

(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
2009 年 12 月 23 日 (23.12.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/152684 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2009/000414
- (22) 国际申请日: 2009 年 4 月 17 日 (17.04.2009)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200810053548.7 2008 年 6 月 18 日 (18.06.2008) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 天津天士力集团有限公司 (TIANJIN TASLY GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天津市北辰区普济河东道 2 号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 王国成 (WANG, Guocheng) [CN/CN]; 中国天津市北辰区普济河东道 2 号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。
徐学宇 (XU, Xueyu) [CN/CN]; 中国天津市北辰区普济河东道 2 号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。
- (74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司 (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 100083 (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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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: CRYSTALLINE OF ESZOPICLONE, ITS COMPOSITION, PREPARATION AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 一种右佐匹克隆结晶及其组合物、其制备方法和应用

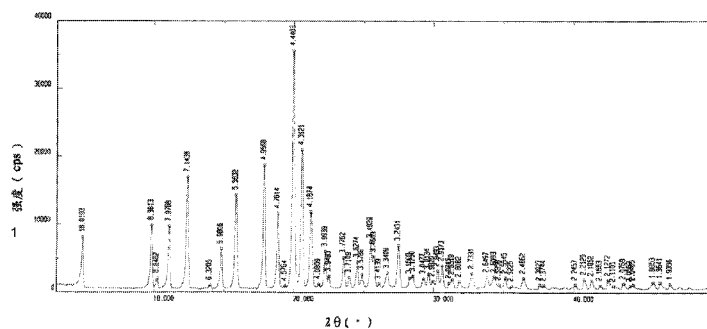


图1 / FIG. 1

1 INTENSITY

(57) Abstract: The invention discloses a crystalline of eszopiclone having an X-ray diffraction spectrum using Cu-Kα radiation, with peaks expressed in degrees 2θ at about 11.08°, 12.38°, 15.86°, 17.88°, 19.98°, 20.58°, a DSC thermogram with peak at about 207.7 °C, and an infrared absorption spectrum with peaks at about 3078 cm⁻¹, 2942~2838 cm⁻¹, 2790 cm⁻¹, 1716 cm⁻¹, 1463 cm⁻¹, 1372 cm⁻¹ and 757cm⁻¹. The invention also discloses a process for preparing the crystalline of eszopiclone, its pharmaceutical composition and its use in preparation of a medicament for treating sleep disorder.

[见续页]

WO 2009/152684 A1



(57) 摘要:

本发明涉及一种右佐匹克隆的结晶，其使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射光谱约在 11.08° 、 12.38° 、 15.86° 、 17.88° 、 19.98° 、 20.58° 有峰；其差示扫描热分析图谱的峰值约为： 207.7°C ；红外吸收图谱约在 3078cm^{-1} 、 $2942\sim 2838\text{cm}^{-1}$ 、 2790cm^{-1} 、 1716cm^{-1} 、 1463cm^{-1} 、 1372cm^{-1} 、 757cm^{-1} 有峰。本发明还涉及具有该晶型的右佐匹克隆结晶的制备方法、药物组合物以及在制备治疗睡眠紊乱的药物中的应用。

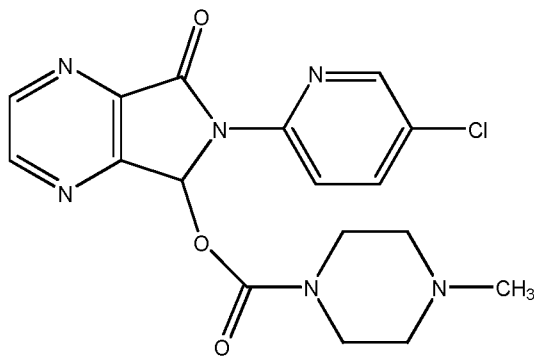
一种右佐匹克隆结晶及其组合物、其制备方法和应用

技术领域

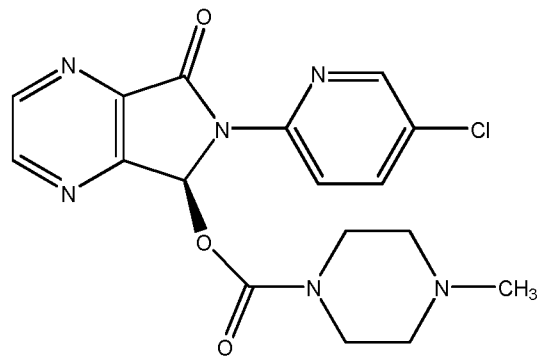
本发明涉及医药领域，具体涉及一种右佐匹克隆的结晶及其组合物，其制备方法和医药用途。

5 背景技术

佐匹克隆由法国罗纳普朗克-乐安公司于 80 年代中期研制，以商品名忆梦返 (IMOVANE) 等在欧洲等 80 多个国家上市，用于治疗睡眠紊乱。1999 年的销售额约为 1 亿 6 千万美元。该药在国内也有接近 10 年的应用。目前有上海华氏制药有限公司、齐鲁制药厂、广东顺峰药业等开发生产。佐匹克隆的结构式如下：



佐匹克隆消旋体



右佐匹克隆

右佐匹克隆是佐匹克隆的右旋手性单体，即(+)-(S)-(4-甲基哌嗪-1-羧酸)(6-(5-氯吡啶-2-基)-7-巯基-6,7-二氢-5-氢-吡咯并[3,4-b]吡嗪-5-酯)。由美国 Sepracor 公司从 1998 年起开始研制，并于 2004 年 10 月获得 FDA 批准上市。右佐匹克隆与佐匹克隆消旋体相比，具有以下显著优点：佐匹克隆存在严重的副作用，包括：由于唾液分泌药物引起的口苦、口干、倦睡、早晨疲劳、头痛、眩晕、神经运动功能损伤等，而右佐匹克隆的副作用较佐匹克隆消旋体小；药效学研究表明，佐匹克隆的短效催眠作用主要由右旋异构体引起，因此其药效比消旋体要好；急毒比较研究显示，右佐匹克隆的毒性显著低于佐匹克隆消旋体的毒性；与佐匹克隆消旋体相比，服用右佐匹克隆可在产生抗焦虑作用的同时不影响运动协调能力；佐匹克隆对于苯二氮䓬受体具有立体选择性，而右佐匹克隆对苯二氮䓬受体的亲和力为左旋对映体的 50 倍。

众所周知，化合物包括药物常常有一种以上的结晶形态，称作多晶型现象。通常同一药物的不同晶型会表现出不同的物理性质和化学稳定性，所以使用确定结晶形态的药物活性成分用于制剂生产，对于保证药物的疗效、降低毒副作用发生率有着重要作用。目前为止，所公开的右佐匹克隆的制备方法及其组合物的应用均未涉及确定的结晶形态描述。

发明内容

本发明的目的是提供一种具有稳定结晶形态的右佐匹克隆。

本发明的另一目的是提供前述结晶形态右佐匹克隆的制备方法。

本发明再一目的是提供含有前述结晶形态右佐匹克隆的组合物。

5 本发明又一目的是提供前述结晶形态右佐匹克隆的医药用途。

本发明的右佐匹克隆结晶形态，其粉末 X-射线衍射图谱、差示扫描热分析（DSC）图谱和红外吸收（IR）图谱分别清楚地示于附图。其相关数据如下。

差示扫描热分析图谱的峰值为：207.7℃。

10 粉末 X-射线衍射图谱特征峰的 2θ (θ 为掠射角) 值 (平均值) 为：约 11.08°、约 12.38°、约 15.86°、约 17.88°、约 19.98°、约 20.58°。

红外吸收图谱的特征峰为：约在 3078 cm^{-1} 、2942~2838 cm^{-1} 、2790 cm^{-1} 、1716 cm^{-1} 、1463 cm^{-1} 、1372 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 有峰。优选在约 3078 cm^{-1} 、约 2942~2838 cm^{-1} 、约 2790 cm^{-1} 、约 1716 cm^{-1} 、约 1577~1545 cm^{-1} 、约 1463 cm^{-1} 、约 1372 cm^{-1} 、约 1007 cm^{-1} 、约 849 cm^{-1} 、约 757 cm^{-1} 有峰。

15 以公认的粉末 X-射线衍射、差示热扫描法和红外吸收光谱对本发明中的右佐匹克隆结晶进行了表征。

由结晶化合物得到的粉末 X-射线衍射图谱对于给定的结晶形态往往是特征的，其使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示。

20 DSC 测定当结晶由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的热转变温度。在连续的分析中，热转变温度和熔点的差异典型地是在约 2℃之内，通常在约 1℃之内。当一个化合物具有一给定值的 DSC 峰或熔点时，是指 DSC 峰或熔点的差异在 2℃之内。这是一种辨别不同右佐匹克隆结晶形态的替代方法。不同的结晶形态可（至少是部分地）根据其不同的转变温度特性而加以初步识别。

IR 测定由与分子中对应于光振动的基团相关的特定化学键引起的红外光吸收。

DSC 和 IR 可提供能用来描述右佐匹克隆结晶的理化性质的信息。

25 制备本发明右佐匹克隆结晶所需的原料右佐匹克隆通过以下方法制得：

将佐匹克隆消旋体、D-(+)-苹果酸加入甲醇和丙酮的混合液中，20~30℃下搅拌溶解，然后降温到 0~10℃，保温约 6~48 小时，继续搅拌，过滤，用甲醇洗涤，干燥得 D-(+)-苹果酸-S-佐匹克隆。将得到的 D-(+)-苹果酸-S-佐匹克隆溶解在水中，调 pH 值为 6~9，乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩，过滤，滤饼洗涤、干燥，得到原料右佐匹克隆。

30 由于化合物晶体的生成不可预期，与其制备条件关系非常密切。在右佐匹克隆精制过程

中，乙酸乙酯作为结晶溶剂不仅毒性低、操作简便、成本低，而且收率高。申请人充分考察了以乙酸乙酯为溶剂进行结晶的不同条件。

本发明的右佐匹克隆结晶按照下述制备方法制得：

- (1) 将右佐匹克隆溶解在 60℃至回流温度的乙酸乙酯中，对于每克右佐匹克隆，乙酸乙酯用量为 10~80mL，优选为对于每克右佐匹克隆，乙酸乙酯用量为 25~50mL；
- (2) 自然冷却至 30~50℃，优选 35~45℃；保温 10 分钟~12 小时，优选 1~6 小时；
- (3) 继续降温至 10~-10℃，优选为 5~-5℃；保温 10 分钟~12 小时，优选 1~6 小时；以及
- (4) 分离出结晶。

制备过程中无需或可以使用搅拌装置，优选使用搅拌装置。

本发明还包括一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的本发明的右佐匹克隆结晶以及药学上可接受的载体，也可以加入其他药物一起配伍制成复合制剂。

所述的药物组合物，是单位剂量的药物制剂形式，所述单位剂量的药物制剂形式是指制剂的单位，如片剂的每片、胶囊的每粒、口服液的每瓶、颗粒剂的每袋等。

本发明的右佐匹克隆结晶在制剂中所占重量百分比可以是 0.1~99.9%，其余为药学上可接受的载体；本发明的右佐匹克隆结晶在制剂中所占重量百分比优选为 0.1~20%，最优选为 1~10%。

通常可使用标准的制药技术，即可将本发明的右佐匹克隆结晶和药学上可接受的载体制得本发明的药物组合物，这些方法包括混合、制粒和压制。本领域技术人员熟知，药学上可接受的载体的形式和特性取决于与其混合的活性成分的量、给药途径和其他已知因素。本文中，所用的药学上可接受的载体是可与组合物联用给药的各种有机或无机载体，例如：用于固体制剂的赋形剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂和包衣剂；也可使用药学上可接受的添加剂如着色剂和甜味剂。所述药学上可接受的载体选自：糖类，例如麦芽糖、葡萄糖、果糖、右旋糖苷、蔗糖、乳糖、环糊精（如 β -环糊精）、淀粉、纤维素及其衍生物；糖醇，例如甘露醇、山梨醇和木糖醇；无机酸类，例如盐酸、硫酸和磷酸；无机盐类，例如氯化钠、氯化钾、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、碳酸钙、碳酸氢钙、一价碱金属的碳酸盐、磷酸盐或其水溶液；氨基酸类，例如甘氨酸、蛋氨酸和盐酸半胱氨酸；有机盐类，例如 EDTA 二钠、EDTA 钙钠、乳酸钠、硬脂酸盐（如硬脂酸钙和硬脂酸镁）和藻酸盐；以及其他常用的药学上可接受的载体巯基乙酸、醋酸、维生素 C、硅衍生物、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、吐温 80、琼脂、表面活性剂、聚乙二醇、磷脂类材料、高岭土和滑石粉等。

本发明的右佐匹克隆结晶，其药物制剂形式可以是任何药学上可接受的剂型，这些剂型

包括：片剂、糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、胶囊剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服液、
1 5 口服剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、膏剂、丹剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、注射剂、栓剂、
软膏剂、硬膏剂、霜剂、喷雾剂、滴剂和贴剂。本发明的制剂，优选的是口服剂型，例如胶
囊剂、片剂、口服液、颗粒剂、丸剂、散剂和丹剂等；以及注射剂，例如粉针剂、注射液和
5 静脉滴注剂等。本发明的制剂，最优选为片剂。

本发明的右佐匹克隆稳定结晶，其口服给药的制剂可含有常用的赋形剂、粘合剂、填充
剂、稀释剂、压片剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂和湿润剂，必要时可对片剂进行包
衣。

10 优选的示例赋形剂包括：乳糖、D-甘露醇、D-山梨醇、淀粉（例如 α -淀粉、支链淀粉、
糊精）、纤维素及其衍生物（例如结晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠）、
阿拉伯胶、轻质无水硅酸、合成硅酸铝、硅酸铝镁等。

优选的示例润滑剂包括：硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉和硅胶等。

15 优选的示例粘合剂包括：淀粉（例如 α -淀粉、糊精、支链淀粉）、蔗糖、海藻糖、明胶、
阿拉伯胶、纤维素及其衍生物（甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、
羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素）、D-甘露醇和吡咯烷酮等。

优选的示例崩解剂包括：乳糖、淀粉、羧甲基淀粉钠、纤维素及其衍生物（羧甲基纤维
素、羧甲基纤维素钙、低取代的羟丙基纤维素）、轻质无水硅酸等。

优选的示例包衣剂包括：羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维
素和聚乙烯醇等。

20 优选的示例着色剂包括：水溶性食用枸橼黄染料（食用染料例如食用红 No. 2 和 No. 3，
食用黄 No. 4 和 No. 5，食用蓝 No. 1 和 No. 2）；水不溶性色沉染料（例如上述水溶性食用枸
橼黄染料的铝盐）；天然染料（例如 β -胡萝卜素、叶绿素、铁丹）等。

优选的示例甜味剂包括：糖精钠、甘草次酸二钾、阿斯帕坦和甜菊等。

25 本发明的药物组合物可以经任何适于给药的途径方便地施用，例如可经口服、局部、非
肠道或吸入，优选经口服施用。

本发明的药物组合物在治疗睡眠紊乱时的剂量为 1~15mg/剂量单位，优选为 3~12mg/剂
量单位。

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，可每日用药一次，每次
1~10 剂，如：睡前服用 1~10 袋、或 1~10 粒、或 1~10 片。

30 附图说明

图 1 是本发明右佐匹克隆结晶的 X-射线衍射图谱。

图 2 是本发明右佐匹克隆结晶的差示扫描热分析图谱。

图 3 是本发明右佐匹克隆结晶的红外吸收图谱。

图 4 是本发明右佐匹克隆结晶高温（60℃）放置 10 天的 X-射线衍射图谱。

5 图 5 是本发明右佐匹克隆结晶高湿（25℃、相对湿度 92.5%）放置 10 天的 X-射线衍射图谱。

图 6 是本发明右佐匹克隆结晶强光（4500±500Lx）照射 10 天的 X-射线衍射图谱。

图 7 是本发明右佐匹克隆结晶在温度 40±2℃、相对湿度 75±5%环境中放置 6 个月的 X-射线衍射图谱。

图 8 是本发明右佐匹克隆结晶在室温条件下放置 36 个月的 X-射线衍射图谱。

10 本发明还提供了右佐匹克隆结晶在制备治疗睡眠紊乱的药物中的应用。下面是其药效学研究结果。

试验例 1 本发明的右佐匹克隆结晶的药效学研究结果

右佐匹克隆的化学结构与苯二氮革类药物不同，目前认为其作用于 GABAA 受体/Cl 通道复合体中苯二氮革受体的不同结合位点。

15 试验药物右佐匹克隆结晶依照本发明实施例 1 制得。

1. 右佐匹克隆结晶药效学体外试验

右佐匹克隆与苯二氮革受体结合 IC_{50} 值（ IC_{50} 值是半数抑制浓度，该值与受体结合能力成反比）为 $21 \pm 3 (nmol/L)$ ，说明右佐匹克隆与受体的亲和力很强。尽管佐匹克隆的化学结构与苯二氮革类药物不同，但二者的作用机制类似，均与苯二氮革受体结合，只是结合位点不同。

20

2. 右佐匹克隆结晶药效学体内试验

动物选用雄性 Long-Evans 大鼠（体重 250~275g）分为三组，12 小时光照与黑暗循环饲养。饲养一周后进行实验。

2.1 自主活动试验

25 通过在开放环境下观察大鼠的水平活动来测定总的自主活动。动物分别置于 8 个黑色不透光室中，由按等距离放置在墙上的红外光感仪监测自主活动，每隔 10 分钟记录一次，记录 120 分钟。

以 10 mg/Kg 的剂量给予右佐匹克隆结晶，服药后 30~60 分钟对于活动能力的抑制作用达到峰值，并且在 2 个小时后作用消失。

30 2.2 迷宫试验

给予 10mg/Kg 右佐匹克隆结晶对进入总数、开放臂及闭合臂进入数均有显著性作用；5mg/Kg 及 10mg/Kg 右佐匹克隆结晶均可显著增加大鼠在开放臂中的停留时间。

以上试验结果显示，右佐匹克隆结晶可以有效地治疗睡眠紊乱，在产生抗焦虑作用的同时对运动协调能力的影响很小。

5 试验例 2 右佐匹克隆结晶的性质和稳定性研究

本品为白色或类白色结晶或结晶性粉末。

1. 溶解性

根据中国药典 2000 年版凡例中的方法，做常用溶剂的溶解度试验。

试验药物右佐匹克隆结晶，依照本发明实施例 1 制得。

- 10 试验法：准确称取本品细粉适量，加入一定量的溶剂（准确度 $\pm 2\%$ ），在 $25\pm 2^\circ\text{C}$ 下，每隔 5 分钟强力振摇 30 秒钟，观察 30 分钟内的溶解情况。试验结果列于表 1。

表 1 本发明的右佐匹克隆结晶的溶解度

溶剂名称	样品称量 (mg)	所需溶剂 (ml)	溶解 1g 样品 所需溶剂(ml)	溶解度
氯仿	100	0.6	6	易溶
0.1mol/L 的盐酸	10	0.7	70	溶解
丙酮	10	2.0	200	微溶
甲醇	10	5.0	500	微溶
乙酸乙酯	10	6.0	600	微溶
乙醇	10	15.0	1500	极微溶解
无水乙醚	10	90.0	9000	极微溶解
水	10	200	20000	几乎不溶解

结论：

- 15 右佐匹克隆结晶在氯仿中易溶，在 0.1mol/L 盐酸中溶解，在丙酮、乙酸乙酯或甲醇中微溶，在乙醇和乙醚中极微溶解，在水中几乎不溶解。

2. 稳定性

试验药物右佐匹克隆结晶，依照本发明实施例 1 制得。

2.1 高温（60℃）试验

- 20 将右佐匹克隆结晶批量放置在敞口无色透明的称量瓶中，在 60℃ 的恒温箱中放置 10 天，

分别于第 5 天和第 10 天取样，按稳定性重点考察项目进行测定，试验结果见表 3。

试验结果表明：本品在高温 60℃放置 10 天，其性状、熔点、有关物质包括左佐匹克隆含量的测定结果，与 0 天的结果比较基本一致，样品稳定。本发明的右佐匹克隆结晶在高温条件下放置 10 天的 X-射线衍射图谱见图 4。

5 2.2 高湿（25℃，相对湿度 92.5%）试验

将右佐匹克隆结晶批量放置在敞口无色透明的称量瓶中，在相对湿度 92.5%（KNO₃ 饱和溶液）的密闭容器中放置 10 天，分别于第 5 天和第 10 天取样，按稳定性重点考察项目进行测定，同时准确称量试验前后供试品的重量。试验结果见表 2 和表 3。

试验结果表明：本品在高湿条件下放置 10 天，样品略有增重，试验结果见表 2。与 0 天结果比较基本一致。本发明的右佐匹克隆结晶在高湿条件下放置 10 天的 X-射线衍射图谱见图 5。

表 2 右佐匹克隆结晶高湿试验增重情况

时间	0 天	5 天	10 天
重量	1.0001g	1.0007g	1.0008g
增重	—	0.07%	0.08%

2.3 强光照射试验

将右佐匹克隆结晶样品置于敞口无色透明的称量瓶中，在 4500±500Lx 灯光下直接照射 10 天，分别于第 5 天和第 10 天取样，按稳定性重点考察项目进行测定，试验结果见表 3。

试验结果表明：本品经光照（4500±500Lx）10 天，其性状、熔点、有关物质包括左佐匹克隆含量的测定结果，与 0 天结果比较基本一致，样品稳定。本发明的右佐匹克隆结晶在强光照射条件下放置 10 天的 X-射线衍射图谱见图 6。

表 3 右佐匹克隆结晶影响因素试验结果

考察条件	时间（天）	外观色泽	熔点（℃）	有关物质（%）		含量（%）
				左佐匹克隆	其他杂质	
高温 60℃	0	类白色结晶性粉末	205.5~207.0	0.06	0.09	100.06
	5	类白色结晶性粉末	206.0~207.0	0.08	0.11	100.01
	10	类白色结晶性粉末	206.0~207.0	0.07	0.12	100.12
高湿 92.5%	0	类白色结晶性粉末	205.5~207.0	0.06	0.09	100.06
	5	类白色结晶性粉末	206.0~207.0	0.08	0.11	99.86
	10	类白色结晶性粉末	206.0~207.0	0.07	0.11	99.91
强光照射	0	类白色结晶性粉末	205.5~207.0	0.06	0.09	100.06
	5	类白色结晶性粉末	205.5~207.0	0.08	0.10	99.77
	10	类白色结晶性粉末	205.5~206.5	0.07	0.11	100.02

2.4 加速试验

将右佐匹克隆结晶样品模拟上市药品包装，在温度 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\pm 5\%$ 的恒温箱中放置 6 个月，分别于 1、2、3 和 6 个月取样，按稳定性重点考察项目进行测定，试验结果见表 4。

- 5 试验结果表明：本品经加速试验 6 个月，其性状、熔点、有关物质包括左佐匹克隆含量的测定结果，与 0 天结果比较基本一致，样品稳定。本发明的右佐匹克隆结晶在温度 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\pm 5\%$ 环境中放置 6 个月的 X-射线衍射图谱见图 7。

表 4 右佐匹克隆结晶加速试验结果

时间 (月)	外观 色泽	熔点 ($^{\circ}\text{C}$)	有关物质 (%)		含量 (%)
			左佐匹克隆	其他杂质	
0	类白色结晶性粉末	205.5~207.0	0.06	0.09	100.06
1	类白色结晶性粉末	206.0~207.5	0.07	0.10	100.13
2	类白色结晶性粉末	206.0~207.0	0.07	0.12	100.02
3	类白色结晶性粉末	206.0~207.0	0.05	0.12	99.91
6	类白色结晶性粉末	205.5~207.0	0.06	0.09	99.73

2.5 长期留样试验

- 10 将右佐匹克隆结晶样品模拟上市药品包装在室温条件下放置，分别于 3、6、9、12、18、24 和 36 个月取样，按稳定性重点考察项目进行测定，与 0 天的数据比较，试验结果分别见表 5。

- 15 试验结果表明：本品经长期留样考察，其性状、熔点、有关物质包括左佐匹克隆含量的测定结果，与 0 天结果比较基本一致，样品稳定。本发明的右佐匹克隆结晶在室温条件下放置 36 个月的 X-射线衍射图谱见图 8。

表 5 右佐匹克隆结晶长期留样试验结果

时间 (月)	外观 色泽	熔点 ($^{\circ}\text{C}$)	有关物质 (%)		含量 (%)
			左佐匹克隆	其他杂质	
0	类白色结晶性粉末	205.5~207.0	0.06	0.09	100.06
3	类白色结晶性粉末	205.0~206.5	0.06	0.11	100.3
6	类白色结晶性粉末	206.5~207.5	0.06	0.14	100.21
9	类白色结晶性粉末	206.0~207.5	0.04	0.14	100.16
12	类白色结晶性粉末	205.5~207.0	0.06	0.14	100.08
18	类白色结晶性粉末	206.0~207.5	0.07	0.17	100.12
24	类白色结晶性粉末	205.5~206.5	0.07	0.18	99.80
36	类白色结晶性粉末	206.0~207.0	0.07	0.20	100.06

结论:

综合上述试验结果,右佐匹克隆结晶置于敞口无色透明的称量瓶中,分别置于高温 60℃、相对湿度 92.5%和照度为 4500±500 Lx 强光下照射 10 天;同时本品模拟市售包装置于 40±2℃、相对湿度 75±5%条件下,进行加速试验 6 个月后,其性状、熔点、有关物质包括左佐匹克隆含量的测定结果,与 0 天结果比较均无明显变化。影响因素结果说明本品应在密封、干燥处保存。

本品模拟市售包装在室温条件下长期试验 36 个月,右佐匹克隆结晶的性状、熔点、有关物质包括左佐匹克隆含量测定结果,与 0 天结果比较均无明显变化。

在所述各种试验条件下,没有发现晶型的转变,表明本发明的右佐匹克隆结晶形态稳定。

10 试验例 3 右佐匹克隆结晶单次给药健康人体药代动力学研究

1. 试验目的

评价在正常健康人体多剂量单次给药的药代动力学,以及药物在体内的分布、代谢和排泄的规律,由于该药为口服制剂,同时评价进食对药物吸收、分布、代谢和排泄过程的影响。

2. 研究方法

15 药代动力学评价:根据 I 期临床耐受性试验的结果以及 II 期临床试验预计采用的治疗剂量,耐受性试验中所有受试者均能耐受的高剂量为 11.25mg/kg 体重,设定低、中和高剂量分别为 3、6 和 12mg/kg 体重。采用三向交叉拉丁方设计,全部受试者随机分为 3 个试验组,每组受试者每次试验时分别接受不同剂量的试验药,3 次试验后,每位受试者均按拉丁方设计的顺序接受过高、中和低三个剂量,两次试验间隔为 2 周。

20 其次评价进食对药物体内代谢过程的影响,8 例受试者随机分为 2 个试验组,每组受试者分别在两次试验中空腹或标准饮食餐后 5 分钟服药,2 次试验时接受同一剂量(6mg)的试验药,两次试验间隔为 2 周。

受试者单次口服研究药物后,分别在服药前即刻及服药后第 15、30、45、60 分钟及第 1.5、2、3、4、6、8、12、16 和 24 小时各取静脉肝素抗凝血 6mL,测定右佐匹克隆的浓度。采用 HPLC 方法测定各受试者不同时间点的血浆药物浓度并绘制药时曲线,计算各受试者的主要药代动力学参数 AUC、C_{max}、T_{max}、AUC_{0-∞}、AUC_{0-t} 和 t_{1/2} 等。

3. 受试者选择

数量:(计划的和分析的)每组 10 人

入选及排除标准:19~45 岁,体重指数 19~29kg/m²。在筛查时根据受试者病史、体格检查、心电图及实验室检查提示受试者身体健康,试验前签署书面知情同意书。

4. 受试药物的规格、用法用量:

右佐匹克隆结晶，依照本发明实施例 1 和实施例 9 制成包衣片剂，3mg/片，单次口服。

5. 治疗时间

单次口服药物后共观察 24 小时。

6. 评价标准

- 5 药代动力学指标：给药前即刻及给药后不同时间点测定血浆药物浓度，绘制药时曲线并计算主要药代动力学参数，包括 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-1} 和 $t_{1/2}$ 。

安全性指标：在筛查及给药后 24 小时测量生命体征、体格检查、心电图、实验室检查，在试验期间记录不良事件。

7. 统计方法

- 10 药代动力学：采用 3P97 统计分析软件计算主要药代动力学参数。

安全性：对有意义的临床安全性指标按类型和发生频率列表。

8. 结果和结论

受试者严格遵守研究方案，未发生任何方案偏离或违背，无合并用药。一名受试者服用 12mg 药物 8 小时后，因非医疗原因未能完成后面三次取血。

15 药代动力学结果

受试者单次口服右佐匹克隆结晶后的药代动力学参数如表 6 所示：

表 6 受试者单次口服右佐匹克隆结晶后的药代动力学参数

药代动力学参数	单次口服药代动力学研究			进食前后药代动力学研究	
	3mg	6mg	12mg	6mg(空腹)	6mg(进食)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$)	33.96 $\pm$ 8.63	60.94 $\pm$ 11.44	182.72 $\pm$ 67.44	60.69 $\pm$ 11.43	62.60 $\pm$ 18.95
$T_{\max}$ (hr)	1.50 $\pm$ 0.66	1.28 $\pm$ 0.43	1.58 $\pm$ 0.40	1.31 $\pm$ 0.44	1.75 $\pm$ 0.89
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/hr/L}$)	259.66 $\pm$ 92.58	404.21 $\pm$ 73.32	1291.26 $\pm$ 426.68	335.73 $\pm$ 145.57	284.00 $\pm$ 88.36
$t_{1/2}$ (hr)	6.98 $\pm$ 0.99	8.20 $\pm$ 6.14	8.06 $\pm$ 2.82	7.17 $\pm$ 2.69	6.75 $\pm$ 1.49
血浆清除率(L/hr)	14.10 $\pm$ 4.5	15.80 $\pm$ 3.0	10.90 $\pm$ 5.00	16.00 $\pm$ 3.3	21.4 $\pm$ 7.4

安全性结果：

- 20 主要的不良反应是口苦，占 25%~40%；其次是头晕头痛。12mg 剂量组不良反应频次和种类多于低剂量组和中剂量组。2 例服 12mg 的受试者出现了话多、活动多、意识朦胧的谵妄状态。这些不良反应轻微，未进行特殊处理，持续时间短暂，均在服药后 12 小时内消失。

结论:

右佐匹克隆结晶片剂口服吸收快速, 3~12mg 剂量范围内, 剂量与药物血浆浓度有线性关系。常见的不良反应是口苦和头晕, 程度轻微, 提示临床使用有较好的安全性。

5 晶体是由原子(或离子、分子)在空间周期地排列构成的固体物质, 有机药物的结晶基本上属于分子晶格。随着工艺条件的不同而产生不同的晶型。同一药物的不同晶型常引起药物在外观、溶解度、熔点、密度等理化性质以及药物溶出度、生物有效性等

本发明的右佐匹克隆结晶的有益效果在于:

- 10 1. 可以有效地治疗睡眠紊乱, 在产生抗焦虑作用的同时对运动协调能力的影响很小。
2. 口服吸收快速。在有效剂量范围内, 剂量与药物血浆浓度有线性关系, 临床使用有较好的安全性。
3. 在所述各种试验条件下, 没有发现晶型的转变, 表明本发明的右佐匹克隆的结晶形态稳定。
- 15 4. 具有良好的流动性、可压性(压片容易成型)。在药效学和药代动力学完全能满足临床需要的前提下, 为实际的制剂生产带来了极大的便利。

具体实施方式

下面通过具体的实施方式对本发明作进一步的说明, 但不作为对本发明的限制。

制备例 原料右佐匹克隆的制备

20 在 3L 反应瓶中加入 100g 佐匹克隆消旋体、34g D-(+)-苹果酸、1000mL 甲醇和 1500mL 丙酮, 室温下搅拌溶解 2 小时, 然后降温到 6℃, 保温存储大约 24 小时, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 用 100mL 甲醇分两次洗涤, 干燥得 D-(+)-苹果酸-S-佐匹克隆 52.5g。

将得到的 D-(+)-苹果酸-S-佐匹克隆 52.5g 溶解在 1000mL 水中, 用 8%的碳酸氢钾将 pH 值调为 8, 有固体析出, 用 1000mL 乙酸乙酯分四次萃取, 将乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥 5
25 小时, 过滤除去干燥剂后蒸馏浓缩, 过滤, 用 100mL 乙酸乙酯分 3 次洗涤, 干燥得到 33.2g 原料右佐匹克隆。

实施例 1 右佐匹克隆结晶的制备

将 10.0g 右佐匹克隆置于 500mL 烧瓶中, 加入 350mL 乙酸乙酯, 搅拌, 加热, 固体逐渐溶解, 回流 10 分钟, 自然冷却降温至 40℃左右, 保温搅拌 2 小时, 然后冷却至 0℃左右, 保
30 温搅拌 1 小时, 抽滤, 真空干燥, 得样品 8.9g。

鉴定：X-射线粉末衍射光谱以 2θ 角度表示的特征峰约在 11.08° 、 12.38° 、 15.86° 、 17.88° 、 19.98° 、 20.58° ；

差示扫描热分析图谱的峰值约为： 207.7°C ；

5 红外吸收图谱约在 3078cm^{-1} 、 $2942\sim 2838\text{cm}^{-1}$ 、 2790cm^{-1} 、 1715cm^{-1} 、 1463cm^{-1} 、 1372cm^{-1} 、 757cm^{-1} 有峰。

实施例 2 右佐匹克隆结晶的制备

将 10.0g 右佐匹克隆置于 500mL 烧瓶中，加入 250mL 乙酸乙酯，搅拌，加热，固体逐渐溶解，回流 10 分钟，自然冷却降温至 45°C 左右，保温搅拌 10 分钟，然后冷却至 1°C 左右，保温搅拌 2 小时，抽滤，真空干燥，得样品 9.0g。

10 鉴定：X-射线粉末衍射光谱以 2θ 角度表示的特征峰约在 11.15° 、 12.38° 、 15.92° 、 17.79° 、 19.93° 、 20.52° ；

差示扫描热分析图谱的峰值约为： 208.4°C ；

红外吸收图谱约在 3081cm^{-1} 、 $2941\sim 2838\text{cm}^{-1}$ 、 2791cm^{-1} 、 1716cm^{-1} 、 1463cm^{-1} 、 1372cm^{-1} 、 758cm^{-1} 有峰。

15 实施例 3 右佐匹克隆结晶的制备

将 10.0g 右佐匹克隆置于 1000mL 烧瓶中，加入 500mL 乙酸乙酯，搅拌，加热，固体逐渐溶解，回流 10 分钟，自然冷却降温至 35°C 左右，保温搅拌 7 小时，然后冷却至 3°C 左右，保温搅拌 5 小时，抽滤，真空干燥，得样品 8.7g。

20 鉴定：X-射线粉末衍射光谱以 2θ 角度表示的特征峰约在 11.08° 、 12.42° 、 15.87° 、 17.81° 、 19.90° 、 20.55° ；

差示扫描热分析图谱的峰值约为： 207.3°C ；

红外吸收图谱约在 3077cm^{-1} 、 $2942\sim 2839\text{cm}^{-1}$ 、 2791cm^{-1} 、 1714cm^{-1} 、 1463cm^{-1} 、 1372cm^{-1} 、 757cm^{-1} 有峰。

实施例 4 右佐匹克隆结晶的制备

25 将 10.0g 右佐匹克隆置于 250mL 烧瓶中，加入 100mL 乙酸乙酯，搅拌，加热，固体逐渐溶解，回流 10 分钟，自然冷却降温至 50°C 左右，保温搅拌 4 小时，然后冷却至 8°C 左右，保温搅拌 7 小时，抽滤，真空干燥，得样品 9.2g。

鉴定：X-射线粉末衍射光谱以 2θ 角度表示的特征峰约在 11.08° 、 12.38° 、 15.86° 、 17.85° 、 19.90° 、 20.58° ；

30 差示扫描热分析图谱的峰值约为： 207.2°C ；

红外吸收图谱约在 3077cm^{-1} 、 $2941\sim 2837\text{cm}^{-1}$ 、 2792cm^{-1} 、 1715cm^{-1} 、 1463cm^{-1} 、 1372cm^{-1} 、 758cm^{-1} 有峰。

实施例 5 右佐匹克隆结晶的制备

将 10.0g 右佐匹克隆置于 1000mL 烧瓶中，加入 800mL 乙酸乙酯，搅拌，加热，固体逐渐溶解，回流 10 分钟，自然冷却降温至 30°C 左右，保温搅拌 10 小时，然后冷却至 -5°C 左右，保温搅拌 50 分钟，抽滤，真空干燥，得样品 8.4g。

鉴定：X-射线粉末衍射光谱以 2θ 角度表示的特征峰约在 11.07° 、 12.35° 、 15.86° 、 17.88° 、 19.94° 、 20.58° ；

差示扫描热分析图谱的峰值约为： 208.1°C ；

10 红外吸收图谱约在 3077cm^{-1} 、 $2943\sim 2839\text{cm}^{-1}$ 、 2791cm^{-1} 、 1715cm^{-1} 、 1463cm^{-1} 、 1371cm^{-1} 、 757cm^{-1} 有峰。

实施例 6 右佐匹克隆结晶的制备

将 10.0g 右佐匹克隆置于 1000mL 烧瓶中，加入 750mL 乙酸乙酯，搅拌，加热，固体逐渐溶解，回流 10 分钟，自然冷却降温至 45°C 左右，保温搅拌 10 分钟，然后冷却至 0°C 左右，保温搅拌 2 小时，抽滤，真空干燥，得样品 8.8g。

鉴定：X-射线粉末衍射光谱以 2θ 角度表示的特征峰约在 11.08° 、 12.38° 、 15.86° 、 17.86° 、 19.98° 、 20.58° ；

差示扫描热分析图谱的峰值约为： 207.5°C ；

20 红外吸收图谱约在 3078cm^{-1} 、 $2942\sim 2838\text{cm}^{-1}$ 、 2790cm^{-1} 、 1717cm^{-1} 、 1463cm^{-1} 、 1371cm^{-1} 、 759cm^{-1} 有峰。

实施例 7 右佐匹克隆结晶的制备

将 10.0g 右佐匹克隆置于 500mL 烧瓶中，加入 400mL 乙酸乙酯，搅拌，加热，固体逐渐溶解，回流 10 分钟，自然冷却降温至 35°C 左右，保温搅拌 12 小时，然后冷却至 -10°C 左右，保温搅拌 10 分钟，抽滤，真空干燥，得样品 8.3g。

25 鉴定：X-射线粉末衍射光谱以 2θ 角度表示的特征峰约在 11.08° 、 12.34° 、 15.92° 、 17.88° 、 19.98° 、 20.58° ；

差示扫描热分析图谱的峰值约为： 207.7°C ；

红外吸收图谱约在 3078cm^{-1} 、 $2941\sim 2837\text{cm}^{-1}$ 、 2790cm^{-1} 、 1715cm^{-1} 、 1464cm^{-1} 、 1372cm^{-1} 、 757cm^{-1} 有峰。

30 实施例 8 右佐匹克隆结晶的制备

将 10.0g 右佐匹克隆置于 1000mL 烧瓶中，加入 700mL 乙酸乙酯，搅拌，加热，固体逐渐溶解，回流 10 分钟，自然冷却降温至 38℃左右，保温搅拌 12 小时，然后冷却至 10℃左右，保温搅拌 12 小时，抽滤，真空干燥，得样品 8.9g。

5 鉴定：X-射线粉末衍射光谱以 2 θ 角度表示的特征峰约在 11.08°、12.41°、15.86°、17.81°、19.98°、20.58°；

差示扫描热分析图谱的峰值约为：207.6℃；

红外吸收图谱约在 3081cm⁻¹、2943~2838cm⁻¹、2790cm⁻¹、1715cm⁻¹、1466cm⁻¹、1372cm⁻¹、757cm⁻¹ 有峰。

实施例 9 右佐匹克隆结晶片剂的制备

10 处方：

组分	质量 (g)
右佐匹克隆结晶	30.00
乳糖	500.00
玉米淀粉	100.00
预胶化淀粉	50.00
聚维酮 K30	10.00
羧甲基淀粉钠	30.00
微粉硅胶	3.00
硬脂酸镁	4.00
8%聚维酮 K30 水溶液	适量
Opadry II 包衣剂	20.00

制成每片含 3mg 右佐匹克隆结晶的片剂 10,000 片。

具体操作过程为：将右佐匹克隆结晶、乳糖、玉米淀粉、预胶化淀粉、聚维酮 K30、羧甲基淀粉钠、微粉硅胶分别过 100 目筛备用。按处方量称量右佐匹克隆结晶，按等量递加法与其他辅料混合均匀，过 100 目筛 3 次；上述粉状物加入适量 8%聚维酮 K30 水溶液制软材，
15 过 20 目筛制粒，湿粒于 50~60℃下烘干；颗粒过 20 目筛整粒，加入微粉硅胶，混匀；加入硬脂酸镁混匀；测休止角，小于 30°；测含量，定片重；使用 6mm 浅凹冲头进行压片；待包衣。

素片采用 Opadry II 包衣剂，按 Opadry II 包衣剂（胃溶型）常规配制包衣液进行包衣。选水为溶剂，包衣液的固体含量 18%。进风温度为 80℃，片床温度为 38~40℃，雾化压力为
20 3.5bar，包衣锅转速为 23 转/分钟，进料流速 2~3g/分钟。衣膜强度、附着力较好，遮盖完全，着色均匀。

患者睡前 1 小时左右，单次口服 1~4 片。

实施例 10 右佐匹克隆结晶胶囊剂的制备

处方：

组分	质量 (g)
右佐匹克隆结晶	30.00
乳糖	500.00
玉米淀粉	100.00
预胶化淀粉	50.00
聚维酮 K30	10.00
羧甲基淀粉钠	30.00
微粉硅胶	3.00
硬脂酸镁	4.00
8%聚维酮 K30 水溶液	适量

制成每粒胶囊含 3mg 右佐匹克隆结晶的胶囊剂 10,000 粒。

- 5 具体操作过程为：将右佐匹克隆结晶、乳糖、玉米淀粉、预胶化淀粉、聚维酮 K30、羧甲基淀粉钠、微粉硅胶分别过 100 目筛备用。按处方量称量右佐匹克隆结晶，按等量递加法与其他辅料混合均匀，过 100 目筛 3 次；上述粉状物加入适量 8%聚维酮 K30 水溶液制软材，过 20 目筛制粒，湿粒于 50~60℃下烘干；过 20 目筛整粒，加入微粉硅胶，混匀；加入硬脂酸镁混匀；测休止角，小于 30°；测定含量，确定装入量。

- 10 装入 3 号胶囊。

患者睡前 1 小时左右，单次口服 1~4 粒。

15

20

权利要求

1. 一种右佐匹克隆结晶，其特征在于：其使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射光谱约在 11.08° 、 12.38° 、 15.86° 、 17.88° 、 19.98° 、 20.58° 有峰；其差示扫描热分析图谱的峰值约为： 207.7°C ；红外吸收图谱约在 3078cm^{-1} 、 $2942\sim 2838\text{cm}^{-1}$ 、 2790cm^{-1} 、 1716cm^{-1} 、
5 1463cm^{-1} 、 1372cm^{-1} 、 757cm^{-1} 有峰。

2. 权利要求 1 所述的右佐匹克隆结晶的制备方法，其特征在于：所述方法包括以下步骤：

(1) 将右佐匹克隆溶解在 60°C 至回流温度的乙酸乙酯中，对于每克右佐匹克隆，乙酸乙酯用量为 $10\sim 80\text{mL}$ ；

(2) 自然冷却至 $30\sim 50^\circ\text{C}$ ，保温 10 分钟~12 小时；

10 (3) 降温至 $10\sim -10^\circ\text{C}$ ，保温 10 分钟~12 小时；以及

(4) 分离出结晶。

3. 权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于：所述步骤 (1) 中，对于每克右佐匹克隆，乙酸乙酯用量为 $25\sim 50\text{mL}$ ；所述步骤 (2) 中自然冷却至 $35\sim 45^\circ\text{C}$ ，保温 1~6 小时；所述步骤 (3) 中降温至 $5\sim -5^\circ\text{C}$ ，保温 1~6 小时。

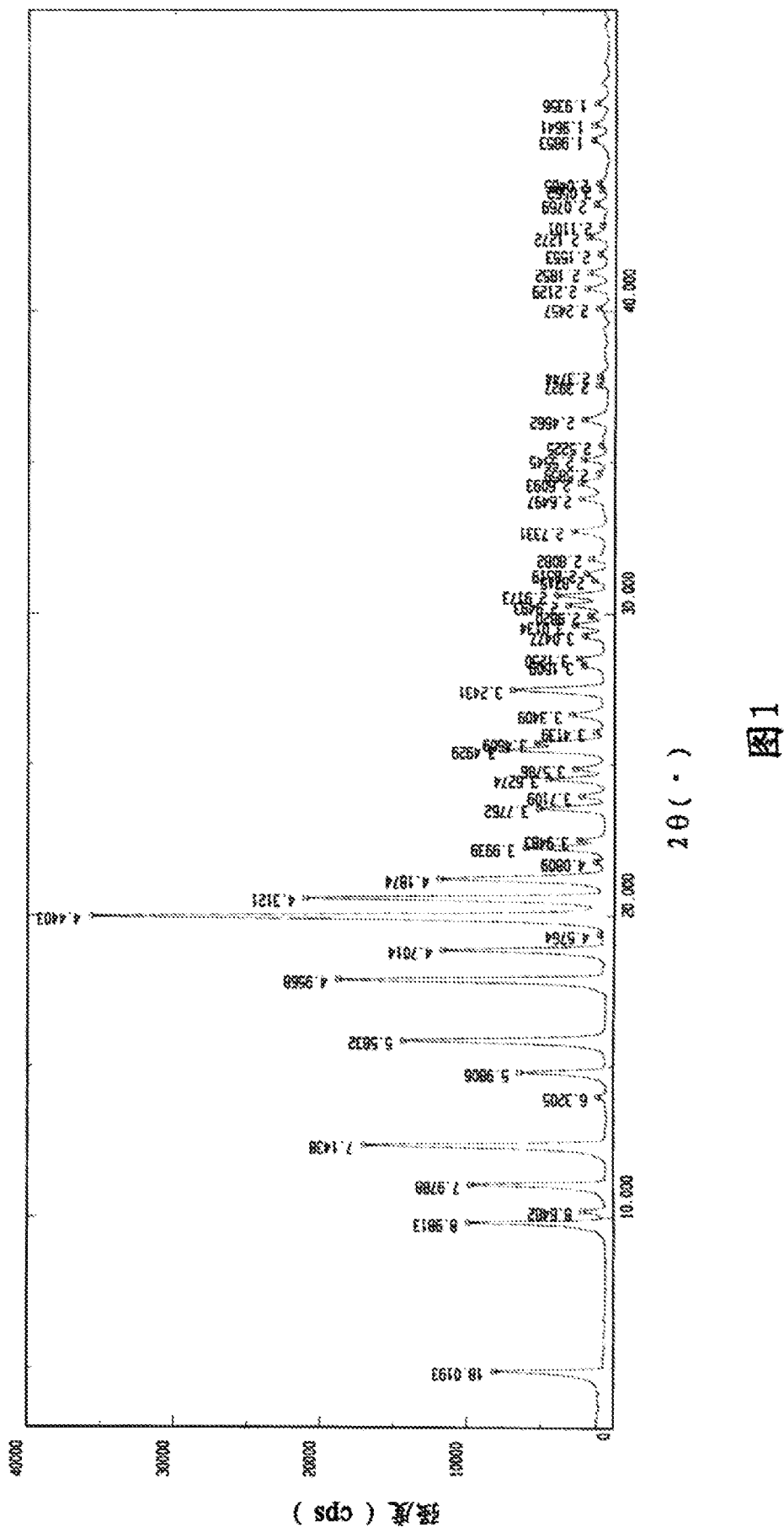
15 4. 一种药物组合物，其特征在于：所述组合物含有权利要求 1 所述的右佐匹克隆结晶和药学上可接受的载体。

5. 权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，所述右佐匹克隆结晶的含量为 $1\sim 15\text{mg/}$ 剂量单位。

20 6. 权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于，所述右佐匹克隆结晶的含量为 $3\sim 12\text{mg/}$ 剂量单位。

7. 权利要求 1 所述的右佐匹克隆结晶在制备治疗睡眠紊乱的药物中的应用。

8. 权利要求 4~6 任意一项所述的药物组合物在制备治疗睡眠紊乱的药物中的应用。



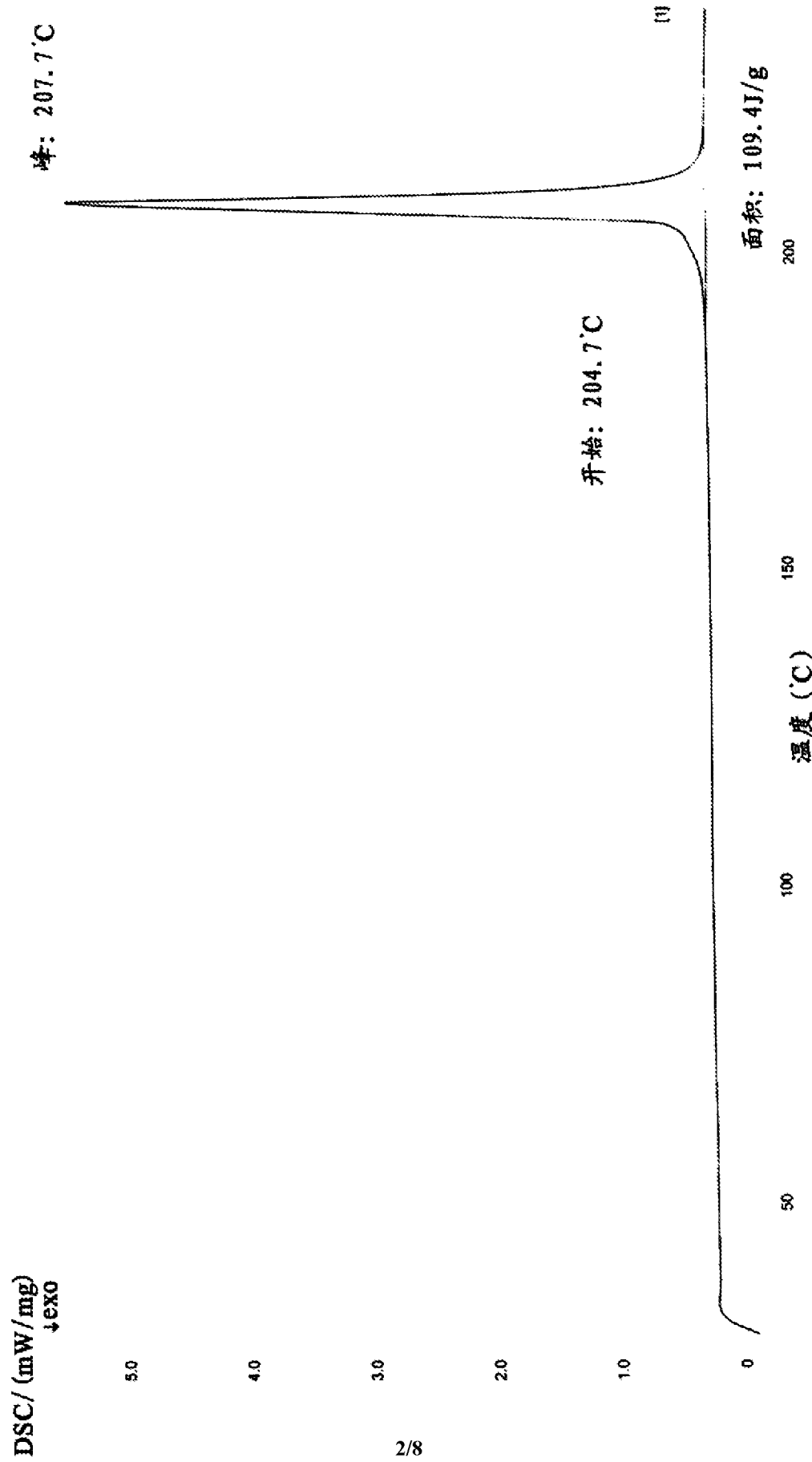


图2

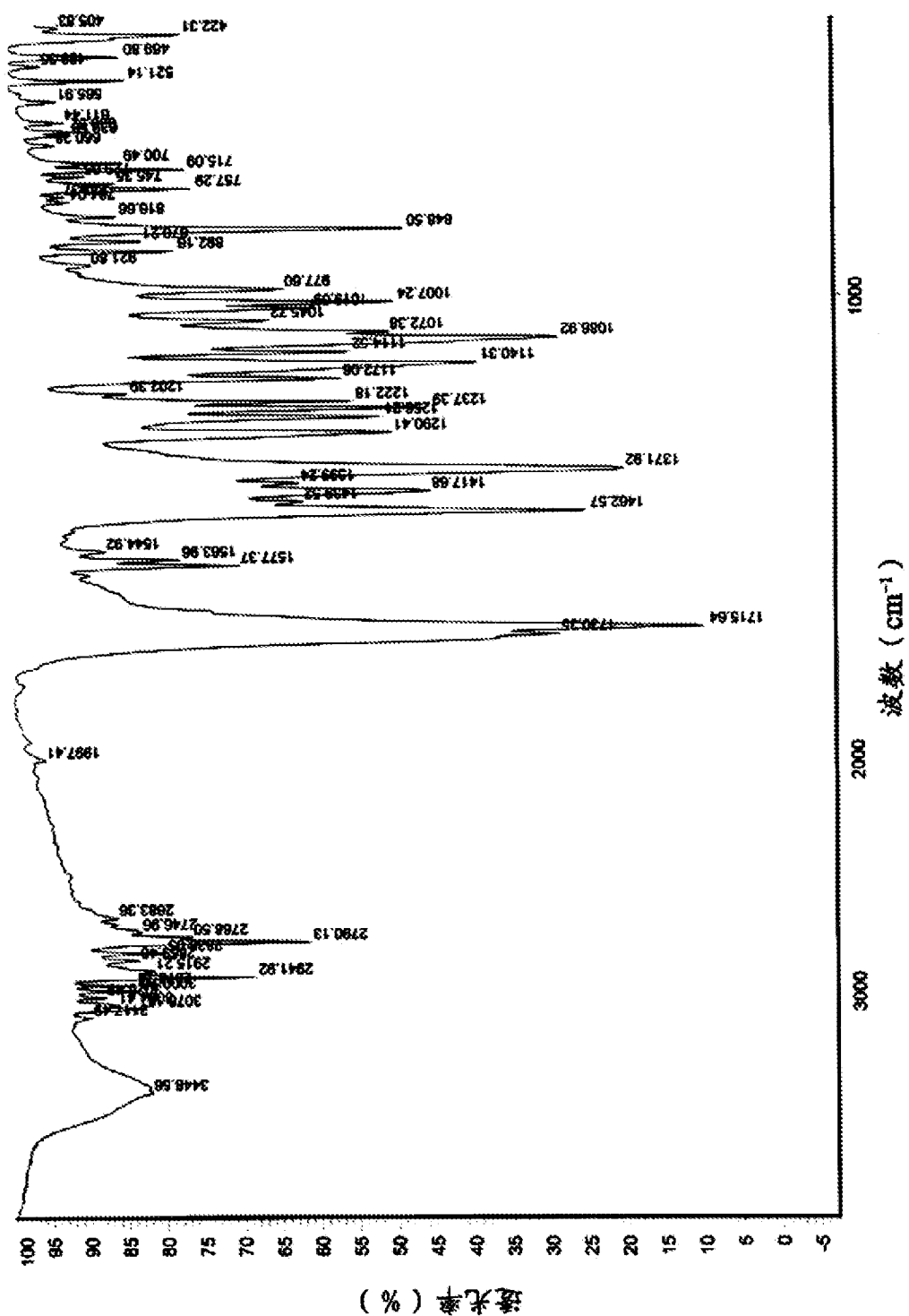
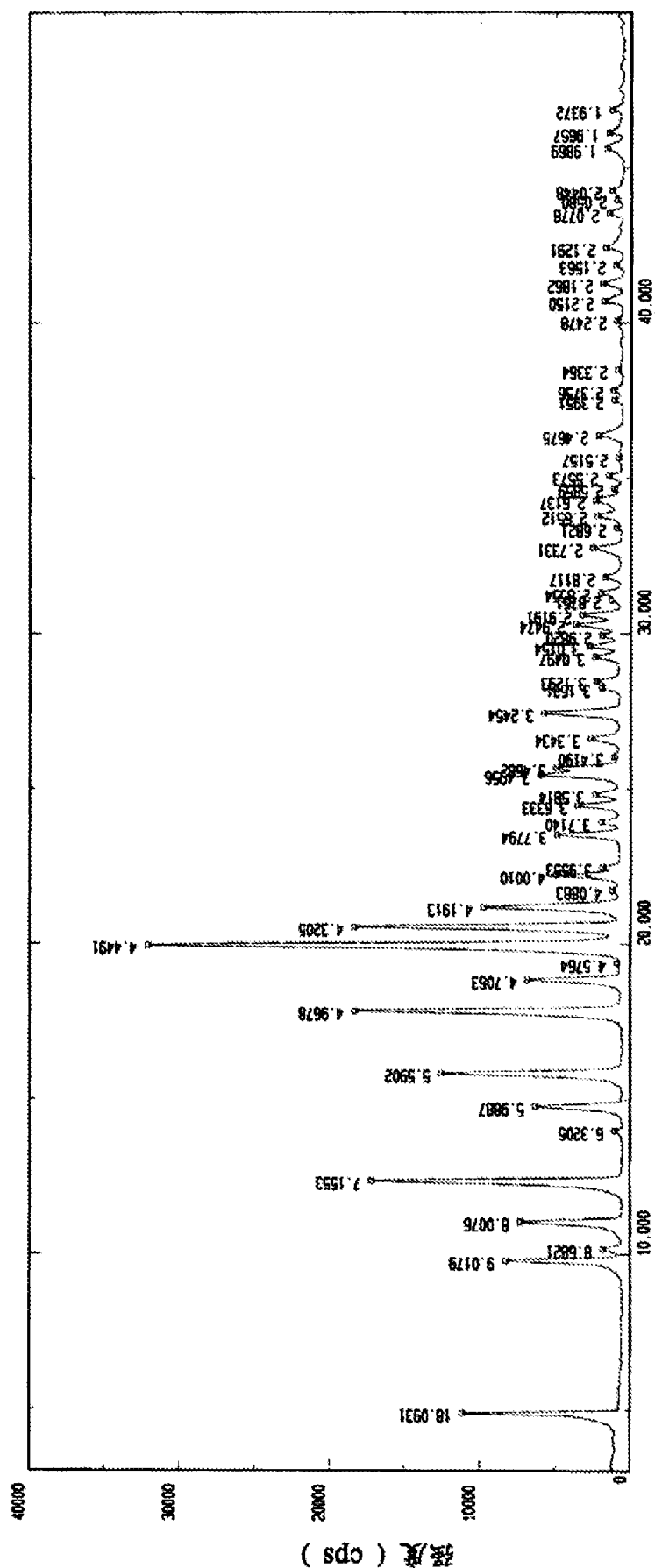
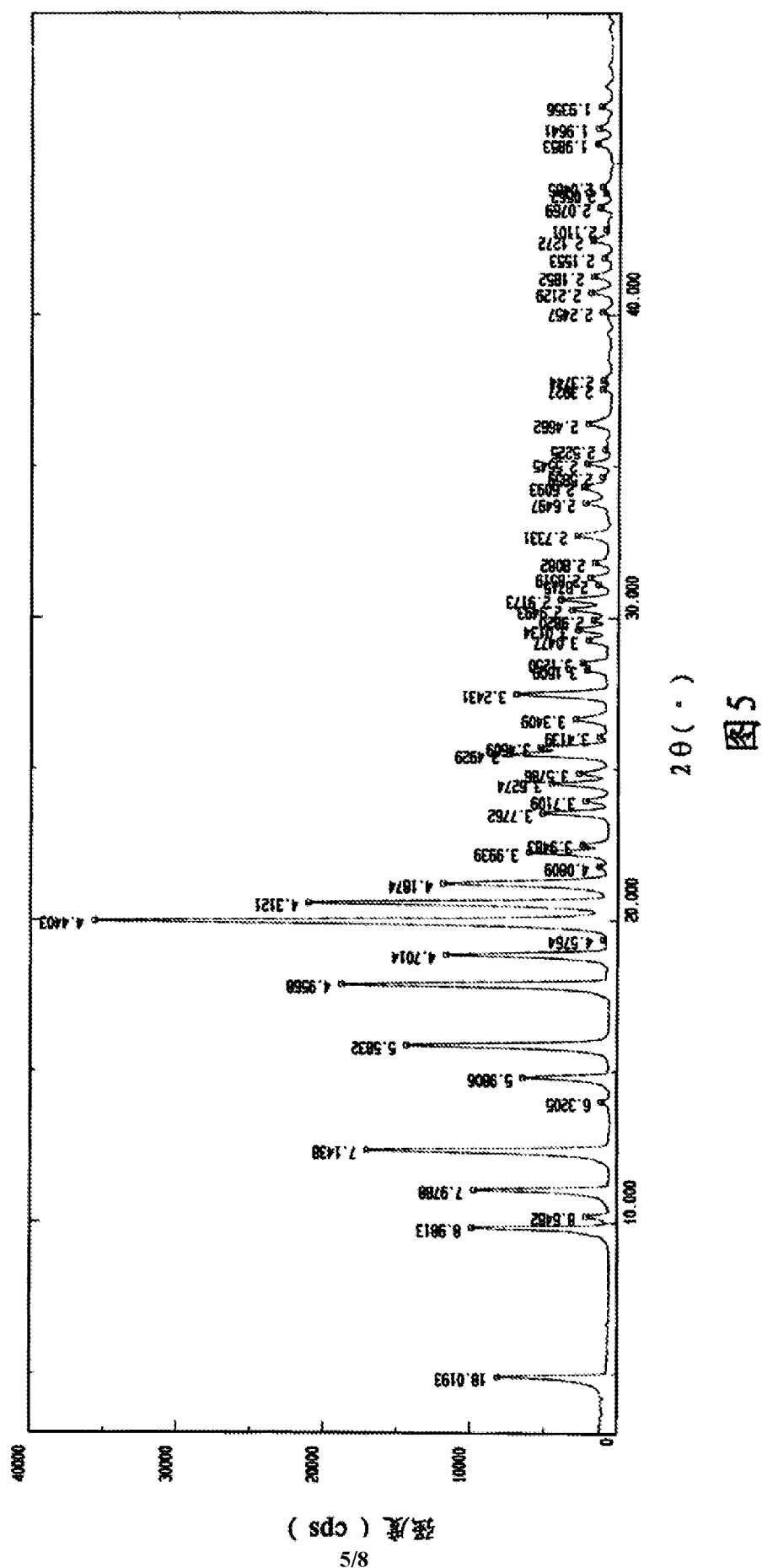


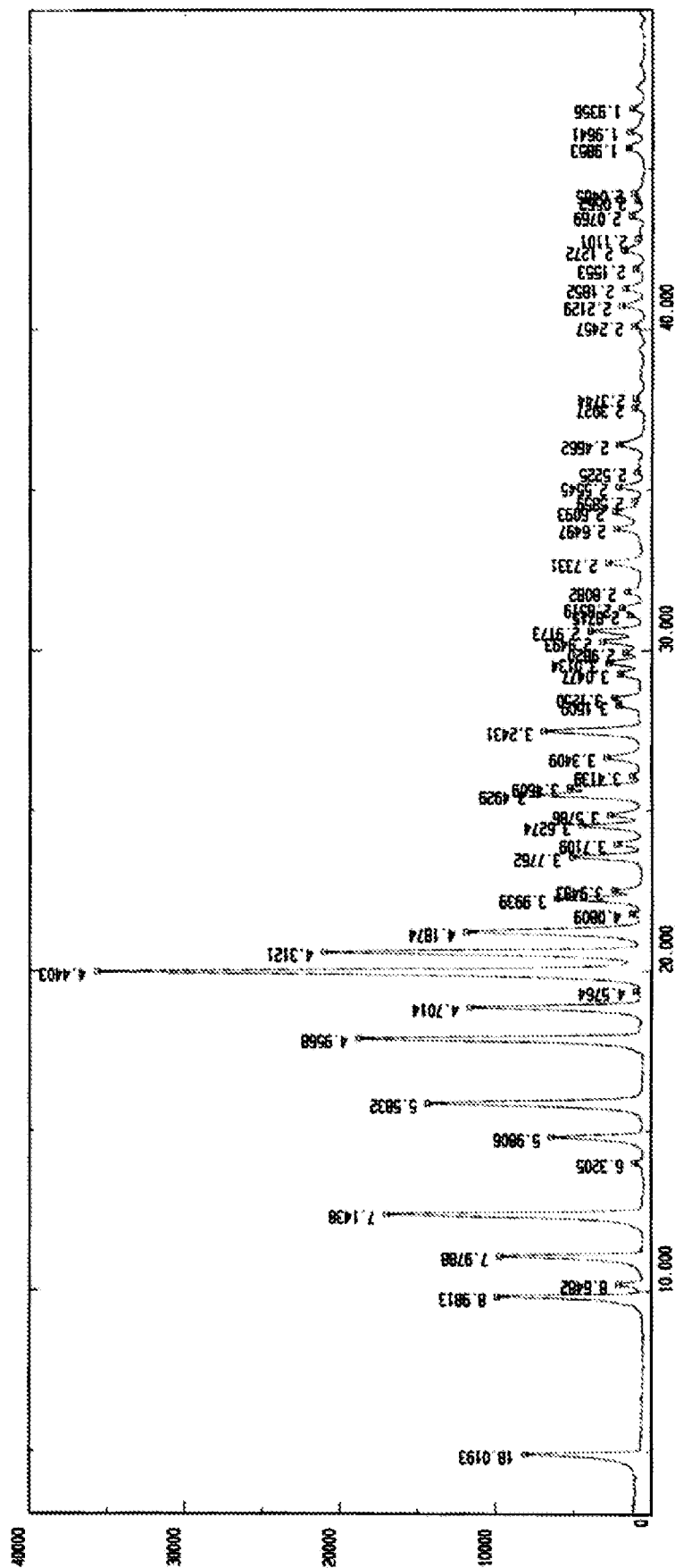
图 3



20 (°)

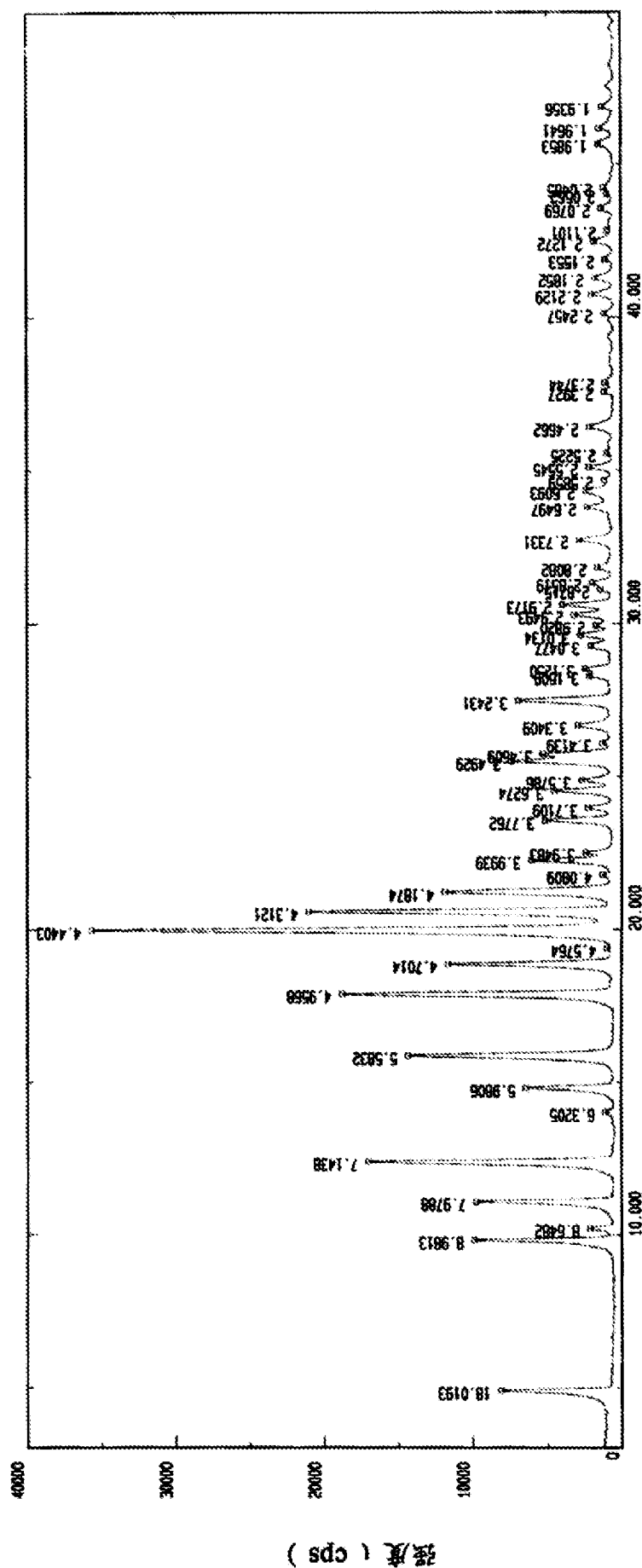
4





2θ (°)

96



2θ (°)

7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/000414

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**See extra sheet**

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D487/04

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)

CNPAT, EPODOC, WPI, PAJ, CNKI, CA(WebEdition), +zopiclone?, +cryst+, polymorph+, acetic ether, ethyl acetate, EtOAc, CAS RN: 138729-47-2, 43200-80-2**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1854137 A (DISHILI INVESTMENT HOLDING GROUP CO LTD)	1-8
A	01 Nov. 2006 (01.11.2006), see claims 3-4 and example 2 CN 101195623 A (QILU TIANHE HUI SHI PHARM CO LTD)	1-8
A	11 Jun. 2008 (11.06.2008), see the whole document TERBLANCHE, R. J. et al., "Characterization of zopiclone crystal forms found among generic raw materials.", Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000, Vol. 26, No. 5, pages 531-537	1-8

☐ 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

02 Jun. 2009 (02.06.2009)

Date of mailing of the international search report

23 Jul. 2009 (23.07.2009)

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

XU Chi

Telephone No. (86-10)62086336

International application No.
PCT/CN2009/000414

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/000414

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07D487/04 (2006.01) i

A61K31/4985 (2006.01) i

A61P25/20 (2006.01) i

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(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: C07D487/04

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))

CNPAT, EPODOC, WPI, PAJ, CNKI, CA(网络版), 佐匹克隆, 晶, 乙酸乙酯, +zopiclone?, +cryst+, polymorph+, acetic ether, ethyl acetate, EtOAc, CAS RN: 138729-47-2, 43200-80-2

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
X	CN 1854137 A (天津帝士力投资控股集团有限公司) 01.11 月 2006 (01.11.2006), 参见权利要求 3-4, 实施例 2	1-8
A	CN 101195623 A (齐鲁天和惠世制药有限公司) 11.6 月 2008 (11.06.2008), 参见全文	1-8
A	TERBLANCHE, R. J.等, "Characterization of zopiclone crystal forms found among generic raw materials.", Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000 年, 第 26 卷, 第 5 期, 531-537 页	1-8



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

“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

02.6 月 2009 (02.06.2009)

国际检索报告邮寄日期

23.7 月 2009 (23.07.2009)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

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

徐赤

电话号码: (86-10) 62086336

关于同族专利的信息

PCT/CN2009/000414

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2008 年 7 月)

A. 主题的分类

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D487/04 (2006.01) i

A61K31/4985 (2006.01) i

A61P25/20 (2006.01) i