析晶 72 小时，离心分离固体，室温真空干燥，得白色的固体结晶。

经检测，所得结晶固体为本发明所述之晶型 X，其 X 射线粉末衍射数据如图 1，表 1 所示。

表 1

衍射角 2θ	d 值	强度%
7.79	11.35	10.16

8.78	10.07	100.00
10.91	8.11	63.27
11.23	7.88	12.36
12.32	7.19	11.53
12.93	6.85	47.91
13.49	6.57	10.86
13.66	6.48	32.72
14.99	5.91	7.31
15.64	5.67	12.60
17.17	5.16	12.80
17.66	5.02	3.79
18.36	4.83	13.19
18.54	4.78	15.07
18.82	4.72	26.67
19.47	4.56	12.72
19.97	4.45	60.38
21.08	4.21	15.20
21.39	4.15	12.39
21.97	4.05	25.85
22.56	3.94	3.17
22.96	3.87	20.88
23.25	3.83	7.53
23.78	3.74	5.17
24.86	3.58	17.66
26.14	3.41	11.89
26.82	3.32	5.34
27.28	3.27	5.35
27.47	3.25	8.48
28.43	3.14	3.40
28.90	3.09	5.26
29.56	3.02	5.18
30.29	2.95	2.88
31.56	2.83	8.01

33.08	2.71	2.84
37.51	2.40	4.20

实施例 2: 晶型X的制备

将 401.4 mg 化合物 (I) 与 129.3 mg 琥珀酸加入 19.8mL 乙腈和甲醇 (V:V=10:1) 的混合溶剂中, 50 °C 下悬浮搅拌析晶 24 小时, 取 9mL 悬浊液于另一玻璃瓶中, 向其中加入晶型 X 的晶种, 50 °C 下悬浮搅拌析晶 68 小时, 离心分离固体, 室温下真空干燥, 得白色的结晶固体。

经检测, 所得结晶固体为本发明所述之晶型 X, 其 X 射线粉末衍射数据如图 2, 表 2 所示。

上述方法制备得到的化合物 (I) 单琥珀酸盐晶型X, 其¹H NMR谱图如图 5 所示, 鉴定数据如下:

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.63 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.58 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 8H), 3.09 (d, J = 15.4 Hz, 6H), 2.44 (s, 4H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 2.09 – 1.77 (m, 4H), 1.72 – 1.54 (m, 2H).

表 2

衍射角 2θ	d 值	强度%
7.79	11.34	7.50
8.78	10.07	37.68
10.91	8.11	38.28
11.22	7.89	16.05
12.31	7.19	19.54
12.93	6.85	60.32
13.48	6.57	12.31
13.66	6.48	36.24
14.98	5.92	9.14
15.64	5.67	22.24
15.85	5.59	7.91
16.68	5.31	3.76
17.17	5.17	16.68
18.18	4.88	9.71
18.35	4.83	13.57

18.74	4.74	37.47
19.46	4.56	16.60
19.97	4.45	100.00
21.07	4.22	28.56
21.39	4.15	20.90
21.63	4.11	9.82
21.98	4.04	20.07
22.56	3.94	6.30
22.96	3.87	44.44
23.23	3.83	7.12
23.78	3.74	6.97
24.87	3.58	17.45
25.83	3.45	2.95
26.15	3.41	8.94
26.83	3.32	8.74
27.28	3.27	8.18
27.58	3.23	5.93
28.42	3.14	9.96
28.89	3.09	5.71
29.49	3.03	13.38
30.26	2.95	5.98
30.64	2.92	2.55
31.56	2.83	8.13
32.33	2.77	2.32
33.07	2.71	5.56
37.50	2.40	4.82

该晶型的 DSC 如图 3 所示，其中有一个吸热峰，在 206 °C 附近开始出现的吸热峰为熔融吸热峰。

该晶型的 TGA 如图 4 所示，将其加热至 150 °C 时，具有约 0.1% 的重量损失梯度。

实施例 3 晶型 X 的引湿性

取约 10mg 本发明的晶型 X 进行动态水分吸附 (DVS) 测试。结果如表 3

所示，晶型 X 的 DVS 图见附图 6，晶型 X 在 DVS 测试前后的 XRPD 叠图见附图 7。

表 3

相对湿度 增重 (%)	0%到 80%相对湿度的增重	0%到 90%相对湿度的增重
晶型 X	0.24%	0.53%
非水合物形式	0.52%	2.50%

注：非水合物形式的引湿性数据来源于 CN103201275A[第 16/17 页，表 1，循环 1]

关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定（中国药典 2015 年版通则 9103 药物引湿性试验指导原则，实验条件：25°C±1°C，80%相对湿度）：

潮解：吸收足量水分形成液体

极具引湿性：引湿增重不小于 15.0%

有引湿性：引湿增重小于 15.0%但不小于 2.0%

略有引湿性：引湿增重小于 2.0%但不小于 0.2%

无或几乎无引湿性：引湿增重小于 0.2%

结果表明，与现有技术非水合物形式相比，晶型 X 的引湿性更低，在 80%相对湿度条件下仅增重 0.24%，在 90%相对湿度条件下仅增重 0.53%，远远小于非水合物形式的引湿性。此外，晶型 X 在 DVS 后晶型未发生转变，说明晶型 X 在不同湿度条件下均稳定。

实施例 4 晶型 X 的机械稳定性

将晶型 X，非水合物形式分别置于研钵中，手动研磨 5 分钟，测试固体 XRPD 图。晶型 X，非水合物形式研磨前后的 XRPD 叠图见附图 8，附图 9（上图为晶型研磨前的 XRPD 图，下图为研磨后的 XRPD 图），研磨结果见表 4。

表 4

起始晶型	晶型	结晶度
晶型 X	晶型 X	结晶度无明显变化
非水合物形式	非水合物形式	结晶度明显降低

结果表明，晶型 X 经研磨后，结晶度无明显变化，可保持稳定的物理性质，而非水合物形式经研磨后衍射峰变弱，出现鼓包，表明经研磨后出现了大量的无定形，由此可见，本发明的晶型 X 的机械研磨稳定性明显优于非水合物形式。

实施例 5 晶型 X 的长期与加速化学稳定性

将晶型 X 放置在 25°C/60%相对湿度, 40°C/75%相对湿度, 60°C/75%相对湿度条件下考察其化学稳定性, 晶型 I 放置在 40°C/75%相对湿度, 60°C/75%相对湿度条件下考察其化学稳定性, 非水合物形式放置在 60°C/75%相对湿度条件下考察其化学稳定性, 晶型纯度变化结果见下表 5。

表 5

起始晶型	放置条件	放置时间	起始纯度/%	最终纯度/%
晶型 X	25 °C /60% 相对湿度	2 个月	99.45	99.45
晶型 X	40 °C /75% 相对湿度	2 个月	99.45	99.45
晶型 I	40 °C /75% 相对湿度	2 个月	99.48	99.39
晶型 X	60 °C /75% 相对湿度	2 周	99.45	99.45
晶型 I	60 °C /75% 相对湿度	2 周	99.48	99.35
非水合物形式	60 °C /75% 相对湿度	2 周	99.39	99.28

结果表明, 本发明晶型 X 在 25°C/60%相对湿度条件下和 40°C/75%相对湿度条件下至少放置 2 个月, 晶型化学纯度不发生变化, 在更为苛刻的条件 60°C/75%相对湿度条件下至少放置 2 周, 晶型化学纯度不发生变化。而晶型 I 在 60°C/75%相对湿度条件下放置 2 周, 在 40°C/75%相对湿度条件下放置 2 个月, 非水合物形式在 60°C/75%相对湿度条件下放置 2 周, 晶型化学纯度均有明显降低 (降低约 0.1%), 表明本发明晶型 X 具有很好的化学稳定性。

实施例 6 晶型 X 的热力学稳定性

取本发明的晶型 X, 非水合物形式各 10mg 加入到 1.5mL 玻璃瓶, 加入 1mL 溶剂, 在不同温度下搅拌, 制成悬浊液, 以 500 转每分钟的速率磁力搅拌 24 小时, 离心, 取固体测试 XRPD, 结果如表 6 所示。

表 6

起始晶型	温度	溶剂	最终晶型
晶型 X, 非水合物形式	5 °C	异丙醇	晶型 X
晶型 X, 非水合物形式	25 °C	异丙醇	晶型 X
晶型 X, 非水合物形式	50 °C	异丙醇	晶型 X

结果表明，晶型X，非水合物形式在不同温度下搅拌24小时，均转化为晶型X。可见，晶型X比非水合物形式具有更高的热力学稳定性。

实施例 7 晶型X的高湿度物理稳定性

将晶型 X、非水合物形式、晶型 I 分别置于 97.3%相对湿度的环境下 24h，取固体测 XRPD 图，晶型 X、非水合物形式、晶型 I 放置前后的 XRPD 图如图 10，11，12 所示，检测结果见表 7。

表 7

起始晶型	晶型变化
晶型 X	晶型 X
非水合物形式	水合物形式
晶型 I	水合物形式

结果表明，在高湿度条件下，晶型 X 的晶型没有发生变化，而非水合物形式和晶型 I 均转变为水合物形式，说明晶型 X 在高湿度条件下更稳定，不容易受高湿度影响而发生转晶。

实施例 8 晶型X的动态溶解度

精密称取本发明的晶型 X 原料 5 mg，分别置于小瓶中，分别用 pH 为 1.8 的 SGF，pH 为 5.0 的 FeSSIF，pH 为 6.5 的 FaSSIF 以及水进行混合。在旋转器上以 25 转/分钟的速率旋转，并分别于 1 小时、4 小时和 24 小时取样，在使用 0.45 μ m 聚四氟乙烯（PTFE）过滤器离心分离后，收集滤液进行 HPLC 分析。其结果如表 8 所示。

表 8

	时间	SGF	FaSSIF	FeSSIF	H ₂ O
溶解度 (mg/mL)	1h	> 13.3	> 13.3	> 13.3	> 13.3
	4h	> 13.3	> 13.3	> 13.3	> 13.3
	24h	> 13.3	> 13.3	> 13.3	> 13.3

实验结果表明，本发明晶型溶解度大于 13.3mg/mL，具有较高的溶解度，符合药用要求。

实施例 9 晶型X的制剂稳定性

取适量晶型 X，与辅料混合均匀，棍压制成薄片并粉碎成颗粒，与外加辅料混合均匀，选用合适的模具压制成形，在 25 °C/60%相对湿度，40 °C/75%相对湿度条件下考察其储存稳定性。

实验结果表明，晶型 X 制备成制剂，在加速和长期条件下放置 1 个月，化学纯度均保持高于 99%，制剂中的晶型 X 化学稳定性良好。

实施例 10: 晶型X的流动性

按照《美国药典》通过可压性系数对本发明制备得到的晶型 III 的流动性进行研究,分别测定晶型 X 以及现有技术晶型 I 和非水合物形式的堆密度和振实密度,然后根据下面的公式计算可压性系数。

$$\text{可压性系数}(\%) = (\text{振实密度} - \text{堆密度}) / \text{振实密度} \times 100\%$$

可压性系数 (%)	流动性
≤ 10	极好
11-15	好
16-20	一般
21-25	可接受
26-31	差
32-37	很差
>38	极差

晶型 X、晶型 I 及非水合物形式的测定结果见表 9。

表 9

晶型	堆密度(g/ml)	振实密度(g/ml)	可压性系数 (%)
晶型 X	0.166	0.190	13%
晶型 I	0.085	0.120	29%
非水合物形式	0.248	0.372	33%

结果表明,本发明晶型 X 的可压性系数为 13%,属于流动性好,而晶型 I 和非水合物形式的压力稳定性系数为 29%和 33%,属于流动性差和很差,说明本发明晶型 X 与现有技术晶型相比具有更好的流动性。

实施例 11: 晶型X的可压性

采用手动压片机进行压片,压片时,选择可以压制成圆柱体片剂的圆形平冲(保证片剂的各项同性)。分别取一定量的非水合物形式、晶型 I 以及晶型 X,采用一定的压力压制成圆形片剂,放置于干燥器中 24 h,待完全弹性复原后采用片剂硬度测定仪测试其径向破碎力(硬度, N)。采用游标卡尺测量片剂的直径(D)和厚度(L),利用公式 $T=2H/\pi DL$ 计算出不同硬度下粉体的抗张强度。在一定的压力下,抗张强度越大的,表示其可压性越好。筛选阶段样品量较少时,可采用下表中的推荐参数进行测试。

抗张强度测试推荐参数

模具	样品量	压力
Φ6 mm 圆形平冲	80 mg	10 kN

晶型 X、晶型 I 和非水合物形式的实验测定结果如表 10 所示。

表 10

晶型	厚度(mm)	直径(mm)	硬度(N)	抗张强度(MPa)
晶型 X	2.31	6.73	34.3	1.36
晶型 I	2.34	6.47	12.8	0.54
非水合物形式	2.56	6.70	7.2	0.27

结果表明，晶型 X 的抗张强度为 1.36MPa，而晶型 I 和非水合物形式的抗张强度分别为 0.54MPa 和 0.27MPa，本发明晶型 X 的可压性相较于晶型 I 和非水合物形式具有明显的优势。

实施例 12: 晶型 III 的制备

将 9.7 mg 本发明晶型 II 加热至 165 °C 并恒温，冷却至室温得淡黄色琥珀酸盐固体结晶。

经检测，所得结晶固体为本发明晶型 III，其 X 射线粉末衍射数据如表 11 所示。

表 11

衍射角 2θ	d 值	强度%
4.45	19.87	7.22
9.44	9.37	15.40
10.82	8.17	40.67
12.31	7.19	6.28
13.00	6.81	49.55
13.95	6.35	24.19
16.06	5.52	14.87
18.00	4.93	100.00
19.06	4.66	11.63
19.75	4.49	27.46
20.09	4.42	30.03
20.89	4.25	20.17

22.02	4.04	55.53
23.63	3.77	20.64
24.34	3.66	10.15
26.06	3.42	7.08
26.58	3.35	10.23
28.25	3.16	4.55

该晶型的 DSC 如图 13 所示, 其有一个吸热峰, 在 182°C 附近开始出现吸热峰, 该吸热峰为熔化吸热。

该晶型的 TGA 如图 14 所示, 将其加热至 150 °C 时, 具有约 2.7% 的重量损失梯度。

实施例 13: 晶型 III 的制备

将 2.1 mg 本发明晶型 II 加热至 160 °C 并恒温, 冷却至室温得淡黄色琥珀酸盐固体结晶。

经检测, 所得结晶固体为本发明晶型 III, 其 X 射线粉末衍射数据如表 12 所示。

表 12

衍射角 2θ	d 值	强度%
4.43	19.97	3.96
8.99	9.84	8.53
9.36	9.45	14.23
10.73	8.24	48.31
12.26	7.22	8.04
12.89	6.87	48.43
13.70	6.47	11.53
15.94	5.56	15.87
16.39	5.41	11.57
17.99	4.93	100.00
18.98	4.68	14.40
19.67	4.51	25.85
20.00	4.44	32.13
20.80	4.27	23.27
21.44	4.15	29.76

21.97	4.05	62.69
22.92	3.88	15.41
23.51	3.78	21.52
24.28	3.67	12.42
26.04	3.42	12.09
27.33	3.26	6.09
28.44	3.14	8.20
30.35	2.94	3.80
31.15	2.87	4.04
33.87	2.65	1.89

实施例 14: 晶型 III 的制备方法

将 1.0012g 化合物 (I) 与 324.7 mg 琥珀酸加入 50mL 甲醇溶剂中, 室温 (25 °C) 下悬浮搅拌析晶 42 小时, 90 °C 真空干燥 30 分钟, 得白色的固体结晶。

经检测, 所得结晶固体为本发明晶型 III, 其 X 射线粉末衍射数据如图 15, 表 13 所示。

表 13

衍射角 2 θ	d 值	强度%
4.53	19.52	16.13
9.10	9.72	24.71
9.39	9.42	19.95
10.41	8.50	19.94
10.74	8.24	51.67
12.91	6.86	14.16
13.66	6.48	27.88
15.94	5.56	14.69
17.44	5.09	24.54
18.00	4.93	100.00
18.92	4.69	27.40
19.83	4.48	38.85
20.91	4.25	27.99
21.96	4.05	47.05

22.97	3.87	27.30
23.68	3.76	15.85
25.62	3.48	6.89
27.69	3.22	4.34

实施例 15: 晶型III的物理稳定性

称取本发明晶型 III 约 10 mg 采用动态水分吸附(DVS)仪测试其引湿性, DVS 前后 XRPD 对比图见图 16。

实验结果表明, 晶型 III 经 DVS 测试后晶型未发生转变, 说明本发明晶型 III 在不同湿度条件下物理性质稳定。

实施例 16: 晶型III的流动性

按照《美国药典》通过可压性系数对本发明制备得到的晶型 III 的流动性进行研究, 分别测定晶型 III 以及现有技术晶型 I 和非水合物形式的堆密度和振实密度, 然后根据下面的公式计算可压性系数。

$$\text{可压性系数}(\%) = (\text{振实密度} - \text{堆密度}) / \text{振实密度} \times 100\%$$

可压性系数 (%)	流动性
≤ 10	极好
11-15	好
16-20	一般
21-25	可接受
26-31	差
32-37	很差
>38	极差

晶型 III、晶型 I 及非水合物形式的测定结果见表 14。

表 14

晶型	堆密度(g/ml)	振实密度(g/ml)	可压性系数 (%)
晶型 III	0.191	0.217	12%
晶型 I	0.085	0.120	29%
非水合物形式	0.248	0.372	33%

结果表明, 本发明晶型 III 的可压性系数为 12%, 属于流动性好, 而晶型 I

和非水合物形式的压力稳定性系数为 29%和 33%，属于流动性差和很差，说明本发明晶型 III 与现有技术晶型相比具有更好的流动性。

实施例 17：晶型III的可压性

采用手动压片机进行压片，压片时，选择可以压制成圆柱体片剂的圆形平冲（保证片剂的各向同性）。分别取一定量的非水合物形式、晶型 I 以及晶型 III，采用一定的压力压制成圆形片剂，放置于干燥器中 24 h，待完全弹性复原后采用片剂硬度测定仪测试其径向破碎力（硬度，N）。采用游标卡尺测量片剂的直径（D）和厚度（L），利用公式 $T=2H/\pi DL$ 计算出不同硬度下粉体的抗张强度。在一定的压力下，抗张强度越大的，表示其可压性越好。筛选阶段样品量较少时，可采用 $\Phi 6$ mm 圆形平冲，80 mg 样品量，10 kN 压力进行测试。

抗张强度测试推荐参数

模具	样品量	压力
$\Phi 6$ mm 圆形平冲	80 mg	10 kN

晶型 III、晶型 I 和非水合物形式的实验测定结果如表 15 所示。

表 15

晶型	厚度(mm)	直径(mm)	硬度(N)	抗张强度(MPa)
晶型 III	2.31	6.73	34.3	1.41
晶型 I	2.34	6.47	12.8	0.54
非水合物形式	2.56	6.70	7.2	0.27

结果表明，晶型 III 的抗张强度为 1.41MPa，而晶型 I 和非水合物形式的抗张强度分别为 0.54MPa 和 0.27MPa，本发明晶型 III 的可压性相较于晶型 I 和非水合物形式具有明显的优势。

实施例 18：晶型III的黏附性

将适量的晶型 III 和晶型 I 以及非水合物形式加入到合适的模具中，采用一定的压力进行压片处理，压片后停留约半分钟，称量冲头吸附的粉末量。采用该方法连续进行数次压制后，记录冲头累计的最终吸附量、压制过程中的最高吸附量和平均吸附量。实验数据见表 16。

表 16

晶型	累计最终吸附量(mg)	最高吸附量(mg)	平均吸附量(mg)
晶型 III	0.06	0.09	0.030

晶型 I	0.17	0.20	0.085
非水合物形式	0.15	0.08	0.075

结果表明, 本发明晶型 III 和晶型 I 及非水合物形式相比, 平均吸附量仅为 0.03mg, 远远低于晶型 I 和非水合物形式的吸附量, 有明显的黏附性优势。

实施例 19: 晶型 III 的溶解度

精密称取本发明的晶型 III 原料 5 mg, 分别置于小瓶中, 分别用 pH 为 1.8 的 SGF, pH 为 5.0 的 FeSSIF, pH 为 6.5 的 FaSSIF 以及水进行混合。在旋转器上以 25 转/分钟的速率旋转, 并分别于 1 小时、4 小时和 24 小时取样, 在使用 0.45 μ m 聚四氟乙烯 (PTFE) 过滤器离心分离后, 收集滤液进行 HPLC 分析。其结果如表 17 所示。

表 17

	时间	SGF	FaSSIF	FeSSIF	H2O
溶解度 (mg/mL)	1h	>13.3	>13.3	>13.3	>13.3
	4h	>13.3	>13.3	>13.3	>13.3
	24h	>13.3	>13.3	>13.3	>13.3

实验结果表明, 本发明晶型溶解度大于 13.3mg/mL, 具有较高的溶解度, 符合药用要求。

实施例 20: 晶型 III 的长期与加速物理稳定性

将晶型 III 放置在 40 °C/75%相对湿度条件下, 采用 XRPD 测定加速 3 个月时晶型的变化。

将晶型 III 在 25 °C/60%相对湿度条件下放置 6 个月, 采用 XRPD 测定晶型的变化。

测定结果见表 18。

表 18

起始晶型	放置条件	放置时间	晶型变化
晶型 III	25°C/60%相对湿度	6 个月	晶型 III 保持不变(见附图 17)
晶型 III	40°C/75%相对湿度	3 个月	晶型 III 保持不变(见附图 17)

结果表明, 本发明晶型 III 在 25°C/60%相对湿度条件下放置至少 6 个月晶型不发生转变, 在 40°C/75%相对湿度条件下放置至少 3 个月晶型不发生变化, 表明本发明晶型 III 具有很好的物理稳定性。

实施例 21: 晶型V的制备

将化合物 (I) 单琥珀酸盐四氢呋喃溶剂合物(晶型 S2)在 110°C 的烘箱内放置 70 分钟, 得白色的琥珀酸盐固体结晶。

经检测, 所得结晶固体为本发明所述之晶型V, 其X射线粉末衍射数据如图 18, 表 19 所示, ^1H NMR图如图 21 所示。

上述方法制备得到的化合物 (I) 琥珀酸盐晶型V, 其 ^1H NMR鉴定数据如下:

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.59 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.56 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 12.2 Hz, 8H), 3.08 (d, J = 17.9 Hz, 6H), 2.45 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.63 (s, 2H).

表 19

衍射角 2θ	d 值	强度%
9.41	9.40	29.88
9.84	8.99	5.58
10.86	8.14	18.93
11.44	7.74	11.66
12.82	6.90	46.76
13.84	6.40	14.18
15.12	5.86	11.73
15.73	5.64	16.55
16.55	5.36	10.27
17.65	5.03	31.85
18.29	4.85	95.78
18.94	4.69	49.58
19.94	4.45	19.77
20.47	4.34	28.88
21.99	4.04	100.00
23.01	3.87	27.17
23.90	3.72	12.46
25.81	3.45	14.99

该晶型的 TGA 如图 19 所示, 将其加热至 140 °C 时, 具有约 1.0%的重量损失梯度。

该晶型的 DSC 如图 20 所示, 其有一个吸热峰, 在 180 °C 附近开始出现的吸热峰为熔融吸热峰。

实施例 22: 晶型V的流动性

按照《美国药典》通过可压性系数对本发明制备得到的晶型 III 的流动性进行研究,分别测定晶型 V 以及现有技术晶型 I 和非水合物形式的堆密度和振实密度,然后根据下面的公式计算可压性系数。

$$\text{可压性系数}(\%) = (\text{振实密度} - \text{堆密度}) / \text{振实密度} \times 100\%$$

可压性系数 (%)	流动性
≤ 10	极好
11-15	好
16-20	一般
21-25	可接受
26-31	差
32-37	很差
>38	极差

晶型 V、晶型 I 及非水合物形式的测定结果见表 20。

表 20

晶型	堆密度(g/ml)	振实密度(g/ml)	可压性系数 (%)
晶型 V	0.194	0.220	12%
晶型 I	0.085	0.120	29%
非水合物形式	0.248	0.372	33%

结果表明,本发明晶型 V 的压力稳定性系数为 12%,属于流动性好,而晶型 I 和非水合物形式的压力稳定性系数为 29%和 33%,属于流动性差和很差。

实施例 23: 晶型 V 的黏附性

将适量的晶型 V 和晶型 I 以及非水合物形式加入到合适的模具中,采用一定的压力进行压片处理,压片后停留约半分钟,称量冲头吸附的粉末量。采用该方法连续进行数次压制后,记录冲头累计的最终吸附量、压制过程中的最高吸附量和平均吸附量。实验数据见表 21。

表 21

晶型	累计最终吸附量(mg)	最高吸附量(mg)	平均吸附量(mg)
晶型 V	0.08	3.21	0.040
晶型 I	0.17	0.20	0.085
非水合物形式	0.15	0.08	0.075

结果表明，本发明晶型 V 和晶型 I 及非水合物形式相比，平均吸附量仅为 0.04mg，远远低于晶型 I 和非水合物形式的吸附量，有明显的黏附性优势。

实施例 24 晶型V的机械稳定性

将晶型 V 置于研钵中，手动研磨 5 分钟，测试固体 XRPD 图。晶型 V 研磨前后的 XRPD 叠图见附图 22（上图为晶型 V 研磨前的 XRPD 图，下图为晶型 V 研磨后的 XRPD 图）。

结果表明，晶型 V 经研磨后晶型未发生转变，说明晶型 V 具有好的机械稳定性。

实施例 25：晶型V的溶解度

精密称取本发明的晶型 V 原料 5 mg，分别置于小瓶中，分别用 pH 为 1.8 的 SGF，pH 为 5.0 的 FeSSIF，pH 为 6.5 的 FaSSIF 以及水进行混合。在旋转器上以 25 转/分钟的速率旋转，并分别于 1 小时、4 小时和 24 小时取样，在使用 0.45 μ m 聚四氟乙烯（PTFE）过滤器离心分离后，收集滤液进行 HPLC 分析。其结果如表 22 所示。

表 22

	时间	SGF	FaSSIF	FeSSIF	H ₂ O
溶解度 (mg/mL)	1h	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0
	4h	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0
	24h	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0

实验结果表明，本发明晶型溶解度高于 10mg/mL，具有较高的溶解度，符合药用要求。

实施例 26：晶型V的长期与加速物理稳定性

将晶型 V 在 25 °C/60%相对湿度条件下储存 7 个月考察其物理稳定性，采用 XRPD 测定晶型的变化，测定结果见表 23。

表 23

起始晶型	放置条件	放置时间	晶型变化
晶型 V	25°C/60%相对湿度	7 个月	晶型 V 保持不变 (见附图 23)

结果表明，本发明晶型 V 在 25°C/60%相对湿度条件下放置至少 7 个月晶型不发生转变，表明本发明晶型 V 具有很好的物理稳定性。

实施例 27：晶型II的制备

将 141.2 mg 化合物 (I) 游离碱和 44.7 mg 琥珀酸加入至 4.0 mL 乙醇和正庚

烷 (4:1, v/v)中, 4 °C 悬浮搅拌过夜析晶, 真空抽滤, 室温下真空干燥, 得淡黄色琥珀酸盐固体结晶。

经检测, 所得结晶固体为晶型 II, 其 X 射线粉末衍射数据如图 24, 表 24 所示。

表 24

衍射角 2 θ	d 值	强度%
4.57	19.35	100.00
6.26	14.11	18.30
7.40	11.95	48.21
10.21	8.66	14.17
11.21	7.89	10.17
11.62	7.61	9.99
12.21	7.25	18.04
13.22	6.70	8.69
13.52	6.55	13.75
13.94	6.35	17.91
14.92	5.94	12.64
15.43	5.74	42.10
15.64	5.67	41.84
17.06	5.20	43.15
17.32	5.12	23.19
18.57	4.78	9.68
19.66	4.52	23.89
19.89	4.46	77.79
20.16	4.41	36.09
20.66	4.30	14.67
21.36	4.16	19.34
22.48	3.96	14.68
23.48	3.79	7.82
24.46	3.64	19.47
26.73	3.34	4.70
28.40	3.14	3.99
29.13	3.07	4.37

30.54	2.93	2.26
31.47	2.84	2.05

实施例 28: 晶型 S2 的制备

将 702.86mg 化合物 (I) 游离碱和 223.40mg 琥珀酸加入 14.0mL 四氢呋喃溶剂中, 室温下悬浮搅拌析晶 20 小时, 离心, 室温下真空干燥, 得白色的琥珀酸盐固体结晶。

经检测, 所得结晶固体为本发明所述之晶型 S2, 其 X 射线粉末衍射数据如图 25, 表 25 所示

表 25

衍射角 2θ	d 值	强度%
7.97	11.09	45.71
8.31	10.64	11.38
9.37	9.44	6.90
10.64	8.31	40.97
10.98	8.06	10.51
12.32	7.18	37.23
13.80	6.42	5.10
14.10	6.28	22.21
15.34	5.77	6.55
16.20	5.47	12.09
16.47	5.38	11.65
17.48	5.07	8.57
17.97	4.94	18.43
18.30	4.85	9.67
18.86	4.71	8.73
19.58	4.53	100.00
20.00	4.44	26.74
20.68	4.30	33.52
21.38	4.16	36.53
23.05	3.86	9.69
24.12	3.69	5.39
24.57	3.62	10.27

24.80	3.59	12.78
25.15	3.54	14.62
25.54	3.49	5.80
25.91	3.44	27.05
26.97	3.31	5.47
27.51	3.24	6.60
28.21	3.16	8.19

实施例 29: 晶型 S4 的制备

将 30.06 mg 化合物 (I) 与 10.13 mg 琥珀酸加入 1mL 甲醇溶剂中, 室温悬浮搅拌析晶 24 小时, 离心分离固体, 室温 (25°C) 真空干燥, 得白色的固体结晶。

经检测, 所得结晶固体为本发明所述之晶型 S4, 其 X 射线粉末衍射数据如图 26, 表 26 所示。

表 26

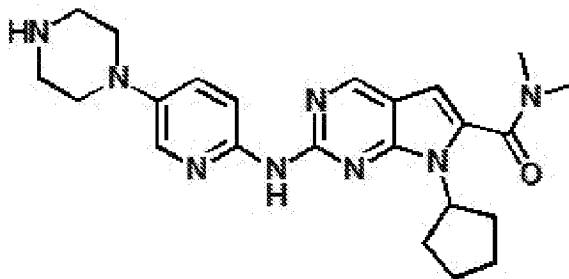
衍射角 2 θ	d 值	强度%
4.42	19.98	1.27
7.46	11.84	16.23
8.14	10.86	14.02
9.33	9.48	45.44
12.70	6.97	5.39
13.87	6.39	10.02
14.12	6.27	19.51
14.45	6.13	7.03
14.96	5.92	15.22
16.32	5.43	21.79
16.68	5.32	6.87
17.43	5.09	2.75
18.47	4.80	13.34
18.78	4.72	100.00
19.33	4.59	6.65
20.09	4.42	37.60
20.55	4.32	11.47

21.18	4.20	57.57
21.43	4.15	24.22
22.11	4.02	8.88
23.09	3.85	32.94
23.79	3.74	31.72
24.63	3.61	10.03
24.94	3.57	6.98
25.62	3.48	11.41
26.02	3.42	5.75
26.96	3.31	9.78
29.04	3.07	2.92
30.21	2.96	4.25
31.64	2.83	2.94
33.06	2.71	4.76

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

权 利 要 求 书

1. 一种化合物(I)的单琥珀酸盐晶型X:



(I)

其特征在于, 其X射线粉末衍射图在2theta值为 $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

2. 根据权利要求1所述的晶型X, 其特征在于: 其X射线粉末衍射图在2theta值为 $15.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或两处或三处具有特征峰。
3. 根据权利要求1所述的晶型X, 其特征在于: 其X射线粉末衍射图在2theta值为 $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或两处或三处具有特征峰。
4. 一种权利要求1所述的晶型X的制备方法, 其特征在于: 将化合物(I)和琥珀酸加入醇类单一溶剂中或乙腈和醇类的混合溶剂中, 加入晶种悬浮搅拌反应析晶, 离心分离固体, 真空干燥得到晶型X。
5. 根据权利要求4所述的晶型X的制备方法, 其特征在于: 所述晶种为权利要求1所述的晶型X或晶型I, 所述晶型I为化合物(I)的单琥珀酸盐晶型, 其X射线粉末衍射图在2theta值为 $11.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。
6. 根据权利要求4所述的晶型X的制备方法, 其特征在于: 所述化合物(I)的游离碱和琥珀酸的摩尔比为1:1-1:2。
7. 根据权利要求4所述的晶型X的制备方法, 其特征在于: 所述混合溶剂为乙腈和甲醇的混合溶剂。
8. 根据权利要求7所述的晶型X的制备方法, 其特征在于: 所述乙腈和甲醇的体积比为1:1-15:1。
9. 根据权利要求4所述的晶型X的制备方法, 其特征在于: 所述搅拌反应温度为 $40-60^{\circ}\text{C}$ 。
10. 根据权利要求4所述的晶型X的制备方法, 其特征在于: 所述搅拌反应时间为12-120小时。
11. 根据权利要求10所述的晶型X的制备方法, 其特征在于: 所述搅拌反应时间为12-24小时。
12. 一种化合物(I)的单琥珀酸盐晶型III, 其特征在于, 其X射线粉末衍射图在2theta值为 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。
13. 根据权利要求12所述的晶型III, 其特征在于: 其X射线粉末衍射图还在2theta值为 $22.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或两处或三处具有特征峰。
14. 一种如权利要求12所述的晶型III的制备方法, 其特征在于所述晶型III可通过如下两种方法

制备得到:

方法一: 使用化合物(I)的单琥珀酸盐晶型II加热至140-190°C转晶, 冷却后分离而获得, 所述晶型II的X射线粉末衍射图在2theta值为 $4.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

方法二: 将化合物(I)和琥珀酸加入醇类溶剂中, 悬浮搅拌反应析晶, 离心分离固体, 真空干燥, 得到晶型III。

15. 根据权利要求14所述的晶型III的制备方法, 其特征在于: 所述化合物(I)的游离碱和琥珀酸的摩尔比为1:1-1:2。
16. 根据权利要求14所述的晶型III的制备方法, 其特征在于: 所述悬浮搅拌时间为12-72h。
17. 根据权利要求14所述的晶型III的制备方法, 其特征在于: 所述搅拌反应温度为15-40°C。
18. 根据权利要求14所述的晶型III的制备方法, 其特征在于: 所述真空干燥温度为70-160°C。
19. 根据权利要求14所述的晶型III的制备方法, 其特征在于: 所述真空干燥时间为10-60分钟。
20. 一种化合物(I)的单琥珀酸盐晶型V, 其特征在于, 其X射线粉末衍射图在2theta值为 $9.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。
21. 根据权利要求20所述的晶型V, 其特征在于: 其X射线粉末衍射图还在2theta值为 $22.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或两处或三处具有特征峰。
22. 根据权利要求20所述的晶型V, 其特征在于: 其X射线粉末衍射图还在2theta值为 $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或两处具有特征峰。
23. 一种如权利要求20所述的晶型V的制备方法, 其特征在于: 使用化合物(I)的单琥珀酸盐四氢呋喃溶剂合物晶型S2在90-120 °C条件下放置后获得, 所述晶型S2的X射线粉末衍射在衍射角2θ为 $19.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。
24. 根据权利要求23所述的晶型V的制备方法, 其特征在于: 所述放置温度为100 °C。
25. 根据权利要求23所述的晶型V的制备方法, 其特征在于: 所述放置时间为15分钟-90分钟。
26. 根据权利要求25所述的晶型V的制备方法, 其特征在于: 所述放置时间为30分钟。
27. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含效量治疗量的权利要求1中所述的晶型X, 权利要求12中所述的晶型III, 权利要求20中所述的晶型V或其三种晶型的任意混合以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。
28. 权利要求1中所述的晶型X, 权利要求12所述的晶型III, 权利要求20所述的晶型V或三种晶型的任意混合在制备周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂药物中的用途。
29. 权利要求1中所述的晶型X, 权利要求12所述的晶型III, 权利要求20所述的晶型V或三种晶型的任意混合在制备治疗乳腺癌药物中的用途。

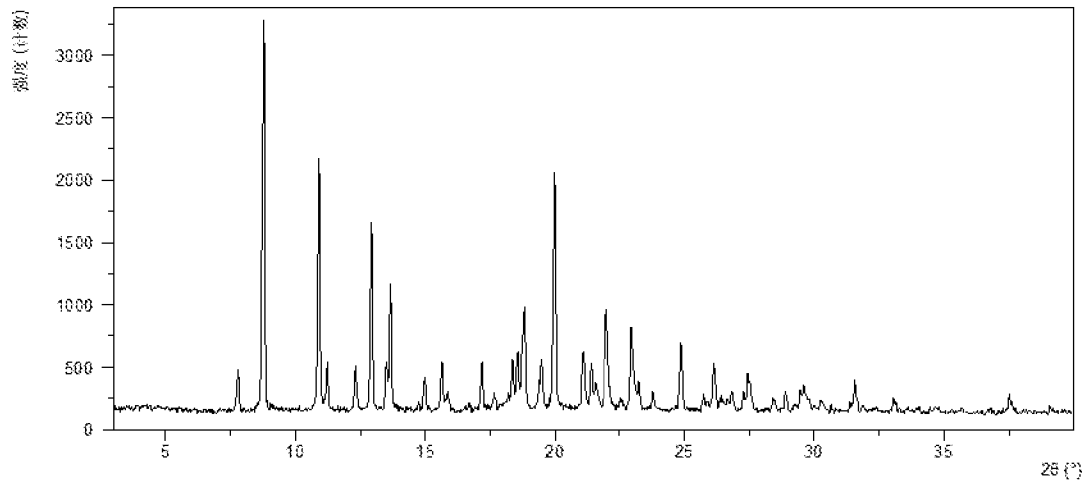


图 1

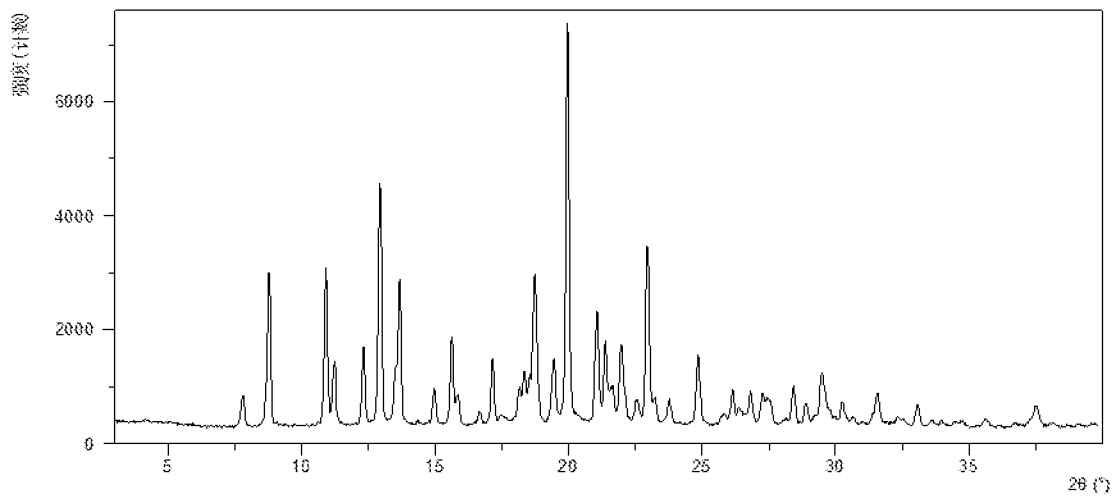


图 2

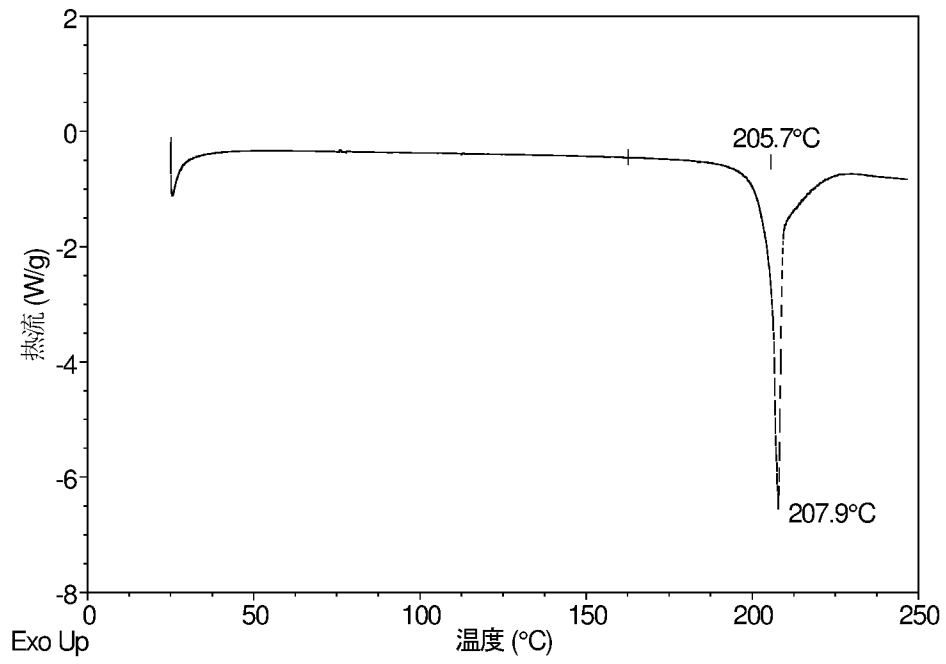


图 3

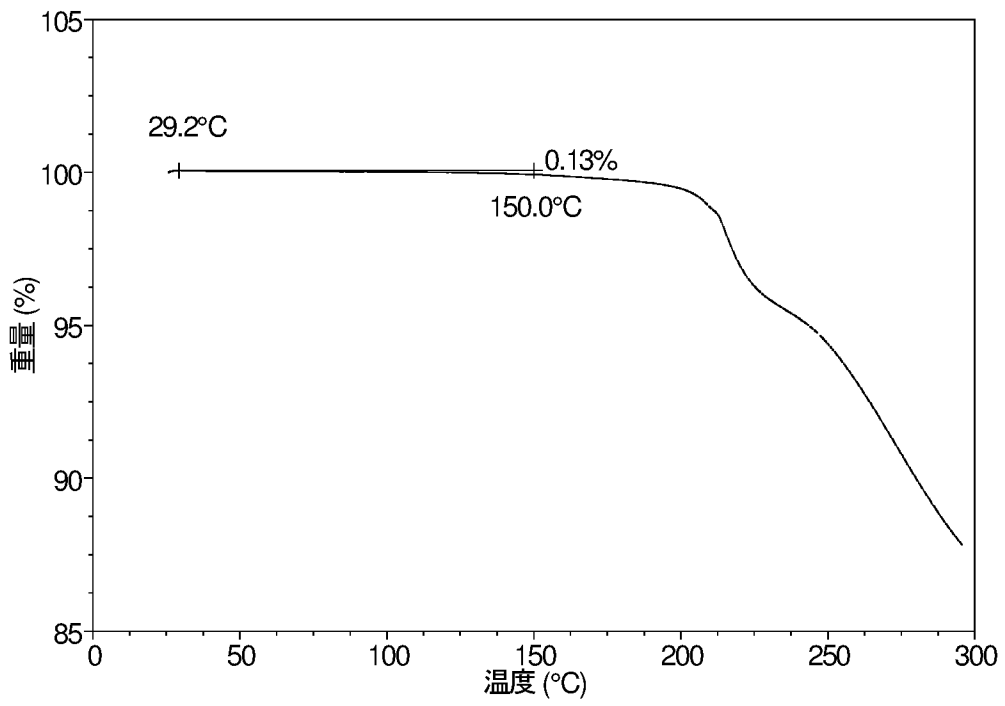


图 4

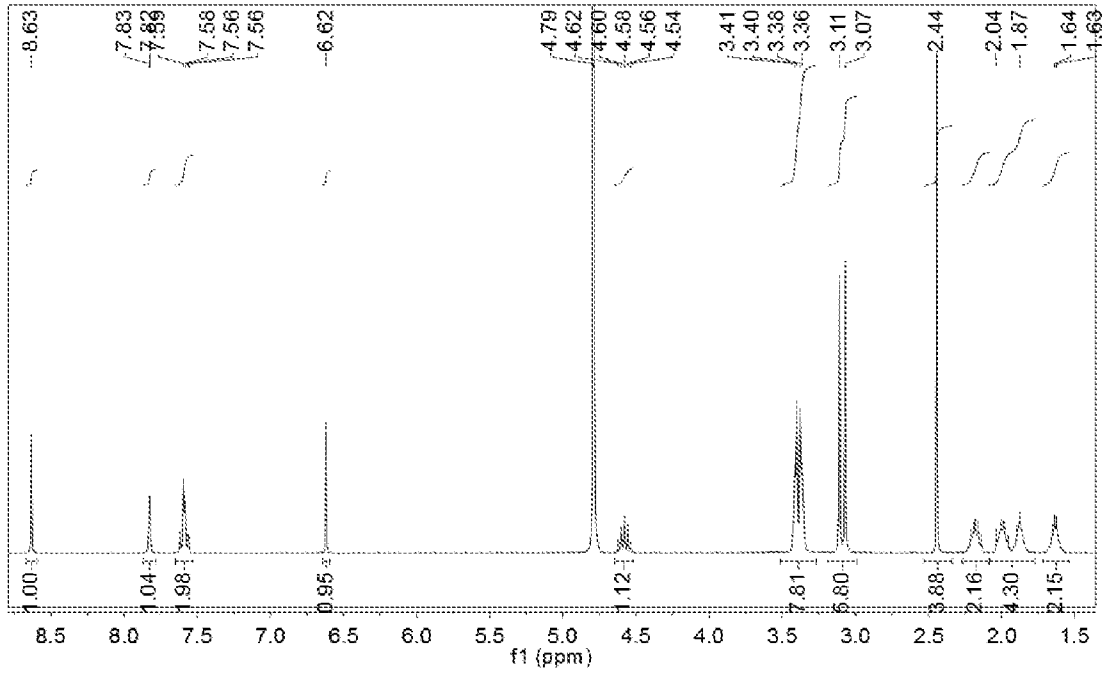


图 5

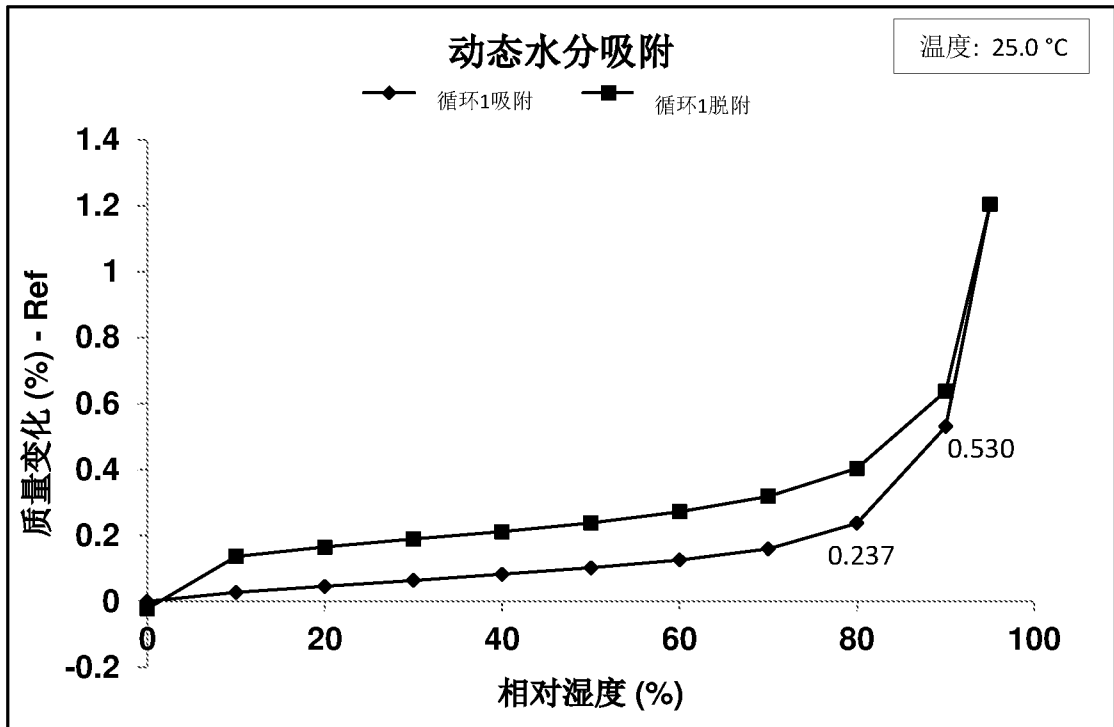


图 6

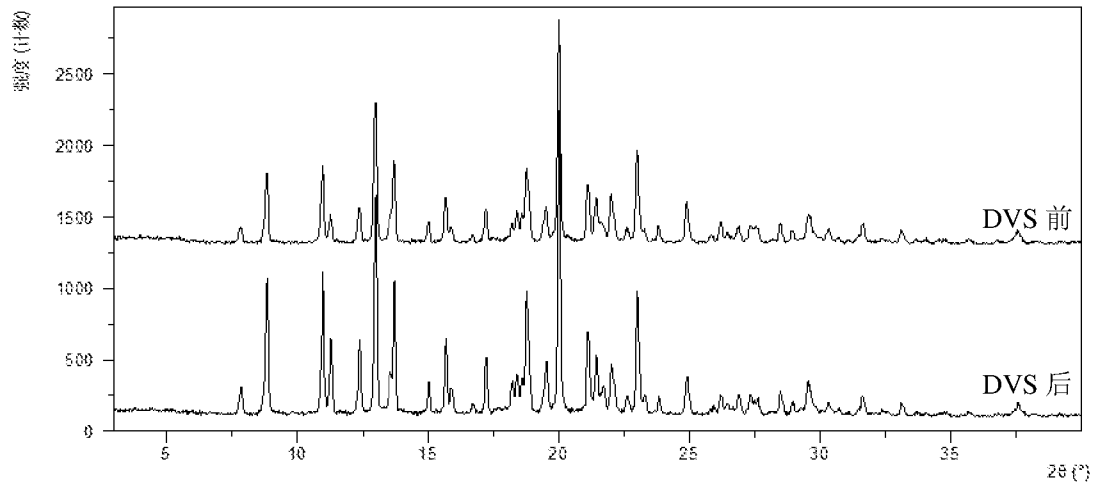


图 7

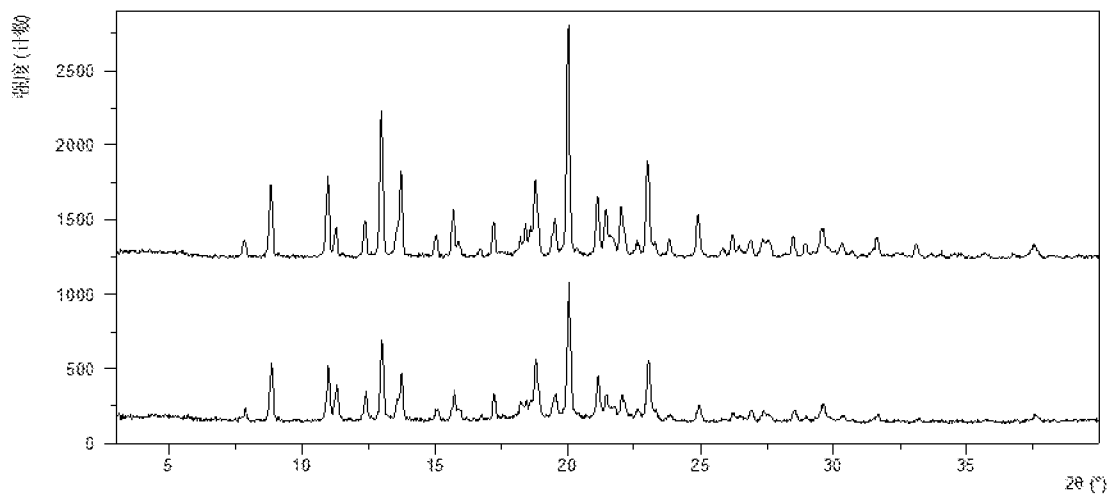


图 8

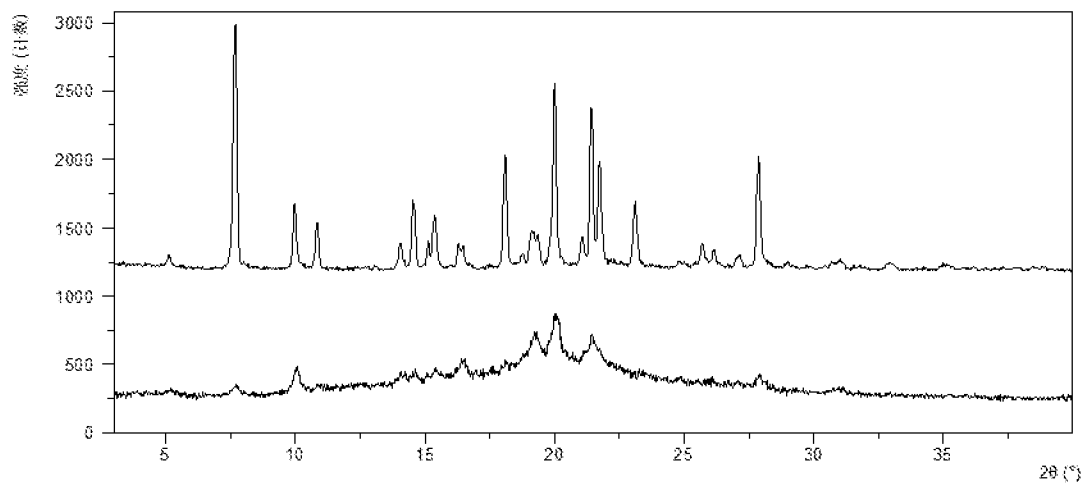


图 9

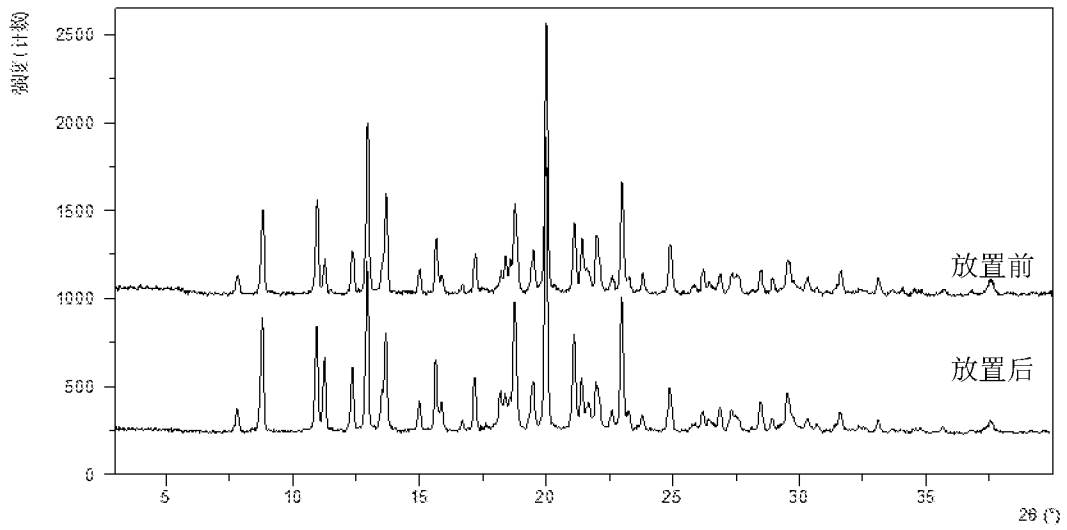


图 10

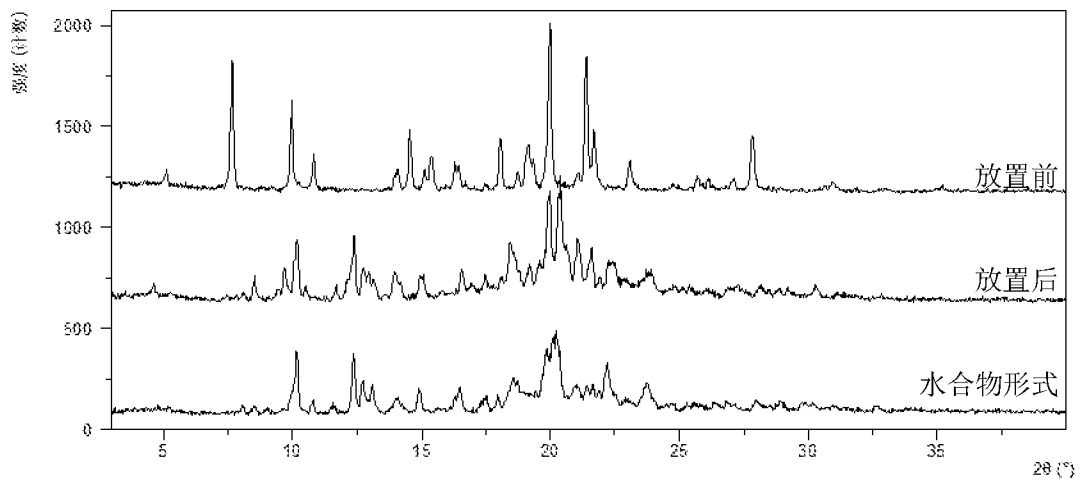


图 11

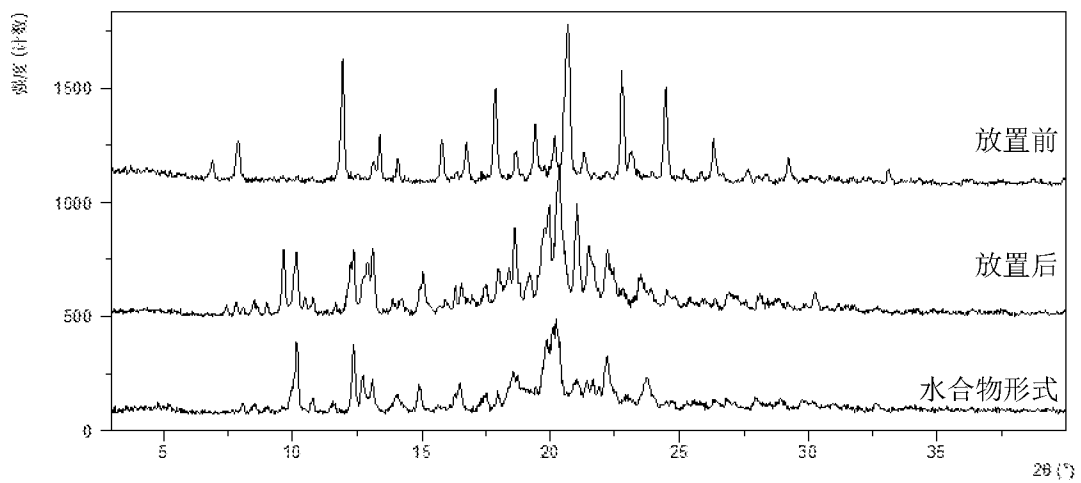


图 12

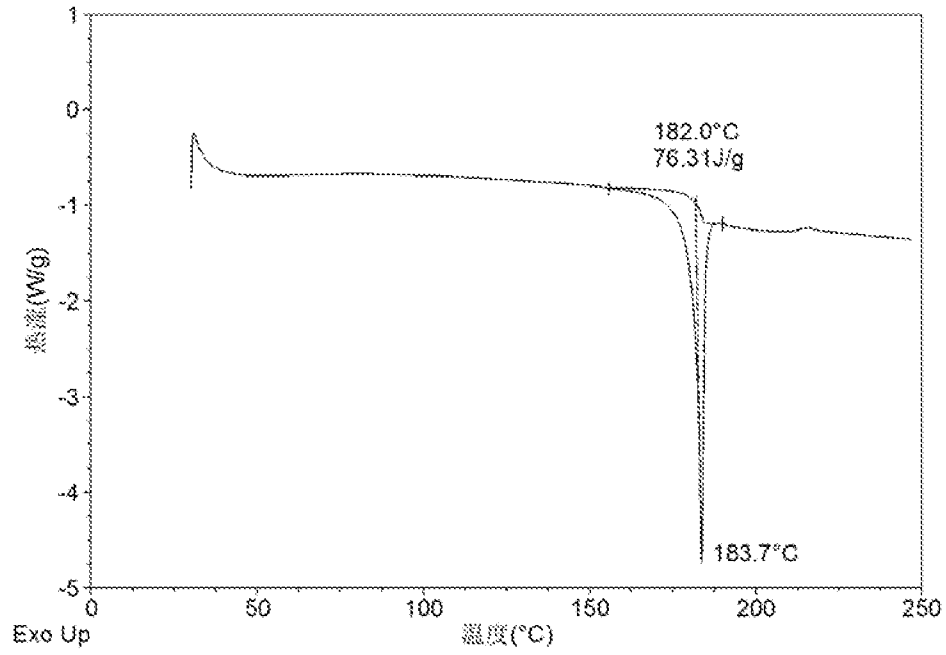


图 13

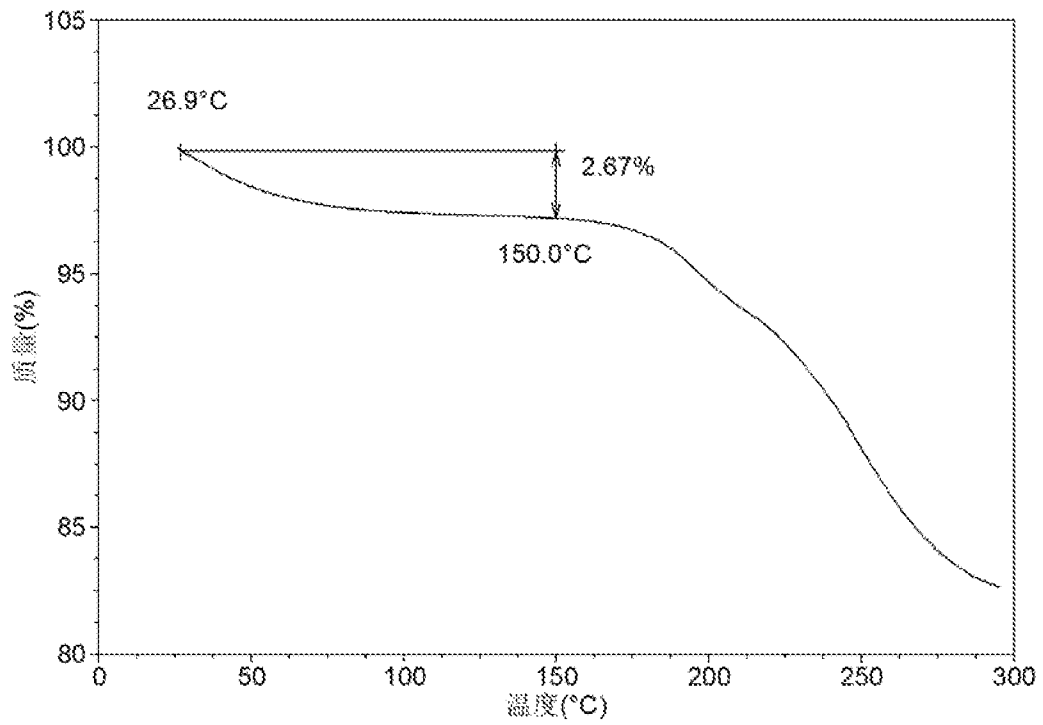


图 14

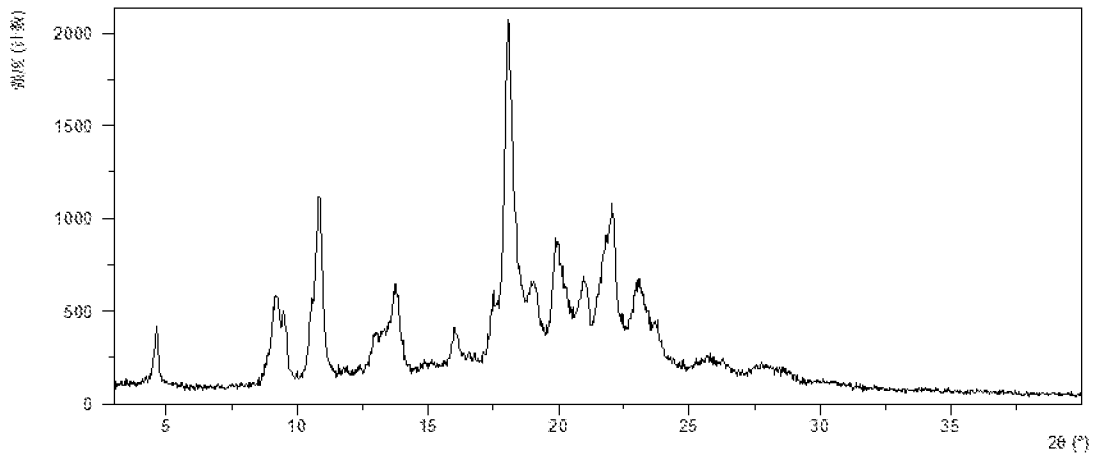


图 15

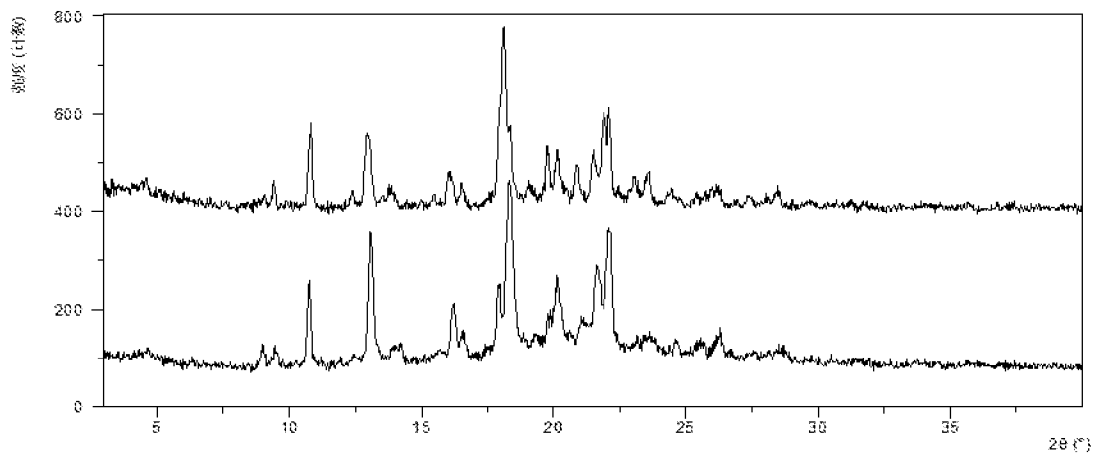


图 16

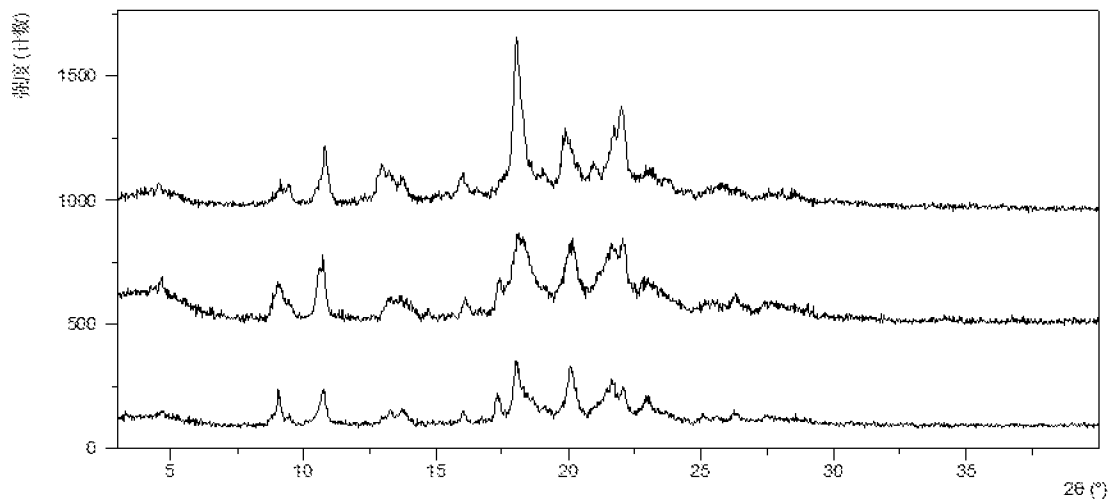


图 17

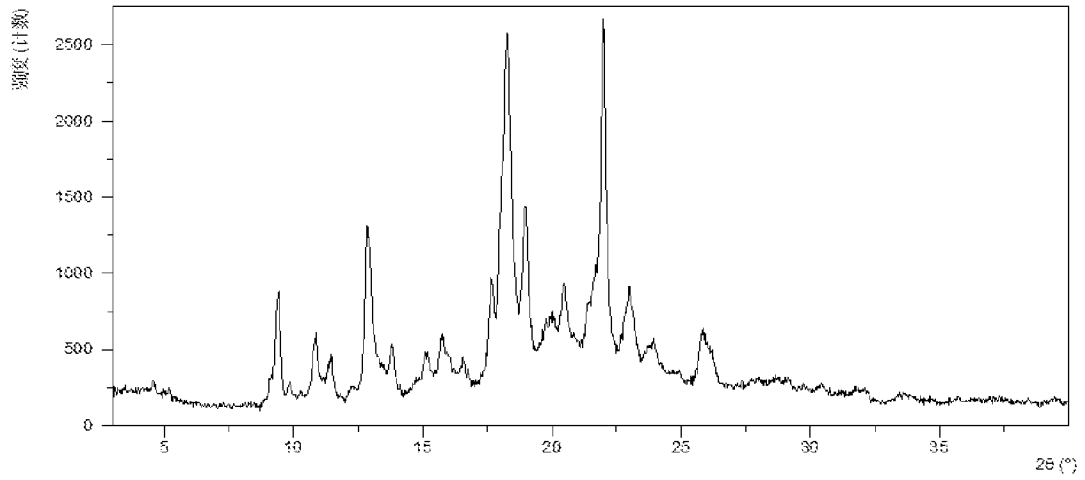


图 18

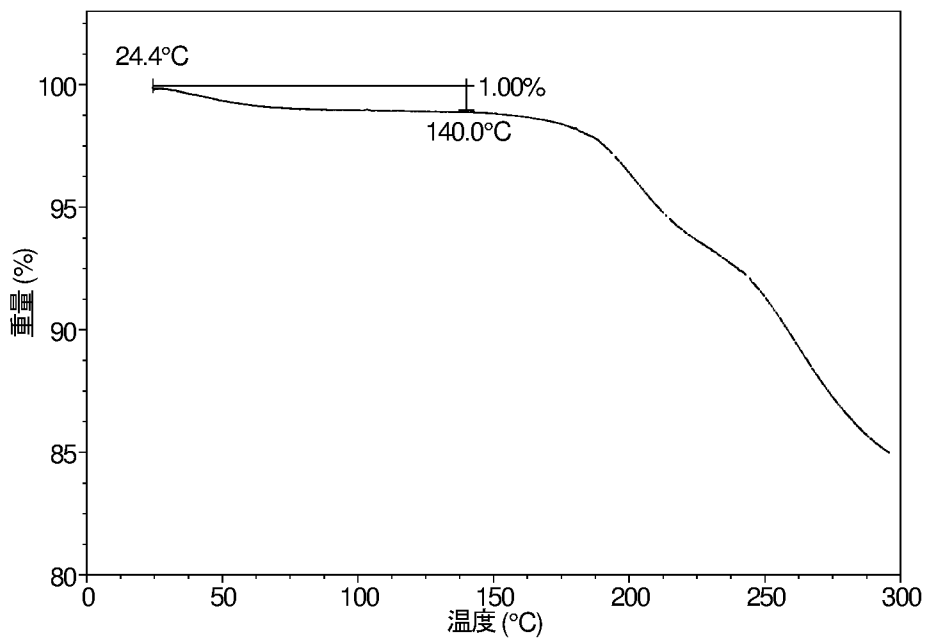


图 19

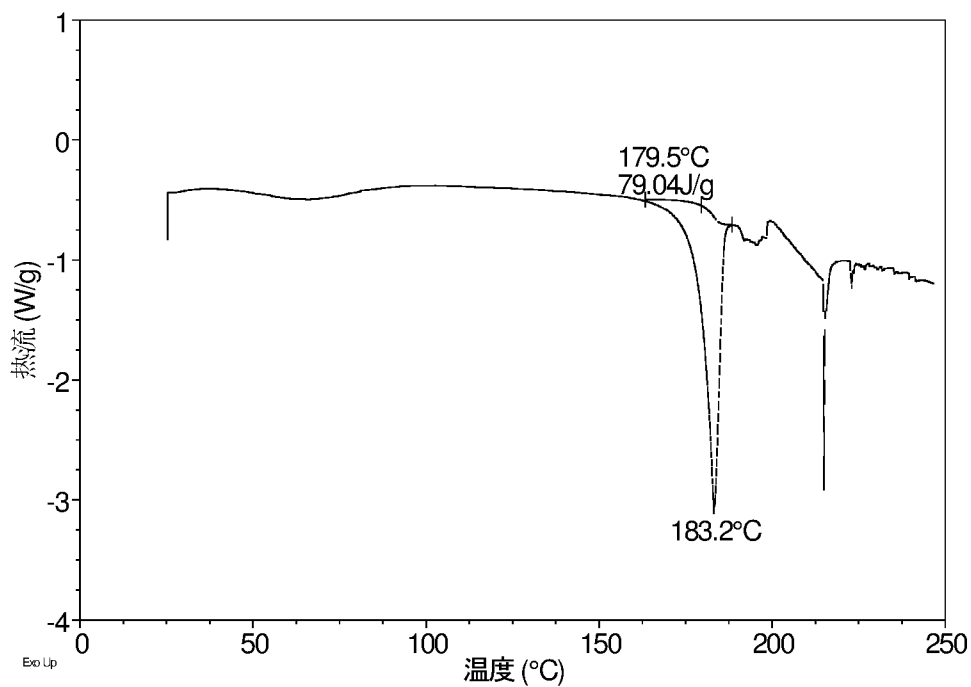


图 20

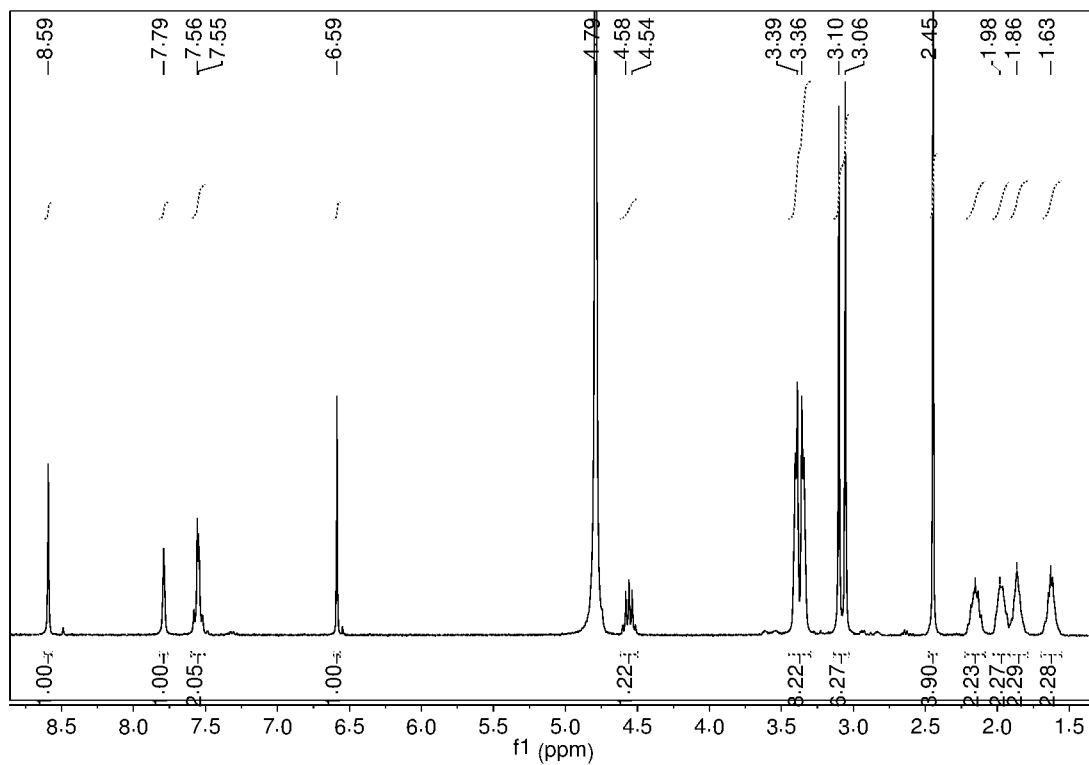


图 21

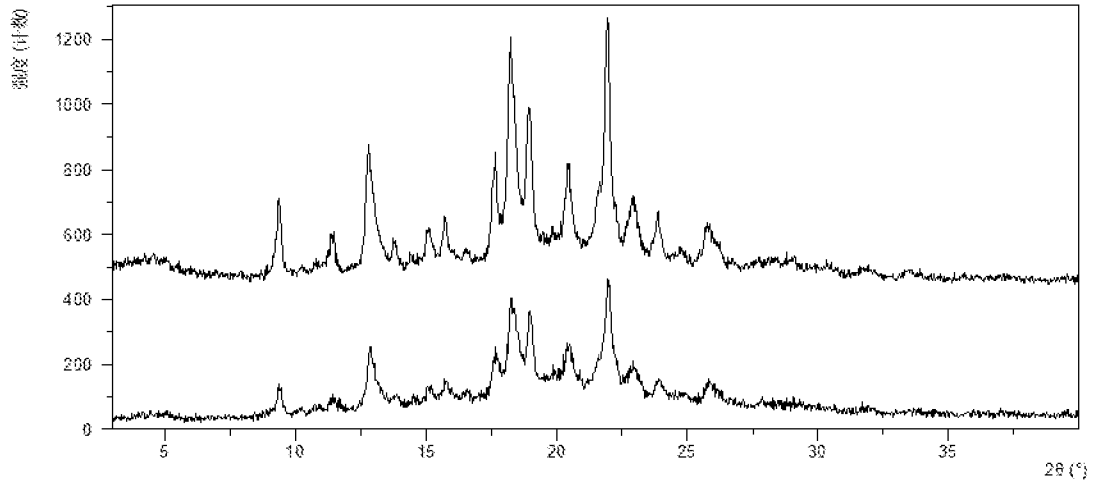


图 22

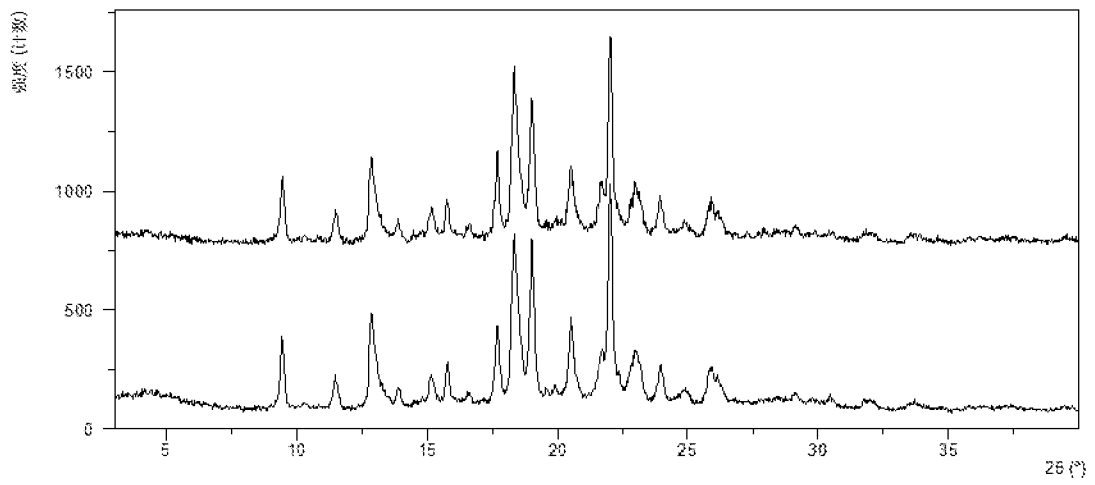


图 23

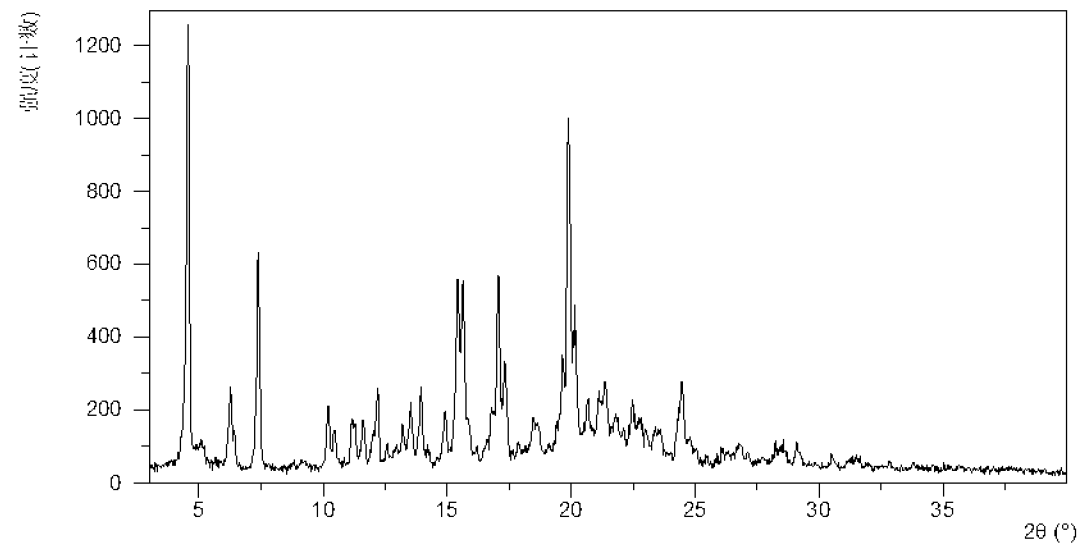


图 24

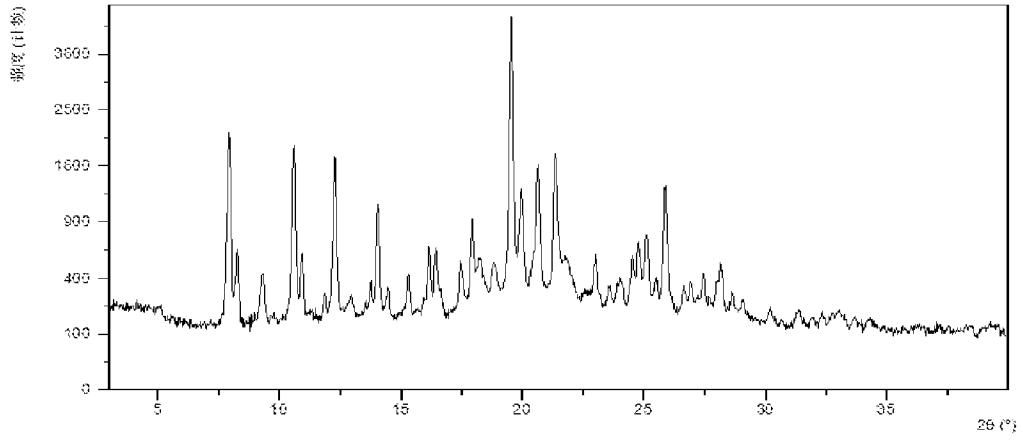


图 25

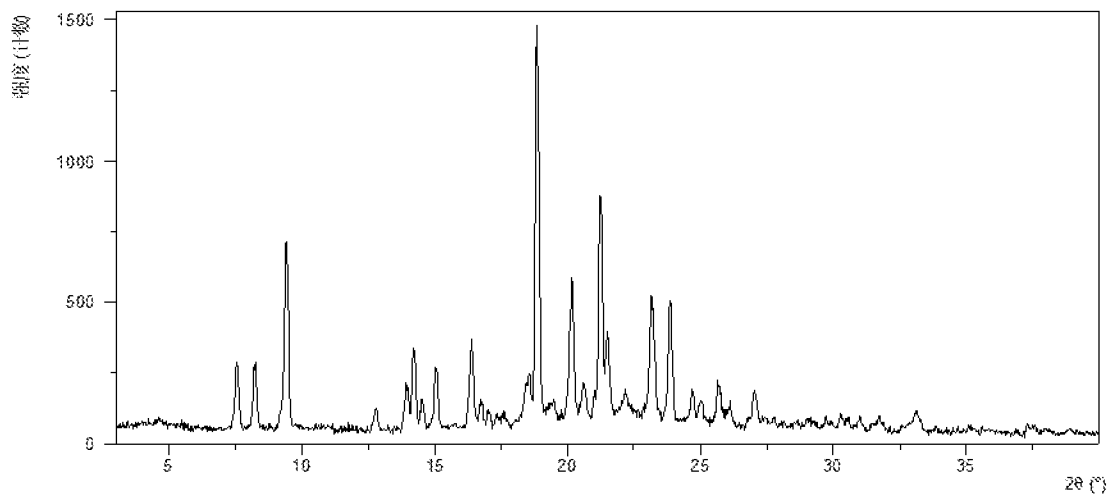


图 26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/096586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(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; 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) CNABS; DWPI; SIPOABS; VEN; CNTXT; EPTXT; USTXT; WOTXT; CNKI; 中国药物专利数据库, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE; 百度学术搜索, BAIDU SCHOLAR SEARCH; ISI-WEB OF SCIENCESTN; STN: 瑞博西尼, 7-环戊基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-D]嘧啶-6-羧酸二甲酰胺, 琥珀酸, 结晶, 晶体, 多晶型, 癌症, 晶云药物, LEE011, LEE-011, LEE 011, Ribociclib, 7-Cyclopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethylamide, succinic, succinate, monosuccinic, monosuccinate, crystal, crystalize, polymorph, tumour, cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105085533 A (CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD.; SUZHOU PENGXU PHARMA TECH CO., LTD.) 25 November 2015 (2015-11-25) claims 1-12, and description, paragraphs [0003] and [0016] and embodiments 1-4	1-11, 27-29
X	CN 105111215 A (CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD.; SUZHOU PENGXU PHARMA TECH CO., LTD.) 02 December 2015 (2015-12-02) claims 1-9, and description, paragraphs [0003] and [0031] and embodiments 1-4	12-29
<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 22 October 2018		Date of mailing of the international search report 29 October 2018
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

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] Since a compound of formula (I) is a known compound in the prior art, various crystals of the compound do not have the same or corresponding technical feature therebetween, which therefore does not satisfy the requirement of unity of invention under PCT Rule 13.1. That is, the following groups of claims lack unity of invention therebetween: (1) claims 1-11; (2) claims 12-19; and (3) claims 20-26. In addition, every two parallel technical solutions about a specific crystal form in claims 27-29 also lack unity of invention therebetween, and do not satisfy the requirement of unity of invention under PCT Rule 13.1.

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 REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/096586

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105085533	A	25 November 2015	CN	105085533	B	05 January 2018
				CN	105111215	A	02 December 2015
CN	105111215	A	02 December 2015	CN	105085533	B	05 January 2018
				CN	105085533	A	25 November 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/096586

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(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>C07D; A61K; A61P</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>CNABS;DWPI;SIPOABS;VEN;CNTXT;EPTXT;USTXT;WOTXT;CNKI; 中国药物专利数据库;百度学术搜索;ISI-WEB OF SCIEN-CESTN;STN; 瑞博西尼, 7-环戊基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-D] 嘧啶-6-羧酸二甲酰胺, 琥珀酸, 结晶, 晶体, 多晶型, 癌症, 晶云药物, LEE011, LEE-011, LEE 011, Ribociclib, 7-Cyclopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethylamide, succinic, succinate, monosuccinic, monosuccinate, crystal, crystalize, polymorph, tumour, cancer</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 105085533 A (苏州晶云药物科技有限公司 苏州鹏旭医药科技有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 权利要求1-12, 说明书第[0003]、[0016]段, 实施例1-4</td> <td>1-11、27-29</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105111215 A (苏州晶云药物科技有限公司 苏州鹏旭医药科技有限公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 权利要求1-9, 说明书第[0003]、[0031]段, 实施例1-4</td> <td>12-29</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 105085533 A (苏州晶云药物科技有限公司 苏州鹏旭医药科技有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 权利要求1-12, 说明书第[0003]、[0016]段, 实施例1-4	1-11、27-29	X	CN 105111215 A (苏州晶云药物科技有限公司 苏州鹏旭医药科技有限公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 权利要求1-9, 说明书第[0003]、[0031]段, 实施例1-4	12-29
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	CN 105085533 A (苏州晶云药物科技有限公司 苏州鹏旭医药科技有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 权利要求1-12, 说明书第[0003]、[0016]段, 实施例1-4	1-11、27-29									
X	CN 105111215 A (苏州晶云药物科技有限公司 苏州鹏旭医药科技有限公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02) 权利要求1-9, 说明书第[0003]、[0031]段, 实施例1-4	12-29									
<p><input 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>2018年 10月 22日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 10月 29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)</p> <p>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>陈蕾</p> <p>电话号码 62411158</p>									

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] 由于式(I)化合物是现有技术中已知的化合物，因此该化合物的各种晶体之间不具有相同或相应的技术特征，因此不满足专利合作条约实施细则13.1关于发明单一性的要求。即以下几组权利要求之间不具备单一性：(1) 权利要求1-11；(2) 权利要求12-19；(3) 权利要求20-26。此外，权利要求27-29内部的每两个关于一种特定晶型的并列技术方案之间同样不具备单一性，不满足专利合作条约实施细则13.1关于发明单一性的要求。

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/CN2018/096586

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	105085533	A	2015年 11月 25日	CN	105085533	B	2018年 1月 5日
				CN	105111215	A	2015年 12月 2日
CN	105111215	A	2015年 12月 2日	CN	105085533	B	2018年 1月 5日
				CN	105085533	A	2015年 11月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)