(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
2012 年 2 月 2 日 (02.02.2012)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/013118 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 209/88 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2011/077150

(22) 国际申请日: 2011 年 7 月 14 日 (14.07.2011)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201010237884.4 2010 年 7 月 26 日 (26.07.2010) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **孙飘扬 (SUN, Piaoyang)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 **武乖利 (WU, Guaili)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 **吴玉霞 (WU, Yuxia)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 **陈永江 (CHEN, Yongjiang)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: **北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.)**; 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, 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**: CARVEDILOL SULFATE CRYSTALS, PREPARATION METHOD THEREOF, AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) **发明名称** : 硫酸卡维地洛的结晶、其制备方法及其在医药上的应用

(57) **Abstract**: Disclosed are a carvedilol sulfate form A, form B, form C or form D crystalline medicament for the treatment of hypertension, congestive heart failure, and angina pectoris, a preparation method thereof, and a pharmaceutical application thereof. The preparation method comprises: crystallizing carvedilol sulfate solid in random crystal forms or an amorphous form with common polar organic solvents and aqueous solutions thereof to obtain form A, form B, form C or form D crystals. The disclosed carvedilol sulfate crystals have strong crystal morphology, and the crystallization solvent employed is of low toxicity and low residue.

(57) **摘要**:

公开了治疗高血压、允血性心力衰竭和心绞痛药物硫酸卡维地洛 A 型、B 型、C 型或 D 型结晶、其制备方法以及其在医药上的应用。该制备方法包括将任意晶型或无定型硫酸卡维地洛固体用常规的极性有机溶剂以及它们的水溶液进行结晶得到 A 型、B 型、C 型或 D 型结晶。本发明公开的硫酸卡维地洛晶型具有良好的结晶形态，所用结晶溶剂低毒、低残留。

WO 2012/013118 A1

硫酸卡维地洛的结晶、其制备方法及其在医药上的应用

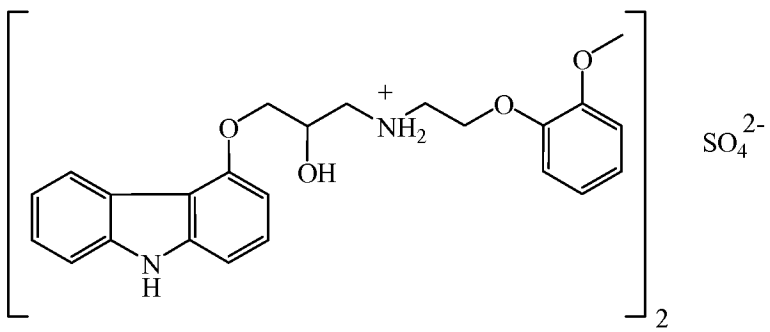
技术领域

本发明涉及硫酸卡维地洛 A 型、B 型、C 型和 D 型结晶、其制备方法及其在制备治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛的药物中的用途。

背景技术

卡维地洛（Carvedilol）化学名为(±)-1-(9H-咔唑基-4-氧基)-3-[[2-(2-甲氧基苯氧基)乙基]氨基]-2-丙醇，由德国幅灵曼 Boehringer Mannhei 公司研制开发， FDA 于 1995 年 9 月 14 日首次批准在美国上市。商品名为 DilatrendTM(达利全)。卡维地洛是一种两个立体异构体的外消旋混合物，是一种非选择性 β 受体阻滞剂，同时其也有 α 受体阻滞剂的特性, 两种作用可协同使心衰患者获益，用于治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛，疗效优于传统 β 受体阻滞剂。

卡维地洛含有 α -羟基仲胺官能团，Pka 值为 7.8，卡维地洛溶于中性或碱性介质中，即 pH 值大于 9 时，卡维地洛的溶解度相对较低（小于 1ug/mL），在 pH=7 时约 23 ug/mL，在 pH=5 时约 100ug/mL。因此人们合成卡维地洛的盐，希望能提高其水溶性，增加化学稳定性，以便用于药物的组成。



式 1

国际专利申请 WO0200216A1 中报道了卡维地洛的盐酸盐。 但是该盐在模拟胃液的酸条件下，其溶解性较差，因此用于药物的组成不具备优势。中国专利申请 CN1678305A 中则报道了卡维地洛的磷酸盐、磷酸二氢盐及其溶剂合物，发现其比相应的卡维地洛及卡维地洛的盐酸盐具有很好的水溶性。国际专利申请 WO200808310 主要介绍了无定型卡维地洛磷酸盐的制备及其药物组成。国际专利申请 WO2005051325 中报道了关于硫酸卡维地洛的制备，但是没有涉及相关的药物组成、晶型及其晶型制备方法的研究。鉴于药物晶型本身对药物的溶解度、稳定性及制剂特性等都有可能产生特别的影响，因此对硫酸卡维地洛盐的晶型研究具有十分重要的意义。

发明内容

本发明要解决的技术问题是提供一种稳定的硫酸卡维地洛晶型及其制备方法。

我们在成盐研究过程中令人惊奇地发现，卡维地洛的硫酸盐虽然与磷酸二氢盐在药物评价指标中相当，可用于药物的组成，但是卡维地洛硫酸盐比盐酸盐、磷酸二氢盐、硫酸氢盐更稳定，因此卡维地洛硫酸盐用于药物组成更具备自己的优势。尽管国际专利申请 WO2005051325 报道了关于硫酸卡维地洛的制备，但是没有涉及相关的晶型及其晶型制备方法的研究，本发明人经实验验证按其所报道的方法成盐，无法得到较纯的结晶产物。鉴于药物晶型有可能对药物的溶解度、稳定性及制剂特性产生影响，本发明人对硫酸卡维地洛的结晶晶型和制备方法进行了广泛而深入的研究。

硫酸卡维地洛为白色或类白色结晶粉末，在水或甲醇中微溶，在乙醇、氯仿或丙酮中几乎不溶，水或醇类的水溶液是较为理想的精制溶剂, 为了考察硫酸卡维地洛在不同结晶条件下是否存在多晶型，我们选用甲醇，乙醇，异丙醇，丙酮，乙腈以及它们的水溶液作为结晶溶剂，对所得到的硫酸卡维地洛结晶产物，经真空干燥和加热干燥后，进行了 X-衍射测定。

所选用的结晶溶剂包括：甲醇、甲醇/水、水、95%乙醇、乙醇/水、异丙醇/水、丙酮/水、乙腈/水等。对以上溶剂所得到的结晶样品分别进

行了 X-衍射和 DSC 检测。实验结果表明，硫酸卡维地洛在常规使用的极性有机溶剂的水溶液中结晶，主要得到含有半分子结晶水的晶型，即 A 型结晶；在常规使用的甲醇水溶液中结晶，得到含有弱键合力结晶水的 B 晶型；在常规使用的低含水量甲醇中结晶，得到的是的半分子结晶水的硫酸卡维地洛 C 晶型；在常规使用的乙腈水溶液中结晶，得到的是的不含结晶水的硫酸卡维地洛 D 晶型。这些晶型的 X-射线衍射图表明它们具有各自的衍射特征。

硫酸卡维地洛 A 晶型的稳定性较强，在不同的溶剂中结晶最容易得到的是 A 晶型，比如在结晶溶剂：丙酮/水、95%乙醇、乙醇/水、异丙醇/水、水等溶剂中，显示了相同的晶型（X-ray）图谱，其 X 射线粉末衍射图中的特征峰在 2θ= 5.86、6.3、13.9、17.7、24.1、25.3±0.2°处（图 1）。

在以甲醇/水作为结晶溶剂，则显示了另外一种晶型（X-ray）图谱。我们将其定义为 B 晶型。其 X 射线粉末衍射图中的特征峰在 2θ= 6.8、13.2、13.6、18.0、19.9、24.0、25.1、30.0±0.2°处（图 3）。

在以低含水量的甲醇作为结晶溶剂，则得到了另外一种晶型（X-ray）图谱。我们将其定义为 C 晶型。其 X 射线粉末衍射图中的特征峰在 2θ = 6.5、7.4、10.0、11.8、13.1、14.8、16.3、18.3、19.6、20.8、24.3、25.9 ±0.2°处（图 5）。

以乙腈/水作为结晶溶剂，则得到了另外一种无水晶型。我们将其定义为 D 晶型。其 X 射线粉末衍射图中的特征峰在 2θ= 6.4±0.2°处（图 7）。

研究发现，在同种溶剂条件下，搅拌方式对 A 晶型选择性不产生影响，机械搅拌、磁力搅拌或静置析晶条件下，以乙醇/水的溶剂体系为例，均得到了稳定的 A 型结晶。

在晶型研究过程中，我们发现晶型与水份有着密切的关系。在含水溶剂中结晶，比如在丙酮/水中，结晶出的 A 晶型（图 1），在 60℃真空干燥的条件下，将结晶得到的样品干燥至恒重，测其水份，发现介于 2.0-2.8%之间，在 DSC 图谱（图 2）中，显示有结晶水的存在。根据水份计算公式：水份%=[n×18/(2[M]+H_2SO_4+n×18)]×100%（其中 M 为卡维地洛的分子量），可以计算出我们的产物应为半水合物：两分子卡维地洛+一分子硫酸+一分子水。由于水份对晶型具有影响，因此，我们控制

结晶产物在20～80℃温度条件下干燥合适的时间，即干燥至失水缓慢趋于恒重，即可稳定地得到水份在2.0-3.0%之间的A晶型样品。

同样，硫酸卡维地洛在甲醇水溶液中结晶得到的B晶型（图3），控制在20～60℃温度条件下干燥合适的时间，即可稳定地得到水份在2.0-3.0%之间的B晶型样品。DSC图谱（图4）显示B晶型有弱键合力结晶水的存在，和A晶型样品相比，B晶型样品的结晶水如果在60℃以上的温度干燥时间过长，就会导致结晶水有进一步脱去的可能。实验结果表明在80℃真空干燥的条件下，得到的样品含水量检测可能低于2.0%。

进一步地，在用低含水量甲醇结晶条件下，结晶出的硫酸卡维地洛C晶型（图5），在40～80℃真空干燥的条件下，将得到的样品干燥至恒重，测其水份，发现介于2.0-2.8%之间，在DSC图谱（图6）中，显示硫酸卡维地洛C晶型有较强键合力结晶水的存在。水份计算结果表明的C晶型产物应为半水合物。 控制结晶产物在20～80℃温度条件下干燥合适的时间，干燥至失水缓慢趋于恒重，即可稳定地得到水份在2.0-3.0%之间的C晶型样品。

作为备选的结晶溶剂，本发明人用乙腈水溶液作为结晶溶剂，结晶得到硫酸卡维地洛D晶型结晶产物（图7），样品在40～80℃真空干燥的条件下，将得到的样品干燥3小时，DSC图谱（图8）显示，硫酸卡维地洛D晶型无结晶水的存在。控制结晶产物在20～80℃温度条件下干燥合适的时间，除去吸附水，即可得到水份在1.0% 以下的D晶型样品。

本发明方法中可作为原料使用的硫酸卡维地洛的形态种类没有特别限定，可以是任意晶型的结晶或无定型固体。

本发明方法的特征在于使用低级有机溶剂，优选含碳原子数小于3的、同时能够挥发并可用作结晶溶剂的醇类、腈类、酮类等极性有机溶剂，或它们的混合物及其水溶液；更优选为乙醇或甲醇或它们的混合物，或它们与水的混合物作为硫酸卡维地洛结晶的重结晶溶剂。析晶时可以用纯水或纯有机溶剂，也可以用醇类和其它极性有机溶剂的混合溶剂，或者极性有机溶剂的水溶液。极性有机溶剂与水两者的比例没有特别限制，可以是任意的，但这种比例往往可能对晶型的种类和纯度产生影响。

本发明提供了一种制备硫酸卡维地洛 A 型结晶的方法。该方法包括以下步骤：

（1）将任意晶型或无定型的硫酸卡维地洛加热溶解于适量的极性有机溶剂或其水溶液中，搅拌或放置冷却析晶，所述极性有机溶剂选自下述溶剂中的一种或多种：乙醇、异丙醇或丙酮；

（2）过滤，洗涤；于 40～80℃真空干燥。

本发明还提供了一种制备硫酸卡维地洛 B 型结晶的方法。该方法包括以下步骤：

（1）将任意晶型或无定型的硫酸卡维地洛加热溶解于甲醇水溶液中，放置冷却析晶；

（2）过滤，洗涤；于 20～60℃真空干燥。

本发明还提供了一种制备硫酸卡维地洛 C 型结晶的方法。该方法包括以下步骤：

（1）将任意晶型或无定型的硫酸卡维地洛加热溶解于甲醇中，放置冷却析晶；

（2）过滤，洗涤；于 20～80℃真空干燥。

本发明制备 B 晶型方法的特征在于用甲醇水溶液作为结晶溶剂。对于结晶过程本身来说，甲醇溶剂与水两者的比例没有特别限制，可以是任意的，但是研究结果也表明，当甲醇比例低于 40%以下时，则有可能得到不纯的混合晶型，而当甲醇的比例进一步降低，水的比例趋向于 100 时，实际上指的就是纯的水作溶剂，此时得到的结晶为 A 型结晶。因此，醇与水的比例一般限定在 40：60 至 90：10，可得到硫酸卡维地洛 B 晶型，甲醇溶剂的比例如果进一步升高 10%以上，则可能得到不纯的混合晶型，当甲醇含量趋向于 100%并含有可供结晶的水分时，则可得到含有半分子结晶水的硫酸卡维地洛 C 晶型。一般可控制水分的含量在 2%至 0.2%。

本发明还提供了一种制备硫酸卡维地洛 D 型结晶的方法。该方法包括以下步骤：

（1）将任意晶型或无定型的硫酸卡维地洛加热溶解于乙腈水溶液中，放置冷却析晶；

（2）过滤，洗涤；于 20～80℃真空干燥。

本发明制备 D 晶型方法的特征在于用乙腈水溶液作为结晶溶剂。对于结晶过程本身来说，乙腈溶剂与水两者的比例没有特别限制，可以是任意的，但是研究结果表明，当乙腈比例过低时，得到不纯的混合晶型，而当乙腈的比例过高时，结晶溶剂的溶解度太低，而得不到满意的产率。一般地，乙腈与水的比例可限定在 30：70 至 90：10，更优选在 40：60 至 80：20，按上述方法操作，即可得到硫酸卡维地洛 D 晶型。

重结晶的方法没有特别限定，按通常的重结晶操作方法进行。例如，先将硫酸卡维地洛在有机溶剂或者有机溶剂与水的混合溶剂中加热溶解，后冷却析晶，过滤、所得结晶在 40～80℃的加热条件下，真空干燥，就能达到去除重结晶溶剂的效果。

按照本发明的方法制备的硫酸卡维地洛结晶不含有或仅含有较低含量的溶剂残留。乙醇，甲醇，异丙醇和丙酮等均是国家药典规定的医药产品残留溶剂中的第三类低毒溶剂，因而本发明的结晶可以较好地作为医药有效成分使用。本发明的结晶在稳定性和溶解性上都表现出良好的特性。

附图说明

结合以下附图，本发明的以上和其他的目的和特征将会变得显而易见，所述附图分别表示：

图 1 为硫酸卡维地洛 A 型结晶（20081121）的 X-射线粉末衍射图谱

图 2 为硫酸卡维地洛 A 型结晶（20081121）的 DSC 图谱

图 3 为硫酸卡维地洛 B 型结晶（20081125）的 X-射线粉末衍射图谱

图 4 为硫酸卡维地洛 B 型结晶（20081125）的 DSC 图谱

图 5 为硫酸卡维地洛 C 型结晶（20081129）的 X-射线粉末衍射图谱

图 6 为硫酸卡维地洛 C 型结晶（20081129）的 DSC 图谱

图 7 为硫酸卡维地洛 D 型结晶（20090503）的 X-射线粉末衍射图谱

图 8 为硫酸卡维地洛 D 型结晶（20090503）的 DSC 图谱

图 9 为硫酸卡维地洛无定型结晶（20090421）的 X-射线粉末衍射图谱

图 10 为硫酸卡维地洛无定型结晶（20090421）的 DSC 图谱

图 11 为硫酸卡维地洛（20090422）的 X-射线粉末衍射图谱（依专利

WO2005051325 合成）

图 12 为硫酸卡维地洛（20090422）的 DSC 图谱（依专利 WO2005051325 合成）

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质。

实验所用的测试仪器

X-射线衍射谱

仪器型号： D/Max-RA 日本 RigakuX-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-Kα 射线 (λ=1.5418 Å)

扫描方式：θ/2θ, 扫描范围：3－40^{O}

电压：30KV 电流：50mA

对比例：硫酸卡维地洛的合成（依专利 WO2005051325 合成）：

在 250 毫升的三口瓶中加入 38 毫升的丙酮，加入 10.25 克的卡维地洛和 6 毫升的水，加热溶解，向该反应体系中，加入 1N 的硫酸溶液 25.2 毫升，反应混合物温度维持在 25℃，有固体析出搅拌 20 小时，过滤，滤饼用 20.5 毫升丙酮与水的混合物洗涤，接着将固体加到 44 毫升的丙酮与水（10：1）的混合溶液中，在 20-35℃成浆 30 小时，将浆状物过滤，滤饼在真空条件下，干燥至恒重，得白色固体 4.95 克。产率：43.1%，水分：2.83%。该固体样品的 X-射线衍射谱特征吸收和 DSC 图谱见图 11 和图 12。判断为混晶。

实施例 1

将卡维地洛（依据专利 US4503067（1983）合成）25g（0.062mol）溶解在 250ml 乙醇中，加温使其溶解，将硫酸（0.031mol，3.04g，1.68ml 98%的浓硫酸）稀释在 30ml 的水中。缓慢滴加到卡维地洛乙醇溶液中，有白色固体析出，继续搅拌过夜。次日抽滤，在 60℃减压干燥 3 小时，得硫酸卡维地洛白色固体 25.8g，水份 2.29%。摩尔收率 92.1%。

将上步制得的硫酸卡维地洛 2.0g（2.2mmol）加入到 65ml 95%乙醇溶液中，加热回流至澄清，保持 30 分钟，搅拌冷却至室温析晶，过滤，所得到的结晶在 60℃真空干燥 3 小时，得到结晶 1.86g，质量收率 93%，水份 2.63%。该结晶样品的 X-射线衍射谱图见附图 1，为 A 型结晶，DSC 图谱（见附图 2）表明 A 型结晶在 107.2℃开始有失水吸热峰，峰值 113.4℃，在 147.4℃开始出现熔融吸热峰，峰值 149.4℃。

实施例 2

将实施例 1 制得的硫酸卡维地洛 2.0g（2.2mmol）加入到 250ml 的水中，加热回流至澄清，缓慢冷却至室温析晶，过滤，所得到的结晶在 60℃真空干燥 3 小时，得到结晶 1.87g，水份 2.73%，质量收率 93.5%，该结晶样品的 X-射线衍射谱特征吸收同 A 型结晶。

实施例 3

将实施例 1 制得的硫酸卡维地洛 2.0g（2.2mmol）加入到 25ml 的 50%丙酮水溶液中，加热回流至澄清，保持 30 分钟，缓慢冷却至室温析晶，过滤，所得到的结晶在 60℃真空干燥，得到结晶 1.72g，质量收率 85.9%，水份：2.59%。该结晶样品的 X-射线衍射谱特征吸收同 A 型结晶。

实施例 4

将实施例 1 制得的硫酸卡维地洛 10.0g（11.0mmol）加入到 30ml 的 50%异丙醇的水溶液中，加热回流至澄清，保持 30 分钟，缓慢冷却至室温析晶，过滤，所得到的结晶在 60℃真空干燥，得到结晶 9.5g，质量收率 95%，水份：2.42%。该结晶样品的 X-射线衍射谱特征吸收同 A 型结晶。

实施例 5

将实施例 1 制得的硫酸卡维地洛 10.0g（11.0mmol）加入到 50ml 的 50%乙醇的水溶液中，加热回流至澄清，保持 30 分钟，冷却，磁子搅拌室温析晶，过滤，所得到的结晶在 60℃真空干燥，得到结晶 9.5 g，

质量收率 95%，水份：2.18%。该结晶样品的 X-射线衍射谱图特征吸收同 A 型结晶。

实施例 6

将实施例 1 制得的硫酸卡维地洛 2.0g（2.2mmol）加入到 80ml 50%甲醇水溶液中，加热回流至澄清，保持 30 分钟，搅拌冷却至室温析晶，过滤，所得到的结晶在 40℃真空干燥至恒重，得到结晶 1.8g，质量收率 90.0%，水份：2.56%。该结晶样品的 X-射线衍射谱图同附图 3，为 B 型结晶，DSC 图谱（见附图 4）表明 B 型结晶在 60℃开始有扁平失水吸热峰，峰值约 87℃，表明有弱键合力的结晶水或吸附水存在；在 147.8℃开始出现尖锐熔融吸热峰，峰值 150.2℃。

实施例 7

将实施例 1 制得的硫酸卡维地洛 2.0g（2.2mmol）加入到 160ml 的甲醇中，加热回流至澄清，保持 30 分钟，缓慢冷却至室温析晶，过滤，所得到的结晶在 60℃真空干燥至恒重，得到结晶 1.54g，质量收率 76.9%，水份 2.24%；该结晶样品的 X-射线衍射谱图见附图 5，为 C 型结晶，DSC 图谱（见附图 6）表明 C 型结晶在 103℃开始有扁平失水吸热峰，峰值约 112.1℃，表明有较强键合力的结晶水存在；C 型结晶在 270℃之前未见熔融吸热峰，270℃之后开始逐渐分解。

实施例 8

将实施例 1 制得的硫酸卡维地洛 10.0g（11.0mmol）加入到 50ml 的 50%乙腈的水溶液中，加热回流至澄清，保持 30 分钟，冷却至室温，静置析晶，过滤，所得到的结晶在 60℃真空干燥，得到结晶 7.9g，质量收率 79.0%，水份：1.73%。该结晶样品的 X-射线衍射谱图见附图 7，为 D 型结晶。DSC 图谱（见附图 8）表明 D 型结晶在 100℃前后均无失水吸热峰出现，在 146.9℃开始出现尖锐熔融吸热峰，峰值 149.3℃。

实施例 9

将实施例 1 制得的硫酸卡维地洛 2.0g（2.2mmol）加入到 80ml 异丙

醇中，加热回流至澄清，保持 30 分钟，冷却至室温，搅拌析晶，过滤，所得到的结晶在 60℃真空干燥 3 小时，得到结晶 1.73g，水份 2.55%，质量收率 86.5%。该结晶样品的 X-射线衍射谱图无明显特征吸收峰（附图 9），判断为无定型结晶。DSC 图谱（见附图 10）表明该无定型结晶在 179.5℃开始出现尖锐熔融吸热峰，峰值 182.5℃。

对照例 1：

按专利 US4503067（1983）公开的方法制备得到卡维地洛碱（20080903）；按专利 WO0200216A1 公开的方法制备得到卡维地洛的盐酸盐（批号 20080824）；按专利 CN1678305A 公开的方法制备得到卡维地洛的磷酸二氢盐（批号 20080904）；按实施例 1 的方法制备得到硫酸卡维地洛（批号 20080904），按实施例 1 的方法，将硫酸与卡维地洛等摩尔反应得到卡维地洛硫酸氢盐（批号 20080903）；将以上样品进行稳定性考察和溶解度测定，结果见下表。

表 1. 卡维地洛碱及几种盐的稳定性(HPLC 有关物质)

时间	样品 条件	卡维地洛 20080903	卡维地洛盐酸盐 20080824	卡维地洛磷酸二氢盐 20080904	卡维地洛硫酸盐 20080904	卡维地洛硫酸氢盐 20080903
5 天	初始	0.12%	0.11%	0.11 %	0.10 %	1.98 %
	60 ℃ 敞口	0.13%	0.11%	0.13 %	0.10 %	2.11%
	RH90% 敞口	0.12%	0.12%	0.14%	0.10%	2.12%
	4500Lux 光照敞口	0.12%	0.12 %	0.13%	0.10 %	2.14 %
10 天	初始	0.12%	0.11%	0.11 %	0.10 %	1.98 %
	60 ℃ 敞口	0.13%	0.13%	0.13%	0.10%	2.11%
	RH90% 敞口	0.12%	0.16%	0.14%	0.10%	2.12%
	4500Lux 光照敞口	0.14%	0.15%	0.14%	0.10%	2.15%

稳定性试验结果表明，卡维地洛硫酸盐无论是在高温、高湿还是光照的条件下，均表现出很好的化学稳定性，其它盐的有关物质，均有

不同程度的增加，卡维地洛硫酸氢盐稳定性最差。

表 2. 卡维地洛碱及几种盐的溶解性

样品	溶剂	实验	现象	比例	结论
卡维地洛碱 20080903	水	10mg 加 100ml	全溶	1：2000	几乎不溶
	0．1N 盐酸	10mg 加 14ml	溶，放 4h 析出	1：1400	极微溶
卡维地洛盐酸盐 20080824	水	20mg 加 40ml	全溶	1：2000	极微溶
	0．1N 盐酸	10mg 加 100ml	未全溶		几乎不溶
卡维地洛磷酸二氢盐 20080904	水	20mg 加 35ml	全溶	1：1750	极微溶
	0．1N 盐酸	20mg 加 40ml	全溶	1：2000	极微溶
卡维地洛硫酸盐 20080904	水	10mg 加 70ml	全溶	1：7000	极微溶
	0．1N 盐酸	20mg 加 45ml	全溶	1：2250	极微溶
卡维地洛硫酸氢盐 20080903	水	20mg 加 150ml	全溶	1：7500	极微溶
	0．1N 盐酸	20mg 加 98ml	全溶	1：4900	极微溶

溶解度实验结果表明，卡维地洛硫酸盐在模拟胃酸的条件下，其溶解性和磷酸二氢盐相当，均优于卡维地洛碱和盐酸盐。

权利要求书：

1、一种硫酸卡维地洛的 A 型结晶，其特征在于具有如图 1 所示的粉末 X-射线衍射图，使用 Cu-Ka 辐射，以 2θ 角度和晶面间距 d 值表示的 X-射线粉末衍射在 13.90（6.36）处的特征峰最强。

2、一种制备如权利要求 1 所述的硫酸卡维地洛 A 型结晶的方法，其特征在于包括下述步骤：

1）将任意晶型或无定型的硫酸卡维地洛加热溶解于适量的极性有机溶剂水溶液中，放置冷却析晶，所述的极性有机溶剂选自下述溶剂中的一种或多种：乙醇、异丙醇或丙酮；

2）过滤，洗涤；于 20～80℃真空干燥。

3、如权利要求 2 所述的制备硫酸卡维地洛 A 型结晶的方法，其中所述的加热溶解温度是指溶液回流的温度。

4、如权利要求 2 所述的制备硫酸卡维地洛 A 型结晶的方法，其中所述的冷却是指自然冷却至室温。

5、一种硫酸卡维地洛的 B 型结晶，其特征在于具有如图 3 所示的粉末 X-射线衍射图，使用 Cu-Ka 辐射，以 2θ 角度和晶面间距 d 值表示的 X-射线粉末衍射在 18.00（4.92）处的特征峰最强。

6、一种制备如权利要求 5 所述的硫酸卡维地洛 B 型的制备方法，其特征在于包括下述步骤：

1）将任意晶型或无定型的硫酸卡维地洛加热溶解于适量的甲醇水溶液中，放置冷却析晶；

2）过滤，洗涤；于 20～60℃真空干燥。

7、如权利要求 6 所述的制备硫酸卡维地洛 B 型结晶的方法，其中所述的加热溶解温度是指溶液回流的温度。

8、如权利要求 6 所述的制备硫酸卡维地洛 B 型结晶的方法，其中所述的冷却是指自然冷却至室温。

9、一种硫酸卡维地洛的 C 型结晶，其特征在于具有如图 5 所示的粉末 X-射线衍射图，使用 Cu-Ka 辐射，以 2θ 角度和晶面间距 d 值表示的 X-射线粉末衍射在 6.52（13.54）、7.38（11.97）处的特征峰最强。

10、一种制备如权利要求 9 所述的硫酸卡维地洛 C 型结晶的方法，其特征在于包括下述步骤：

1）将任意晶型或无定型的硫酸卡维地洛加热溶解于适量的甲醇中，放置冷却析晶；

2）过滤，洗涤；于 20～80℃真空干燥。

11、如权利要求 10 所述的制备硫酸卡维地洛 C 型结晶的方法，其中所述的加热溶解温度是指甲醇回流的温度。

12、如权利要求 10 所述的制备硫酸卡维地洛 C 型结晶的方法，其中所述的冷却是指自然冷却至室温。

13、一种硫酸卡维地洛的 D 型结晶，其特征在于具有如图 7 所示的粉末 X-射线衍射图，使用 Cu-Ka 辐射，以 2θ 角度和晶面间距 d 值表示的 X-射线粉末衍射在 6.40（13.80）处的特征峰最强。

14、一种制备如权利要求 13 所述的硫酸卡维地洛 D 型结晶的方法，其特征在于包括下述步骤：

1）将任意晶型或无定型的硫酸卡维地洛加热溶解于适量的乙腈水溶液中，放置冷却析晶；

2）过滤，洗涤；于 20～80℃真空干燥。

15、如权利要求 14 所述的制备硫酸卡维地洛 D 型结晶的方法，其中所述的加热溶解温度是指溶液回流的温度。

16、如权利要求 14 所述的制备硫酸卡维地洛 D 型结晶的方法，其中所述的冷却是指自然冷却至室温。

17、如权利要求 1 所述的硫酸卡维地洛 A 型结晶、如权利要求 5 所述的硫酸卡维地洛 B 型结晶、如权利要求 9 所述的硫酸卡维地洛 C 型结晶、如权利要求 13 所述的硫酸卡维地洛 D 型结晶在制备治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛的药物中的用途。

18、一种药物组合物，其含有一种或多种如权利要求 1 所述的硫酸卡维地洛 A 型结晶、如权利要求 5 所述的硫酸卡维地洛 B 型结晶、如权利要求 9 所述的硫酸卡维地洛 C 型结晶、如权利要求 13 所述的硫酸卡维地洛 D 型结晶以及药学上可接受的盐。

19、如权利要求 18 所述的药物组合物在制备治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛的药物中的用途。

X射线衍射测试报告

文件名：y-卡维地洛硫酸盐Ⅰ20081121
样品名：卡维地洛硫酸盐Ⅰ20081121
重复次数：1
起 始 角： 3　　终 止 角： 35　　步　　长： .02
扫描速度： 10　　积分时间： .1　　靶　　型：Cu
管流管压：40kV100mA　狭　　缝：1,1,0.3,0.6
滤 波 片：Graphite　测试时间：#2008-12-29 11:09:25#

序号	2θ	d 值	计 数	相对强度	半高宽	积分强度
1	5.860	15.069	4519	47	0.280	67346
2	6.320	13.973	3917	41	0.320	66704
3	6.920	12.763	1377	14	0.320	23457
4	10.180	8.682	890	9	0.400	18956
5	10.680	8.277	1418	14	0.360	27169
6	11.180	7.908	2302	24	0.320	39204
7	11.920	7.418	1363	14	0.480	34809
8	12.640	6.997	897	9	0.360	17185
9	13.320	6.642	1156	12	0.400	24616
10	13.900	6.366	9495	100	0.320	161718
11	14.920	5.933	2385	25	0.360	45693
12	15.220	5.817	2176	22	1.040	120434
13	16.540	5.355	975	10	6.880	357136
14	17.660	5.018	4711	49	0.360	90264
15	18.280	4.849	1479	15	2.320	182649
16	19.040	4.657	2127	22	0.520	58863
17	19.860	4.467	3918	41	0.360	75066
18	20.320	4.367	3320	34	1.320	233225
19	21.700	4.092	2582	27	0.840	115457
20	22.580	3.935	2763	29	0.360	52941
21	24.040	3.699	2979	31	0.480	76105
22	25.260	3.523	2828	29	0.680	102343
23	25.580	3.479	2156	22	1.480	169814
24	26.160	3.404	1405	14	18.120	1354701
25	27.920	3.193	1754	18	0.800	74695
26	29.040	3.072	1065	11	0.600	34022
27	29.700	3.006	1220	12	0.640	41566

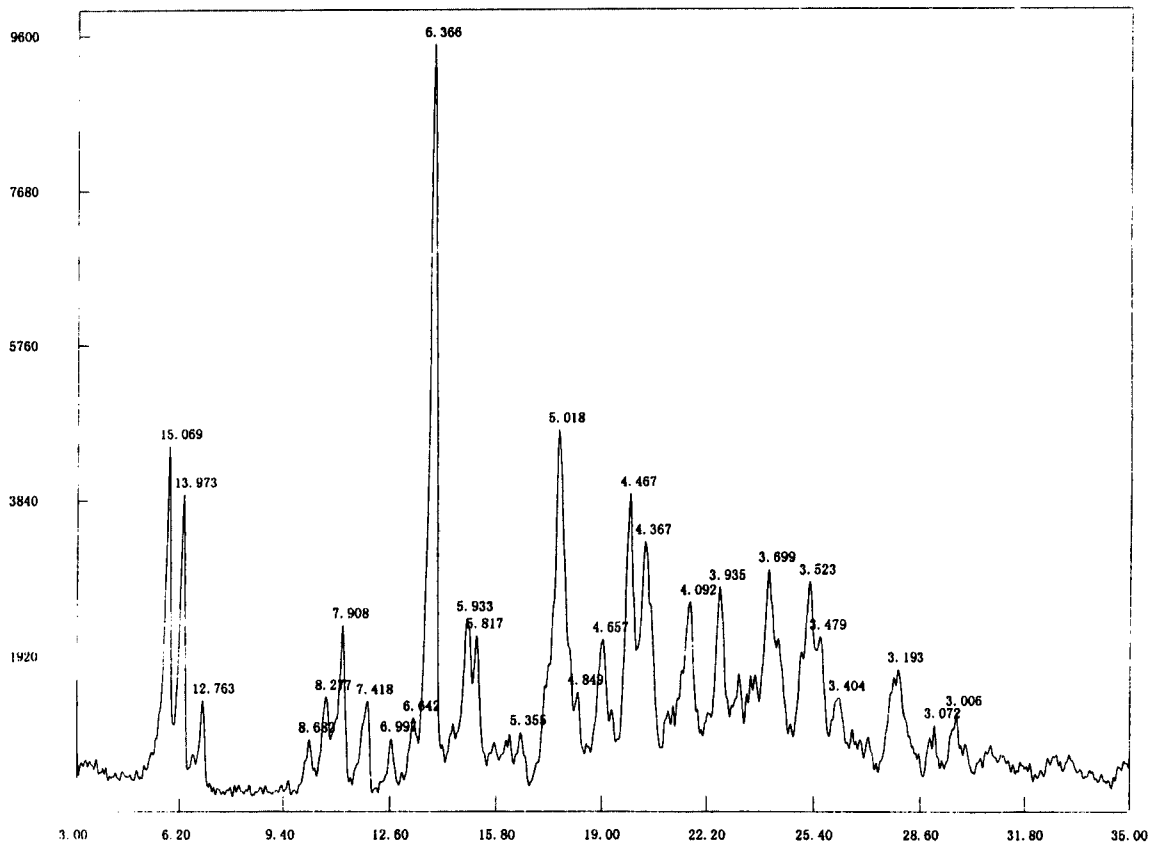


图 1

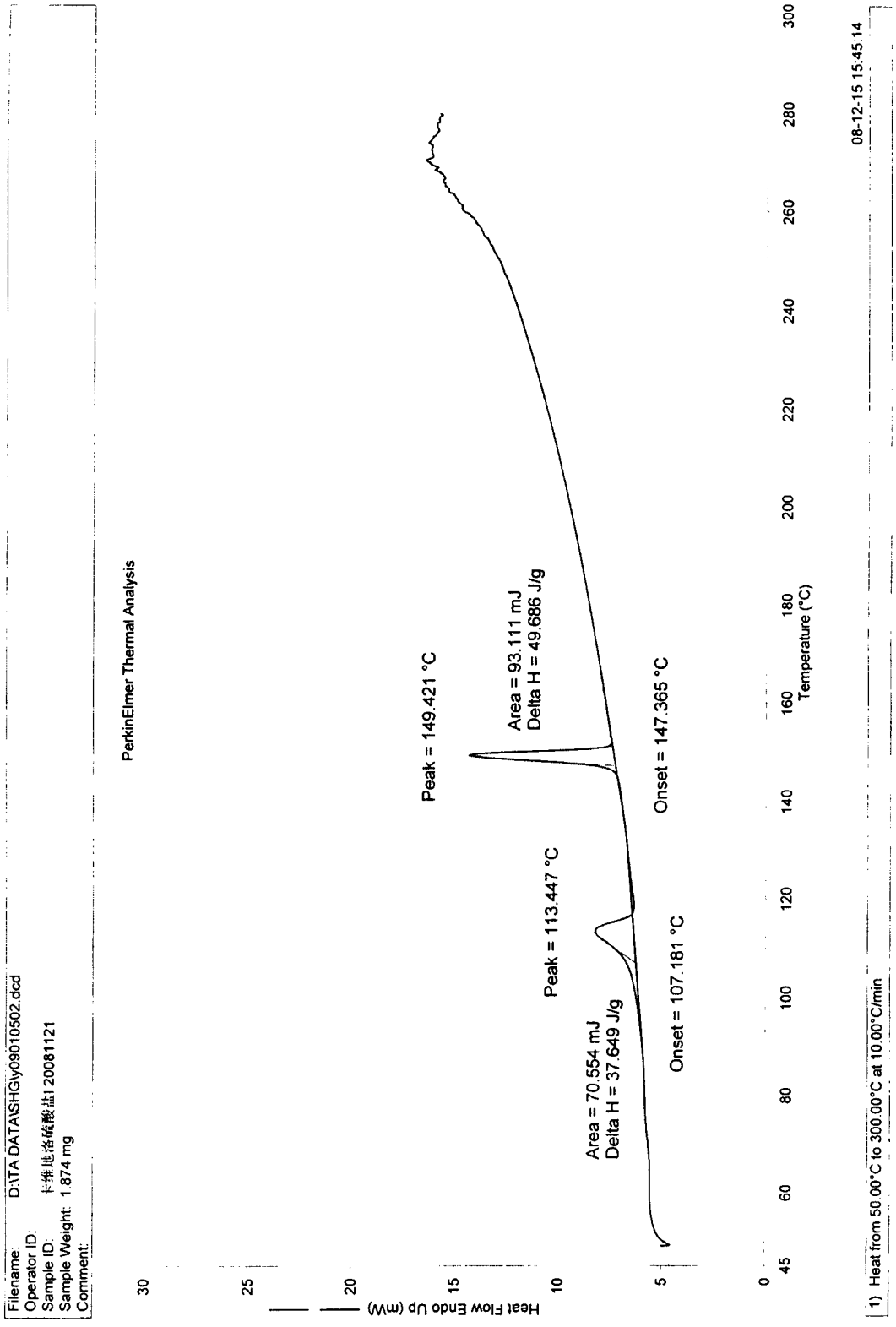

Filename: D:\TA DATA\SHGly09010502.dcd
Operator ID:
Sample ID: 卡维地洛硫酸盐I 20081121
Sample Weight: 1.874 mg
Comment:
PerkinElmer Thermal Analysis
Peak = 149.421 °C
Area = 93.111 mJ
Delta H = 49.686 J/g
Peak = 113.447 °C
Area = 70.554 mJ
Delta H = 37.649 J/g
Onset = 147.365 °C
Onset = 107.181 °C
Heat Flow Endo Up (mW)
Temperature (°C)
08-12-15 15:45:14
1) Heat from 50.00°C to 300.00°C at 10.00°C/min

图 2

X射线衍射测试报告

文件名：y-20081125甲醇-水
样品名：20081125甲醇-水
重复次数：1
起 始 角： 3 终 止 角： 40 步 长： .02
扫描速度： 10 积分时间： .1 靶 型： Cu
管流管压：40kV50mA 狭 缝：1,1,0.3,0.6
滤 波 片：Graphite 测试时间：#2008-12-30 16:39:51#

序 号	2θ	d 值	计 数	相对强度	半高宽	积分强度
1	6.800	12.988	742	7	0.520	20528
2	9.440	9.361	420	4	0.240	5362
3	13.180	6.712	2111	22	0.240	26964
4	13.640	6.487	2656	27	0.240	33925
5	14.160	6.249	479	5	0.640	16318
6	15.220	5.817	768	8	0.400	16351
7	15.840	5.590	784	8	0.320	13345
8	18.000	4.924	9508	100	0.320	161942
9	18.780	4.721	928	9	0.360	17777
10	19.880	4.462	3380	35	0.320	57564
11	20.580	4.312	792	8	0.360	15181
12	21.580	4.115	828	8	0.520	22912
13	22.020	4.033	669	7	0.360	12816
14	23.620	3.764	1301	13	0.440	30460
15	24.040	3.699	3939	41	0.360	75481
16	25.140	3.539	2254	23	0.360	43186
17	26.680	3.338	719	7	0.400	15311
18	27.580	3.232	786	8	0.480	20077
19	30.040	2.972	1220	12	0.560	36355

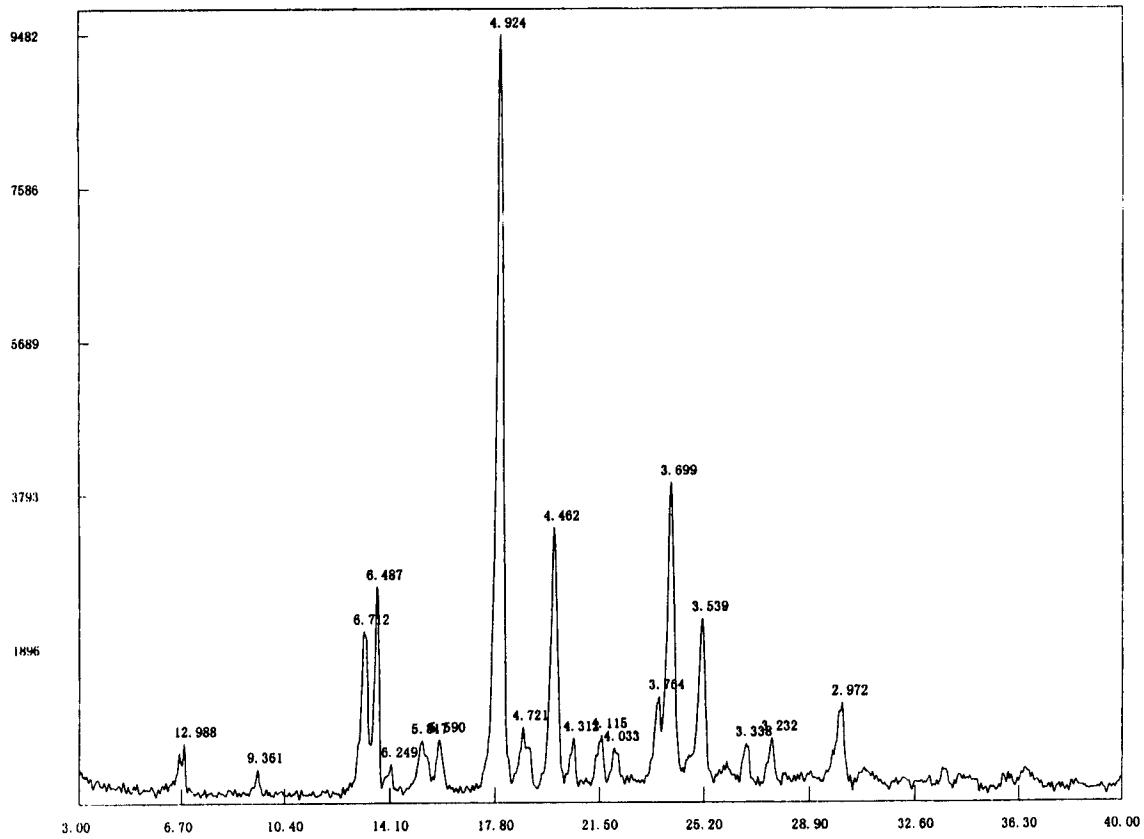


图 3

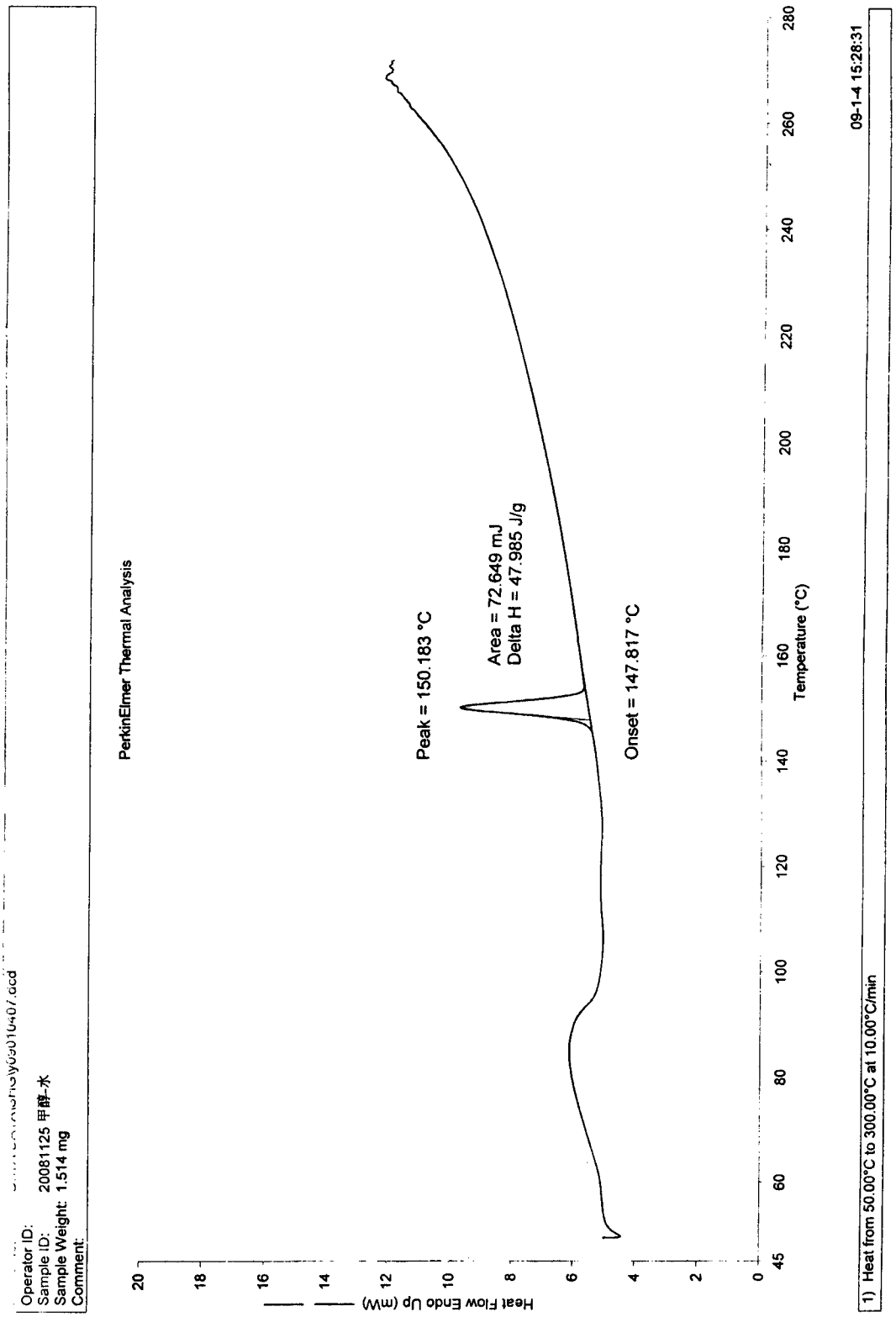

Operator ID:
Sample ID: 20081125 甲醇-水
Sample Weight: 1.514 mg
Comment:
PerkinElmer Thermal Analysis
Peak = 150.183 °C
Area = 72.649 mJ
Delta H = 47.985 J/g
Onset = 147.817 °C
Heat Flow Endo Up (mW)
Temperature (°C)
09-1-4 15:28:31
1) Heat from 50.00°C to 300.00°C at 10.00°C/min

图 4

X射线衍射测试报告

文件名：y-20081129甲醇　　样品名：20081129甲醇　重复次数：1

起 始 角：3　　终 止 角：40　　步　　长：.02

扫描速度：10　　积分时间：.1　　靶　　型：Cu

管流管压：40kV50mA　　狭　　缝：1,1,0.3,0.6

滤 波 片：Graphite　　测试时间：#2008-12-30 16:33:48#

序号	2θ	d 值	计 数	相对强度	半高宽	积分强度
1	6.520	13.545	3236	100	0.280	48230
2	7.380	11.969	3107	96	0.360	59529
3	8.540	10.345	416	12	0.160	3546
4	8.920	9.905	357	11	1.400	26601
5	10.000	8.838	1302	40	0.720	49910
6	11.520	7.675	892	27	0.360	17097
7	11.800	7.494	1004	31	0.800	42728
8	13.140	6.732	1264	39	0.480	32289
9	14.820	5.973	1218	37	0.360	23342
10	16.300	5.434	2162	66	0.560	64435
11	18.300	4.844	1846	57	0.560	55018
12	19.600	4.525	1474	45	0.440	34509
13	20.780	4.271	1553	47	0.600	49594
14	22.140	4.012	1137	35	1.320	79862
15	23.240	3.824	1174	36	0.800	49993
16	23.860	3.726	1080	33	2.240	128793
17	24.320	3.657	1355	41	1.520	109602
18	25.860	3.442	1268	39	0.680	45906

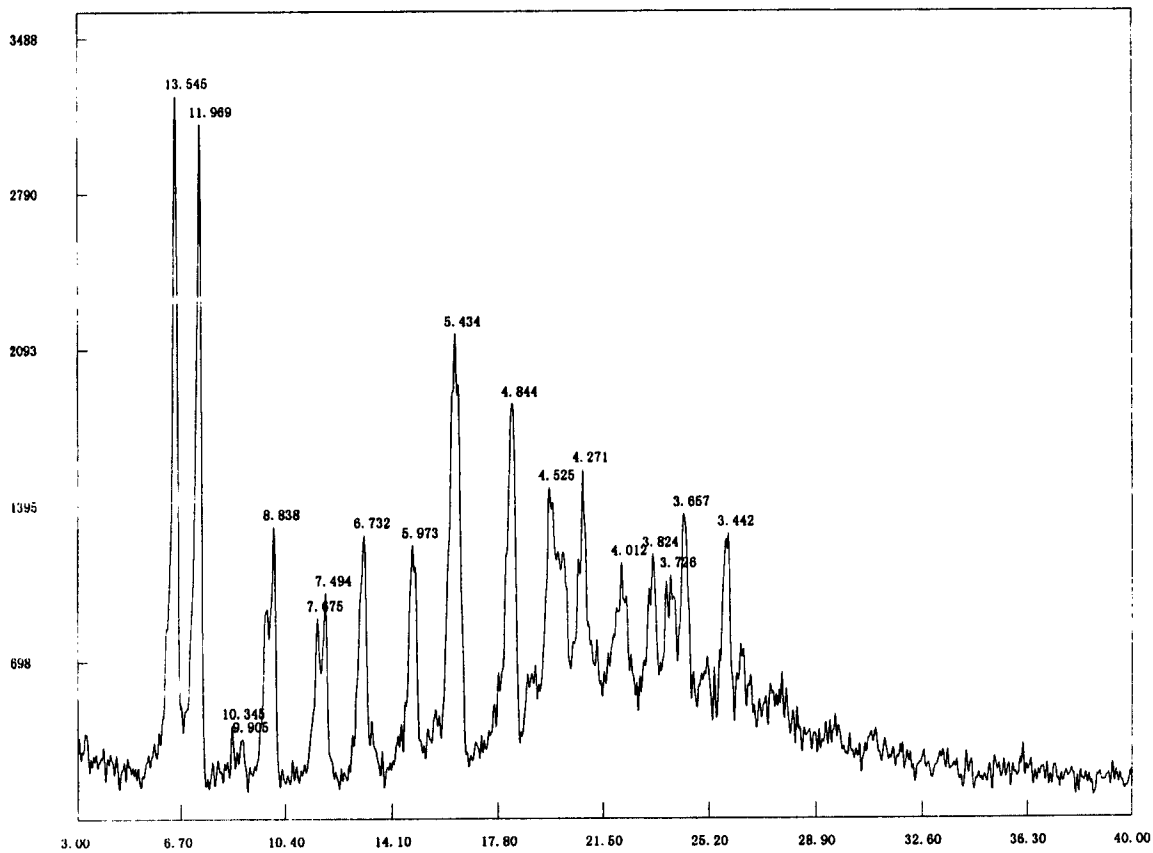


图 5

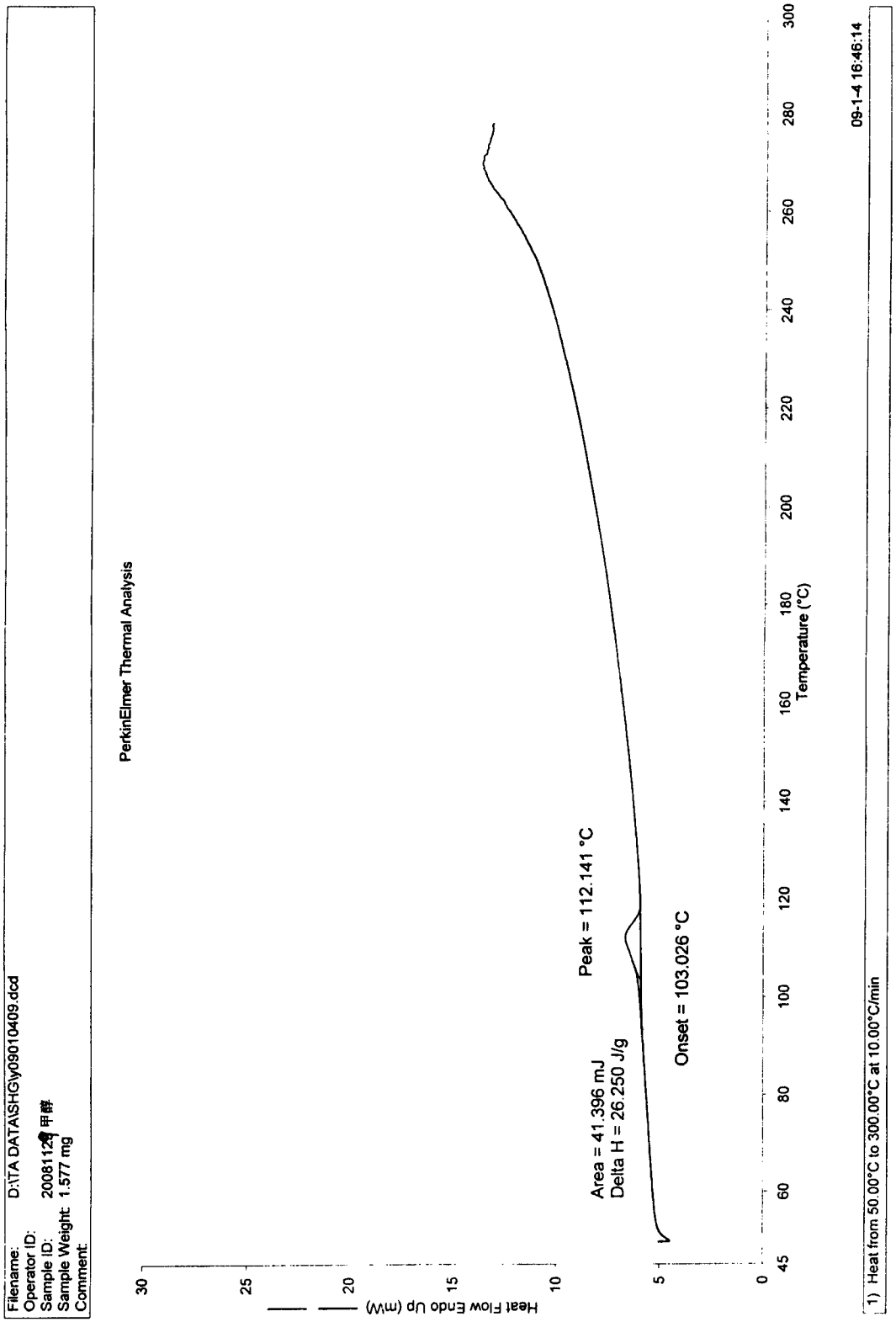

Filename: D:\TA DATA\SHGly09010409.dcd
Operator ID:
Sample ID: 20081124甲醇
Sample Weight: 1.577 mg
Comment:
PerkinElmer Thermal Analysis
Heat Flow Endo Up (mW)
Peak = 112.141 °C
Area = 41.396 mJ
Delta H = 26.250 J/g
Onset = 103.026 °C
Temperature (°C)
09-1-4 16:46:14
1) Heat from 50.00°C to 300.00°C at 10.00°C/min

图 6

X射线衍射测试报告

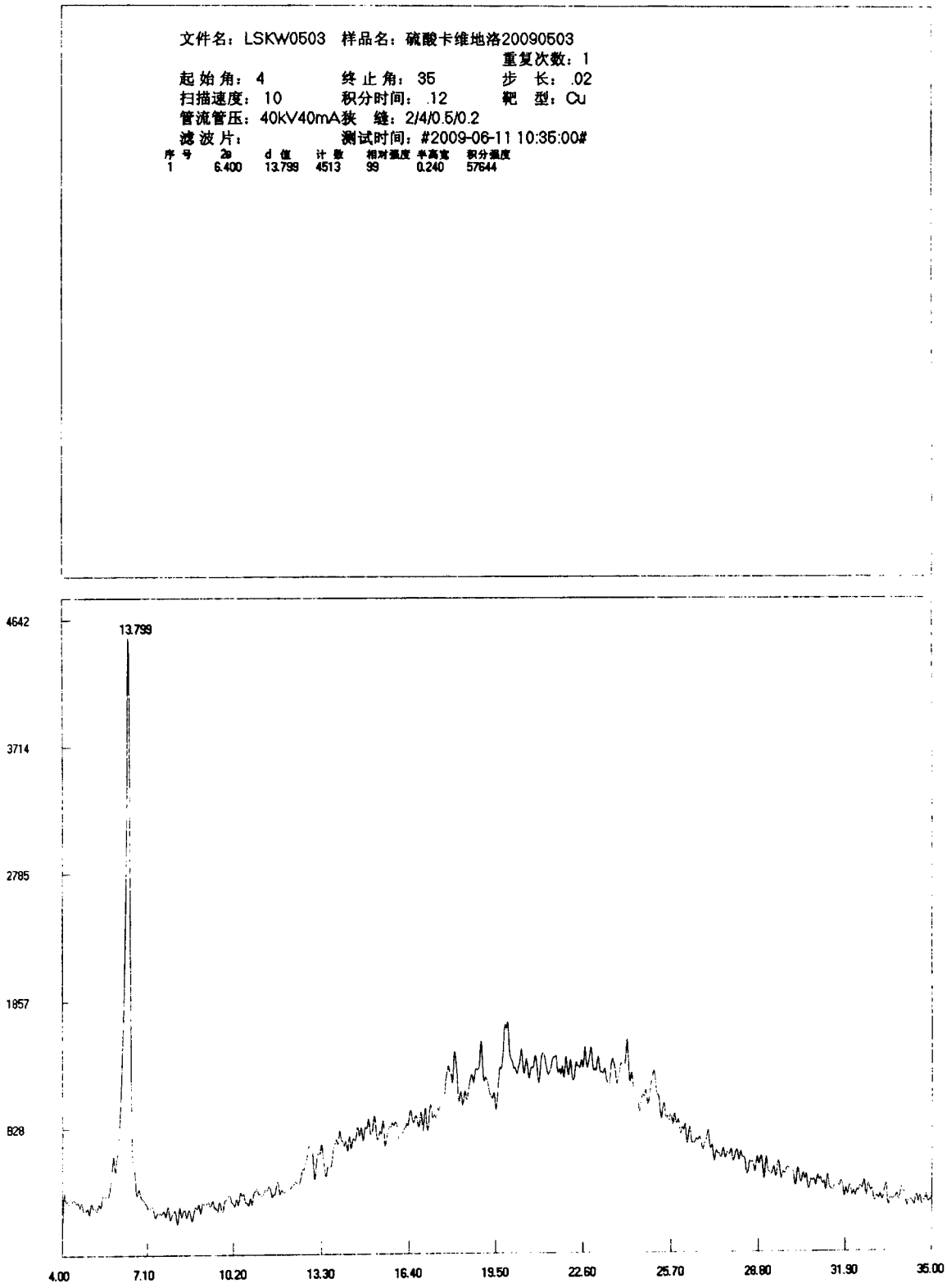


图 7

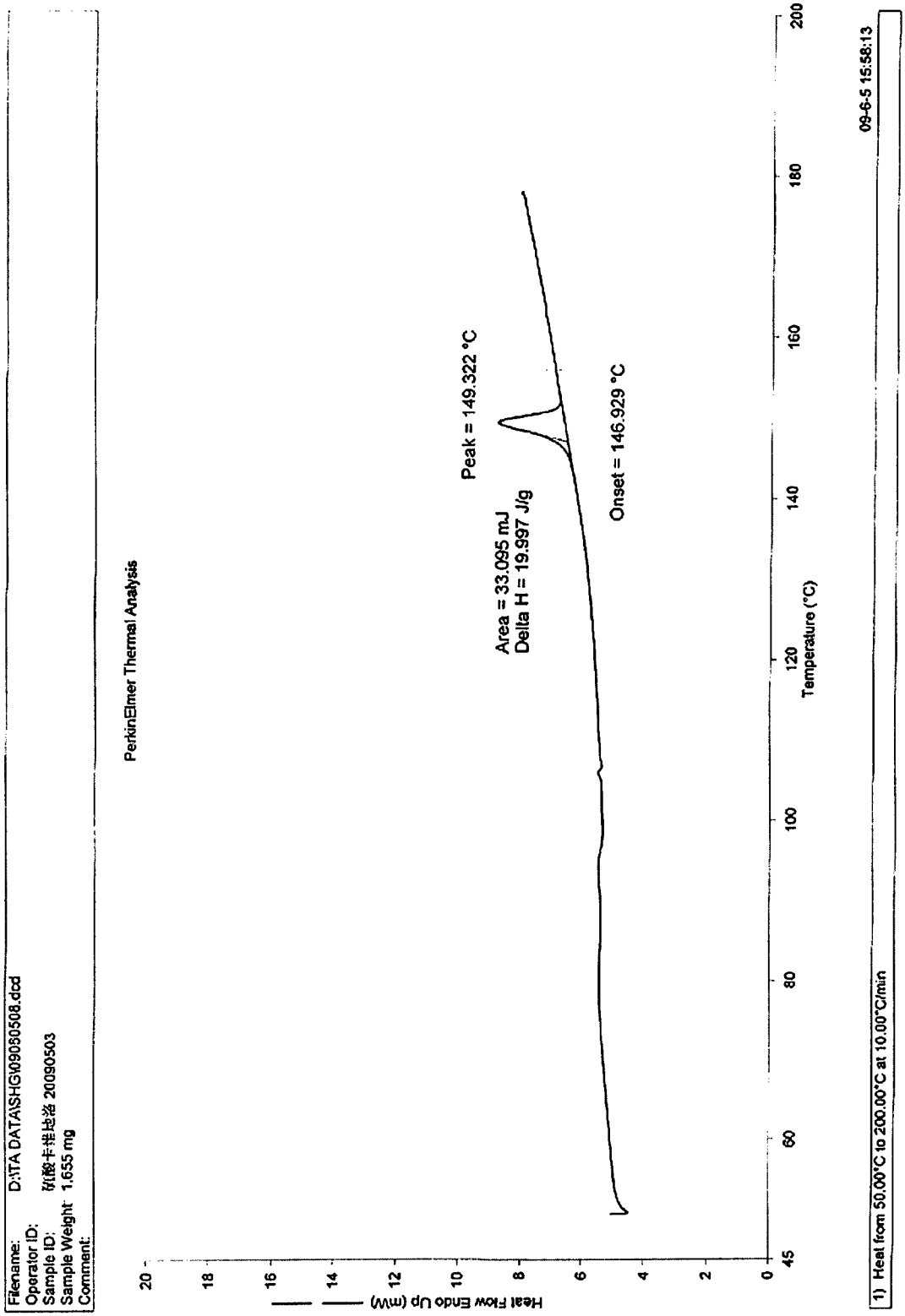

Filename: D:\TA DATA\SHG\09050508.dcd
Operator ID:
Sample ID: 依酸卡维地洛 20090503
Sample Weight: 1.655 mg
Comment:
PerkinElmer Thermal Analysis
Peak = 149.322 °C
Area = 33.095 mJ
Delta H = 19.997 J/g
Onset = 146.929 °C
Heat Flow Endo Up (mW)
Temperature (°C)
1) Heat from 50.00°C to 200.00°C at 10.00°C/min
09-6-5 15:58:13

图 8

X射线衍射测试报告

文件名：LSKW0421 样品名：硫酸卡维地洛20090421

重复次数：1

起 始 角：4 终 止 角：35 步 长：.02

扫描速度：10 积分时间：.12 靶 型：Cu

管流管压：40kV40mA狭 缝：2/4/0.5/0.2

滤 波 片： 测试时间：#2009-06-11 10:23:00#

序号	2θ	d 值	计 数	相对强度	半高宽	积分强度
1	6.320	13.973	883	45	2.080	97697
2	15.800	5.604	1441	74	2.360	180997
3	16.540	5.355	1265	65	5.800	390372
4	20.440	4.341	1935	99	8.160	840284
5	21.820	4.070	1893	97	11.240	1132367

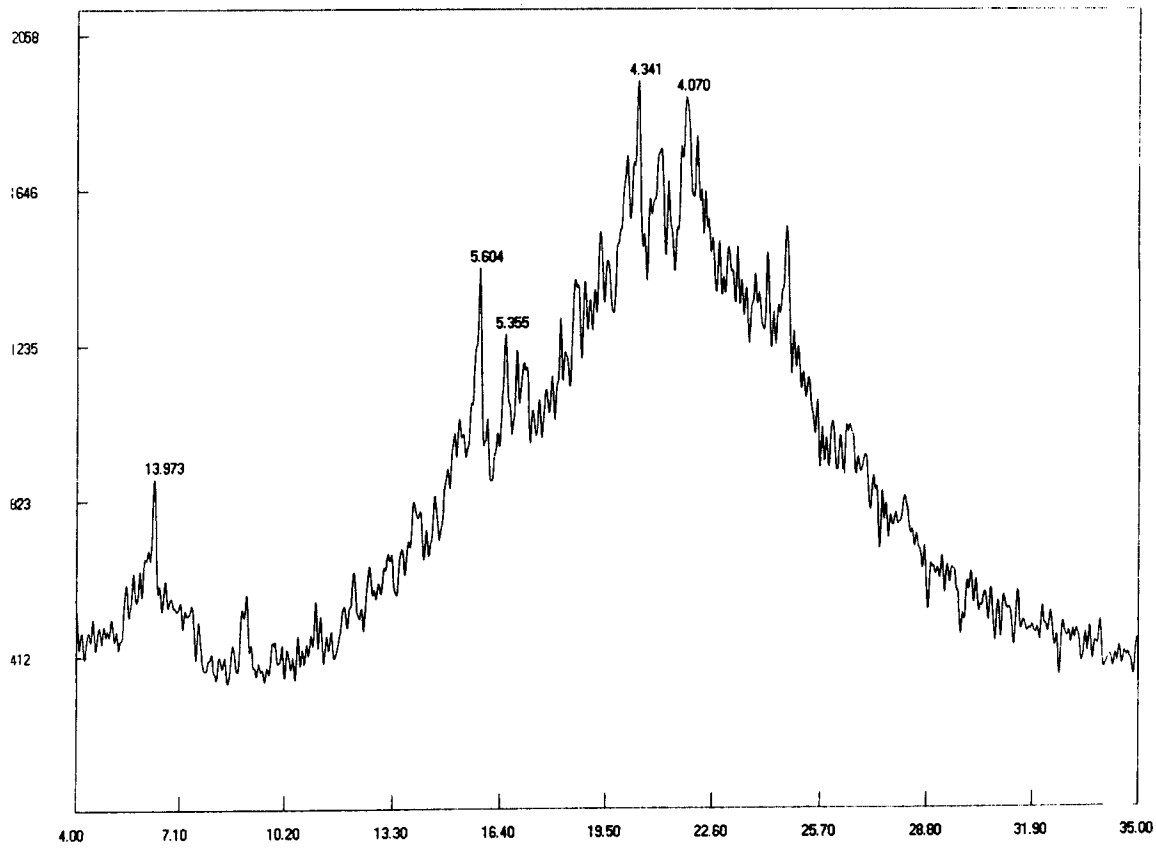


图 9

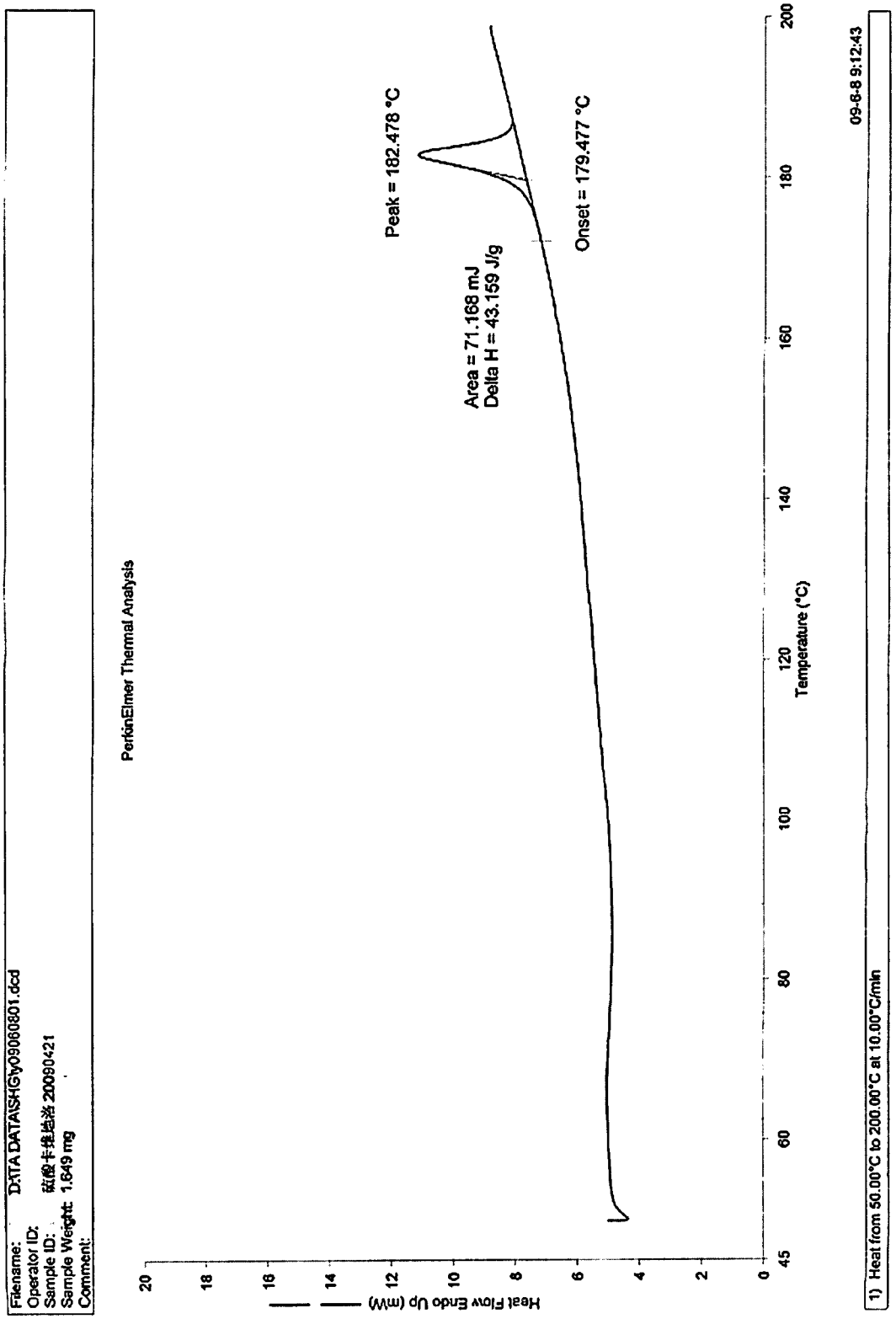

Filename: D:\TA DATA\SH(Gly)09060801.dcd
Operator ID:
Sample ID: 盐酸卡维地洛 20090421
Sample Weight: 1.649 mg
Comment:
PerkinElmer Thermal Analysis
Peak = 182.478 °C
Area = 71.168 mJ
Delta H = 43.159 J/g
Onset = 179.477 °C
Heat Flow Endo Up (mW)
Temperature (°C)
1) Heat from 50.00°C to 200.00°C at 10.00°C/min
09-6-8 9:12:43

图 10

X射线衍射测试报告

文件名：LSKW0422 样品名：硫酸卡维地洛20090422

重复次数：1

起始角：4 终止角：35 步 长：.02

扫描速度：10 积分时间：.12 靶 型：Cu

管流管压：40kV40mA狭 缝：2/4/0.5/0.2

滤波片： 测试时间：#2009-06-11 10:3:00#

序号	2θ	d 值	计 数	相对强度	半高宽	积分强度
1	5.820	15.173	1131	33	0.480	28906
2	6.300	14.018	1003	29	0.440	23494
3	6.600	13.381	739	21	2.240	88067
4	9.480	9.322	584	17	0.360	11186
5	10.600	8.339	786	23	0.400	16738
6	11.160	7.922	665	19	0.400	14186
7	13.260	6.672	1831	53	0.320	31186
8	13.860	6.384	2663	78	0.240	34014
9	14.860	5.957	1060	31	0.520	29330
10	15.200	5.824	1287	37	0.320	21927
11	15.960	5.548	1029	30	0.480	26278
12	17.260	5.133	1181	34	0.400	25150
13	18.000	4.924	3085	90	0.840	137908
14	19.020	4.662	1520	44	0.800	64717
15	19.960	4.445	3403	100	0.440	79700
16	20.440	4.341	1720	50	1.640	150169
17	21.560	4.118	2555	75	0.440	59826
18	22.580	3.935	1885	55	0.360	36111
19	23.600	3.767	1486	43	2.480	195205
20	24.000	3.705	3196	93	0.320	54430
21	25.180	3.534	3230	94	0.400	68754

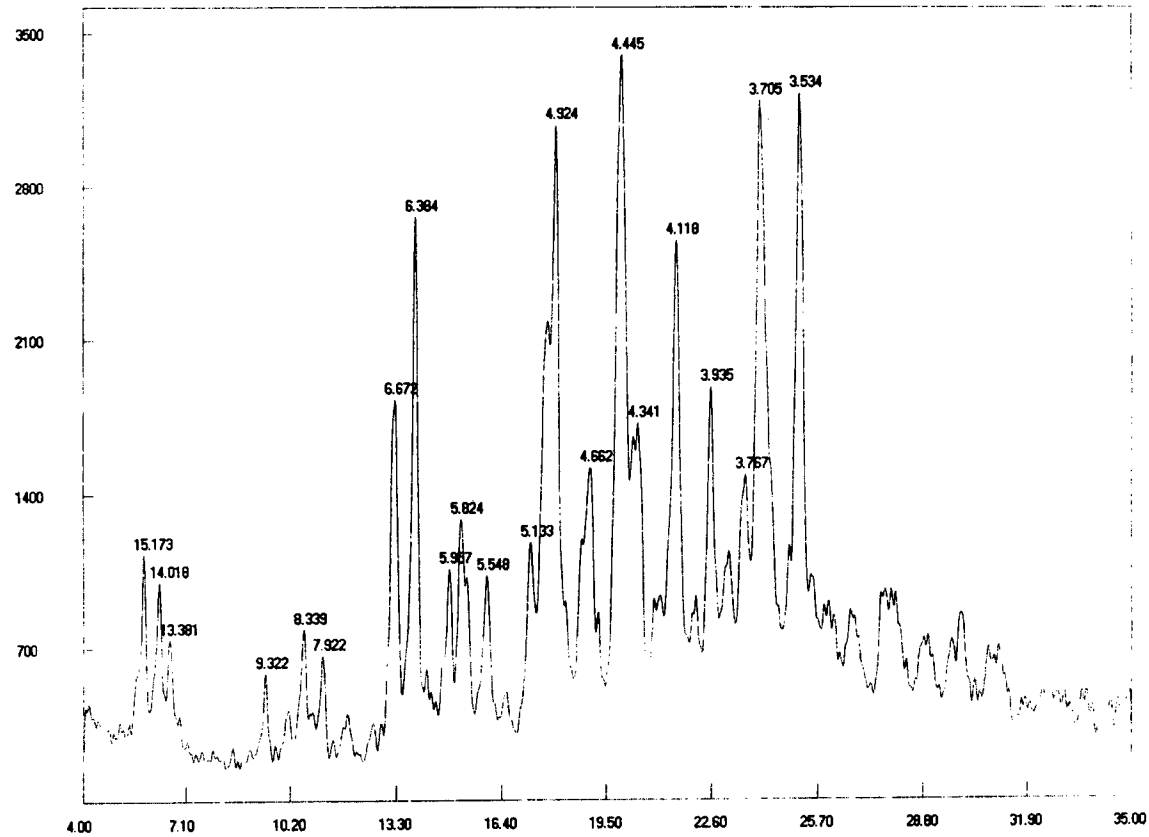


图 11

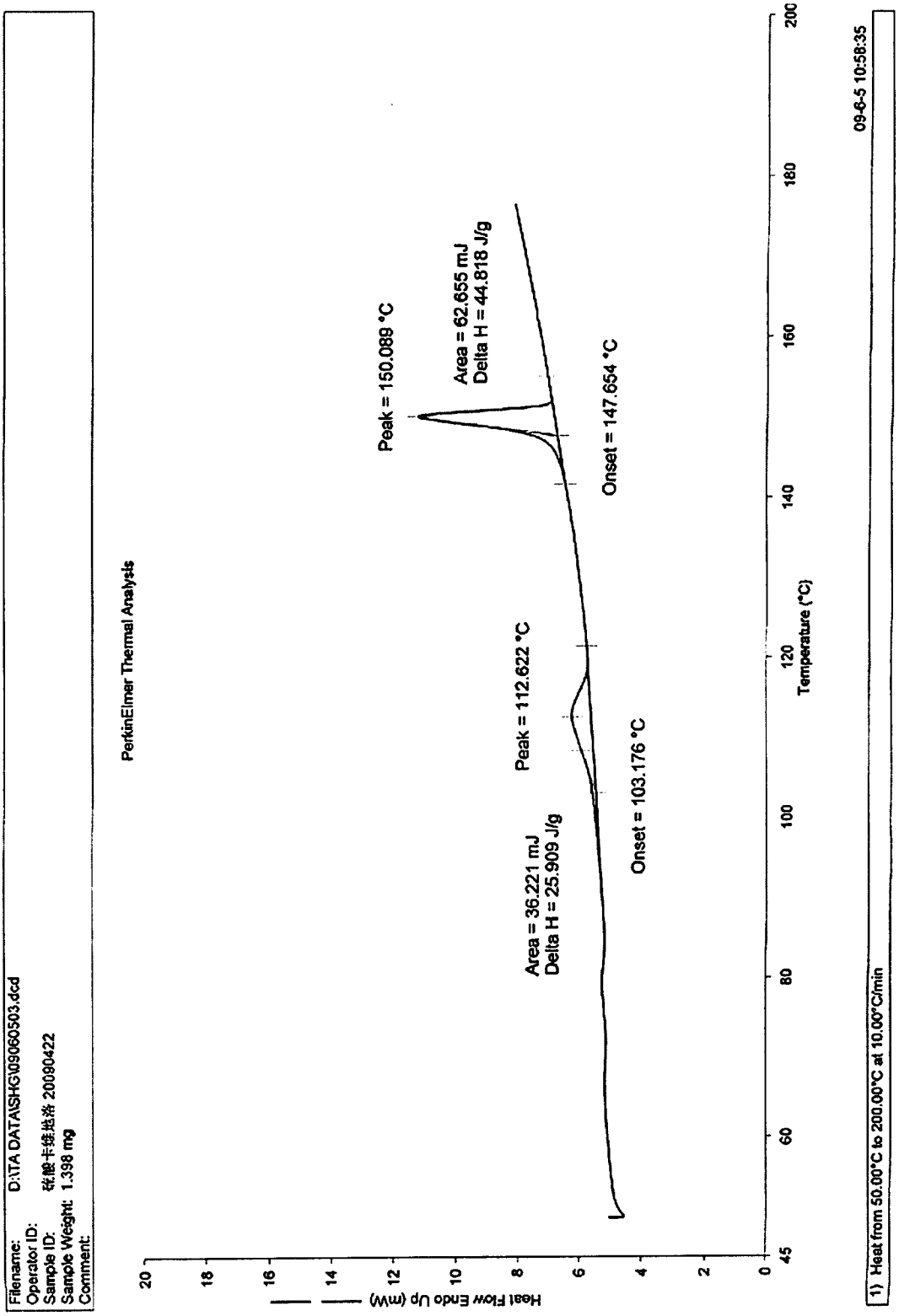

Filename: D:\TA DATA\SHG\090605O3.dcd
Operator ID:
Sample ID: 硅酸卡维地洛 20090422
Sample Weight: 1.398 mg
Comment:
PerkinElmer Thermal Analysis
Peak = 150.089 °C
Area = 62.655 mJ
Delta H = 44.818 J/g
Onset = 147.654 °C
Peak = 112.622 °C
Area = 36.221 mJ
Delta H = 25.909 J/g
Onset = 103.176 °C
Heat Flow Endo Up (mW)
Temperature (°C)
1) Heat from 50.00°C to 200.00°C at 10.00°C/min
09-6-5 10:58:35

图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2011/077150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: 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)

WPI; EPODOC; CNKI; CPRS; CAplus: carvedilol, salt, sulfate, 374779-43-8

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005051325 A2 (SB PHARMCO PUERTO RICO INC. et al.) 09 June 2005 (09.06.2005) Cited in the application, see example 25, claims and figures 120-121	1-19
A	WO 2005051383 A1 (SB PHARMCO PUERTO RICO INC. et al.) 09 June 2005 (09.06.2005) Cited in the application, see example 25, claims and figures 120-121	1-19
A	WO 2005051322 A2 (SB PHARMCO PUERTO RICO INC. et al.) 09 June 2005 (09.06.2005) Cited in the application, see example 25, claims and figures 120-121	1-19

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 Sep. 2011 (30.09.2011)	20 Oct. 2011(20.10.2011)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. (86-10)62019451	Authorized officer SHA, Lei Telephone No. (86-10)62084375

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2011/077150

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:

See extra sheet.

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/CN2011/077150

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2005051325 A2	09.06.2005	US 2005169994 A1	04.08.2005
		EP 1686967 A2	09.08.2006
		JP 2007512350 T	17.05.2007
WO 2005051383 A1	09.06.2005	US 2005277689 A1	15.12.2005
		EP 1686986 A1	09.08.2006
		JP 2007512372 T	17.05.2007
		US 7750036 B2	06.07.2010
WO 2005051322 A2	09.06.2005	US 2005175695 A1	11.08.2005
		US 2005196459 A1	08.09.2005
		EP 1691789 A2	23.08.2006
		US 2006182804 A1	17.08.2006
		JP 2007512375 T	17.05.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2011/077150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/88 (2006.01) i

A61K 31/403 (2006.01) i

A61P 9/04 (2006.01) i

A61P 9/10 (2006.01) i

A61P 9/12 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2011/077150

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI；EPODOC；CNKI；CPRS；CAplus：卡维地洛，硫酸，盐，carvedilol，salt，sulfate，374779-43-8

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 2005051325 A2（SB PHARMCO PUERTO RICO INC.等）09.6 月 2005（09.06.2005） 在申请中引用，参见实施例 25、权利要求和图 120-121	1-19
A	WO 2005051383 A1（SB PHARMCO PUERTO RICO INC.等）09.6 月 2005（09.06.2005） 在申请中引用，参见实施例 25、权利要求和图 120-121	1-19
A	WO 2005051322 A2（SB PHARMCO PUERTO RICO INC.等）09.6 月 2005（09.06.2005） 在申请中引用，参见实施例 25、权利要求和图 120-121	1-19

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
30.9 月 2011（30.09.2011）	**20.10 月 2011 (20.10.2011)**
ISA/CN 的名称和邮寄地址： 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：　(86-10)62019451	受权官员 沙磊 电话号码：(86-10) **62084375**

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2011/077150

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第 1 页第 2 项)

根据条约第 17 条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，

具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏　缺乏发明单一性的意见(续第 1 页第 3 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

第 1 项：权利要求 1-4、17（部分）-18（部分），即硫酸卡维地洛的 A 型结晶、其制备方法、其制药用途、其组合物及其组合物的制药用途；

第 2 项：权利要求 5-8、17（部分）-18（部分），即硫酸卡维地洛的 B 型结晶、其制备方法、其制药用途、其组合物及其组合物的制药用途；

第 3 项：权利要求 9-12、17（部分）-18（部分），即硫酸卡维地洛的 C 型结晶、其制备方法、其制药用途、其组合物及其组合物的制药用途；

第 4 项：权利要求 13-16、17（部分）-18（部分），即硫酸卡维地洛的 D 型结晶、其制备方法、其制药用途、其组合物及其组合物的制药用途；

由于现有技术中已经公开了硫酸卡维地洛（WO 2005051325 A2），因此，上述各项发明之间不具备 PCT 细则 13.2 所规定的相同或相应的特定技术特征，不存在技术关联，不属于一个总的发明构思。因此，本申请不满足发明单一性的要求，不符合 PCT 细则 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附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明： ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/077150

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2005051325 A2	09.06.2005	US 2005169994 A1	04.08.2005
		EP 1686967 A2	09.08.2006
		JP 2007512350 T	17.05.2007
WO 2005051383 A1	09.06.2005	US 2005277689 A1	15.12.2005
		EP 1686986 A1	09.08.2006
		JP 2007512372 T	17.05.2007
		US 7750036 B2	06.07.2010
WO 2005051322 A2	09.06.2005	US 2005175695 A1	11.08.2005
		US 2005196459 A1	08.09.2005
		EP 1691789 A2	23.08.2006
		US 2006182804 A1	17.08.2006
		JP 2007512375 T	17.05.2007

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2011/077150

A. 主题的分类

C07D 209/88（2006.01）i

A61K 31/403（2006.01）i

A61P 9/04（2006.01）i

A61P 9/10（2006.01）i

A61P 9/12（2006.01）i