

(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
2018 年 5 月 3 日 (03.05.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/076782 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/4015 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/092219
- (22) 国际申请日: 2017 年 7 月 7 日 (07.07.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610985258.0 2016 年 10 月 24 日 (24.10.2016) CN
- (71) 申请人: 重庆润泽医药有限公司(CHONGQING RUNZE PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [CN/CN]; 中国重庆市渝北区勤业路 9 号, Chongqing 401120 (CN)。
- (72) 发明人: 叶雷 (YE, Lei); 中国重庆市渝北区勤业路 9 号, Chongqing 401120 (CN)。
- (74) 代理人: 重庆弘旭专利代理有限责任公司(CHONGQING HONGXU PATENT AGENCY CO., LTD.); 中国重庆市两江新区栖霞路 18 号融创金贸时代 16 幢 1 单元 7-1, Chongqing 401120 (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)。

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE FORM OF DEXTRAL OXIRACETAM, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 右旋奥拉西坦新晶型及其制备方法和用途

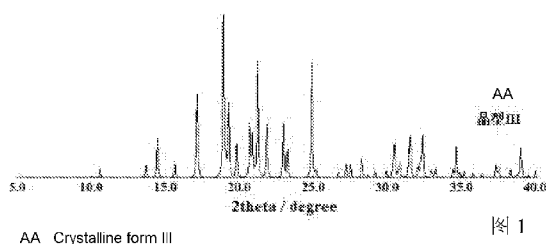


图 1

(57) Abstract: The present invention provides a crystalline form of dextral oxiracetam. The crystalline form has a diffraction peak when a diffraction angle, 2θ , is $17.12 \pm 0.2^\circ$, $18.88 \pm 0.2^\circ$, $19.24 \pm 0.2^\circ$, $21.18 \pm 0.2^\circ$, or $24.88 \pm 0.2^\circ$. The crystalline form having oxiracetam can promote synthesis of phosphorylcholine and phosphoethanolamine, boosts cerebral metabolism, has a stimulating function on a specific central nervous pathway by means of a blood-brain barrier, improves the intelligence and memory, has an obvious effect on a memory dysfunction, and has special biological activity in the field of sedation and the antiepileptic field. The method for preparing the crystalline form is simple and is suitable for industrial production.

(57) 摘要: 本发明提供一种右旋奥拉西坦晶型, 该晶型在衍射角度 2θ 为 $17.12 \pm 0.2^\circ$, $18.88 \pm 0.2^\circ$, $19.24 \pm 0.2^\circ$, $21.18 \pm 0.2^\circ$, $24.88 \pm 0.2^\circ$ 。有衍射峰, 该晶型拥有奥拉西坦能促进磷酸胆碱和邻酰乙醇胺合成, 促进脑代谢, 通过血脑屏障对特异性中枢神经通路有刺激作用, 改善智力和记忆, 对记忆功能障碍效果明显的优点, 并且在镇静, 抗癫痫等领域有特殊的生物学活性。该晶型制备方法简单, 适合工业化生产。

根据细则4.17的声明：

- 关于发明人身份(细则4.17(i))
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

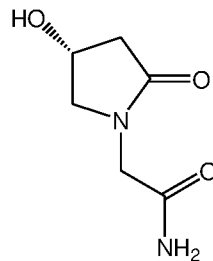
右旋奥拉西坦新晶型及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及右旋奥拉西坦，具体涉及右旋奥拉西坦的晶型、制备方法和用途。

背景技术

奥拉西坦（Oxiracetam），CAS 号为 62613-82-5，由意大利史克比切姆公司于 1974 年首次合成，1987 年上市的新一代脑代谢改善药，可促进磷酸胆碱和邻酰乙醇胺合成，促进脑代谢，通过血脑屏障对特异性中枢神经通路有刺激作用，改善智力和记忆。研究表明，其左旋体在促进大脑智力发育方面具有更好的疗效。近年来，有报道显示其右旋体（右旋奥拉西坦）在镇静，抗癫痫领域有特殊的生物学活性，并且其毒性低，药物安全范围大，有望成为现有的高毒性抗癫痫类药物的替代品。



右旋奥拉西坦

为有效将右旋奥拉西坦开发成药品，需要一种具有易于制造并且可接受的化学和物理稳定性的固态形式，以促进其加工与流通储存。对于增强化合物的纯度和稳定性而言，结晶固体形态一般优于非晶型形态。目前右旋奥拉西坦的制备方法及其晶型研究较少，尚未有右旋奥拉西坦的晶型披露。

发明内容

根据本发明的第一方面，本发明提供了一种右旋奥拉西坦晶型，本发明的完整特性如下文所述，但是为了方便起见，将所提供的右旋奥拉西坦晶型称为“晶型 III”。

除特殊说明外，本发明所述份数均为重量份，所述百分比均为质量百分比。

本发明的目的是这样实现的：

一种右旋奥拉西坦晶型 III, 在衍射角度 2θ 为 $17.12\pm0.2^\circ$ 、 $18.88\pm0.2^\circ$ 、 $19.24\pm0.2^\circ$ 、 $21.18\pm0.2^\circ$ 、 $24.88\pm0.2^\circ$ 有衍射峰。

上述右旋奥拉西坦晶型 III, 在衍射角度 2θ 为 $18.88\pm0.2^\circ$ 处的相对峰强度为 100%; 在衍射角度 2θ 为 $21.18\pm0.2^\circ$ 和 $24.88\pm0.2^\circ$ 的相对峰强度大于 80% 小于 100%; 在衍射角度 2θ 为 $17.12\pm0.2^\circ$ 、 $19.24\pm0.2^\circ$ 的相对峰强度不小于 60%。

根据本发明的一个实施方案, 上述右旋奥拉西坦晶型 III, 在衍射角度 2θ 为 $17.12\pm0.2^\circ$ 、 $18.88\pm0.2^\circ$ 、 $19.24\pm0.2^\circ$ 、 $20.66\pm0.2^\circ$ 、 $20.84\pm0.2^\circ$ 、 $21.18\pm0.2^\circ$ 、 $21.82\pm0.2^\circ$ 、 $22.94\pm0.2^\circ$ 、 $24.88\pm0.2^\circ$ 、 $31.52\pm0.2^\circ$ 有衍射峰。

根据本发明的一个实施方案, 上述右旋奥拉西坦晶型 III, 在衍射角度 2θ 为 $14.44\pm0.2^\circ$ 、 $17.12\pm0.2^\circ$ 、 $18.88\pm0.2^\circ$ 、 $19.24\pm0.2^\circ$ 、 $19.78\pm0.2^\circ$ 、 $20.66\pm0.2^\circ$ 、 $20.84\pm0.2^\circ$ 、 $21.18\pm0.2^\circ$ 、 $21.82\pm0.2^\circ$ 、 $22.94\pm0.2^\circ$ 、 $23.24\pm0.2^\circ$ 、 $24.88\pm0.2^\circ$ 、 $30.46\pm0.2^\circ$ 、 $31.40\pm0.2^\circ$ 、 $31.52\pm0.2^\circ$ 有衍射峰。

根据本发明的一个实施方案, 上述右旋奥拉西坦晶型 III 具有如图 1 所示的粉末衍射图谱。

根据本发明的第二方面, 本发明提供一种右旋奥拉西坦晶型 III 的制备方法, 该方法工艺简单, 适合工业化生产。

一种右旋奥拉西坦晶型 III 的制备方法, 采用如下步骤: 将右旋奥拉西坦用正丙醇溶解, 形成过饱和溶液, 然后放置在 -12°C ~ -21°C 的低温环境中冷却形成结晶, 过滤分离出结晶, 干燥, 得到右旋奥拉西坦晶型 III。

根据本发明的一个实施方案, 上述右旋奥拉西坦晶型 III 的制备方法, 采用如下步骤: 在正丙醇中以 5mg/mL - 55mg/mL 的浓度加入右旋奥拉西坦, 不断搅拌, 30°C ~ 95°C 加热溶解, 过滤, 形成过饱和溶液; 然后将过饱和溶液密封放置在 -12°C ~ -21°C 的低温环境中冷却形成结晶, 过滤分离出结晶, 干燥, 得到右旋奥拉西坦晶型 III。

根据本发明的一个实施方案, 上述右旋奥拉西坦晶型 III 的制备方法, 采用如下步骤: 在正丙醇中以 10mg/mL - 55mg/mL 的浓度加入右旋奥拉西坦, 不断搅拌, 35°C ~ 90°C 加热溶解, 过滤, 形成过饱和溶液; 然后将过饱和溶液密封放置在 -12°C ~ -21°C 的低温环境中冷却形成结晶, 过滤分离出结晶, 干燥, 得到右旋奥拉西坦晶型 III。

根据本发明的一个实施方案, 上述低温环境优选 -17°C ~ -20°C ; 更优选 -17°C ~ -19°C 。

根据本发明的一个实施方案，上述右旋奥拉西坦晶型 III 的制备方法，采用如下步骤：在正丙醇中以 5mg/mL-55mg/mL 的浓度加入右旋奥拉西坦，不断搅拌，35℃~65℃加热溶解，过滤，形成过饱和溶液；将过饱和溶液密封放置在-17℃~-19℃的低温环境中冷却结晶，过滤分离出结晶，在 30-80℃、相对湿度为 0-20%条件下干燥 3-5h，得到右旋奥拉西坦晶型 III。

本发明原料右旋奥拉西坦晶型可以为市售产品，也可以自制，其余原料或试剂均为市售产品。本发明晶型的制备过程中，过滤为本领域所熟知的常规固液分离方式。

根据本发明第三方面，本发明提供右旋奥拉西坦晶型 III（治疗有效量）在制备抗癫痫药物中的应用。本发明右旋奥拉西坦晶型 III 在制备预防或治疗抗癫痫急性发作药物中的应用，尤其是在制备预防或治疗抗癫痫急性大发作药物中的应用。本发明右旋奥拉西坦晶型 III 在制备预防或治疗抗癫痫全身性发作药物中的应用。本发明右旋奥拉西坦晶型 III 在制备预防或治疗抗癫痫部分性发作药物中的应用。本发明右旋奥拉西坦晶型 III 在制备预防或治疗抗癫痫持续状态药物中的应用。本发明所述右旋奥拉西坦晶型 III，在稳定大脑异常放电，镇静，抗癫痫等方面有特殊的药理学活性，且在水中溶解度 $\geq 100\text{mg/mL}$ ，生物利用度高。

根据本发明的第四方面，本发明提供一种药物组合物，包含上述右旋奥拉西坦晶型 III 和在药学上可接受的辅料；所述组合物为任何临床上可接受的药物剂型，包括（但不限于）经口、经直肠、经阴道、经鼻、吸入、局部（包括经皮）或不经肠投药方式，包括片剂、散剂、颗粒剂、注射剂、胶囊剂、滴丸剂、缓释控释制剂、冻干粉针剂。

有益效果：

本发明提供一种右旋奥拉西坦晶型，该晶型在衍射角度 2θ 为 $17.12\pm 0.2^\circ$ 、 $18.88\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $21.18\pm 0.2^\circ$ 、 $24.88\pm 0.2^\circ$ 有衍射峰，且在衍射角度 2θ 为 $18.88\pm 0.2^\circ$ 处的相对峰强度为 100%；在衍射角度 2θ 为 $21.18\pm 0.2^\circ$ 和 $24.88\pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度大于 80% 小于 100%；在衍射角度 2θ 为 $17.12\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度不小于 60%。本发明右旋奥拉西坦晶型拥有奥拉西坦能促进磷酸胆碱和邻酰乙醇胺合成，促进脑代谢，通过血脑屏障对特异性中枢神经通路有刺激作用，在镇静，抗癫痫等领域有特殊的生物学活性。本发明右旋奥拉西坦晶型 III 在水中溶解速度快，水中溶解度 $\geq 100\text{mg/mL}$ ，生物利用度高。本发明右旋奥拉西坦晶型 III 在 30℃-80

°C 之间未出现转晶现象，高温稳定性好，将本发明右旋奥拉西坦晶型 III 用于保存或者制剂加工，其对加工温度或保存条件温度要求较低。本发明右旋奥拉西坦晶型 III 高温稳定性好，流动性好，且在常规溶剂（如水、甲醇、DMSO 等）中溶解性好，制剂工艺适应性高，适合制成多种药物组合
5 物，可制成如片剂、胶囊剂、滴丸剂、缓释控释制剂、冻干粉针剂等药物制剂。本发明所述制备方法采用原料价廉易得、制得的右旋奥拉西坦晶型 III 纯度高，制备方法条件温和，操作简便，引入杂质少，重现性好，生产过程易于控制，安全性高，适合工业化生产。

附图说明

10 图 1 是右旋奥拉西坦晶型 III 的粉末衍射图。

定义

当描述本发明的化合物、晶型、应用、组合物和方法时，除非另作说明，否则以下术语具有以下含义。

15 术语“治疗有效量”意指当投与需要治疗的患者时足以实现治疗的量。如本文中所用的术语“治疗”意指治疗例如哺乳动物（尤其人类）的患者的疾病、病症或医学病况，其包括：

(a) 预防疾病、病症或医学病况发生，即对患者的预防性治疗；

(b) 改善疾病、病症或医学病况，即消除患者的疾病、病症或医学病况或使其消退，包括抵消其它治疗剂的效果。

20 (c) 抑制疾病、病症或医学病况，即减缓或遏止患者的疾病、病症或医学病况的发展；或

(d) 减轻患者的疾病、病症或医学病况的症状。

须注意除非内容另外明确规定，否则如本说明书和随附权利要求书中所用，单数形式“一”和“所述”可包括复数个提及物。

25 具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行具体的描述，有必要在此指出的是以下实施例只用于对本发明进行进一步说明，不能理解为对本发明保护范围的限制，该领域的技术人员可以根据上述本发明内容对本发明作出一些非本质的改进和调整。

30 右旋奥拉西坦晶型 III 的制备

实施例 1

将 30 mg 右旋奥拉西坦（重庆润泽医药有限公司）溶解在 6 mL 正丙醇

中，40℃加热，过滤，得过饱和溶液，将此溶液密封放置在-19℃环境下冷却析晶 24 小时，过滤分离，在温度为 70℃、相对湿度为 10%条件下干燥 5h 左右，得到晶体。

实施例 2

5 将实施例 1 得到的右旋奥拉西坦晶体进行晶体参数测定。

粉末衍射测定（XRPD）：

测试仪器条件：使用 Bruker D2 PHASER 粉末衍射仪进行常温测试，测试条件为：以 Cu Ka（1.5418 Å）为光源，电压 30 kV，电流 10 mA，测试步长 0.014°，扫描速度 0.1 s/step，扫描范围 5-40°（2θ）。经检测，实施
10 例 1 制备的右旋奥拉西坦晶体，在衍射角度 2θ 为 14.44±0.2°、17.12±0.2°、18.88±0.2°、19.24±0.2°、19.78±0.2°、20.66±0.2°、20.84±0.2°、21.18±0.2°、21.82±0.2°、22.94±0.2°、23.24±0.2°、24.88±0.2°、30.46±0.2°、31.40±0.2°、31.52±0.2°有衍射峰，为了方便起见，将该晶体称为“右旋奥拉西坦晶型 III”，其粉末衍射图见图 1，衍射数据解析如下表 1。

15

表 1：晶型 III 的粉末衍射峰

右旋奥拉西坦晶型晶型 III	
二面角 (°)	强度 (I)
10.54	23.9177
13.46	12.2463
13.7	28.7337
14.44	49.294
15.62	31.4916
17.12	71.307
18.88	100
19.24	68.1136
19.78	46.0175
20.66	58.9972
20.84	52.8698
21.18	84.3275
21.82	57.3183

22.94	58.0554
23.24	41.7423
24.88	83.9511
25.16	22.47
26.68	21.0979
27.2	30.4529
27.5	28.9969
28.24	34.2199
28.64	15.1641
29.12	22.5944
29.88	21.8343
30.46	46.1025
30.72	29.3401
30.8	31.9314
31.4	43.8001
31.52	51.2459

。

由上表 1 可知, 本发明右旋奥拉西坦晶型 III, 在衍射角度 2θ 为 $18.88\pm 0.2^\circ$ 处的相对峰强度为 100%; 在衍射角度 2θ 为 $21.18\pm 0.2^\circ$ 和 $24.88\pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度大于 80% 小于 100%; 在衍射角度 2θ 为 $17.12\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度不小于 60%。

单晶 X-射线衍射法 (SXRD) 测定:

使用仪器是 X-射线单晶衍射仪 (Gemini A Ultra, 美国 Agilent 公司), 发射 $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ 的 Cu Ka 射线, 以 $\omega/2\theta$ 扫描方式收集数据。数据的还原和吸收校正使用 CrysAlis PRO 软件处理。空间群根据系统的消光规律确定, 并由精修结果验证。晶体结构使用 SHELXS-97 程序, 由直接法解出, 以全矩阵最小二乘法修正结果, 碳上的氢原子坐标按理论计算加入, 其他原子上的氢原子坐标根据电子密度图计算加入。本发明右旋奥拉西坦晶型 III 晶体学参数如下表 2 (Table 2) 所示:

Table 2. Crystal data and structure refinement for exp_9421.

	Identification code	exp_9421
	分子式 (Empirical formula)	C12 H20 N4 O6
5	分子量 (Formula weight)	316.32
	测试温度 (Temperature)	293(2) K
	波长 (Wavelength)	1.54184 Å
10	晶系、空间群 (Crystal system, space group)	Tetragonal, $P 4_3$
	晶胞参数 (Unit cell dimensions)	$a = 6.58320(6) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 6.58320(6) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 33.5187(4) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
15	晶胞体积 (Volume)	$1452.65(3) \text{ Å}^3$
	Z 值, 理论密度 (Z, Calculated density)	4, 1.446 Mg/m^3
20	线性吸收系数 (Absorption coefficient)	0.993 mm^{-1}
	结构因子 F(000)	672
25	晶体尺寸 (Crystal size)	$0.10 \times 0.05 \times 0.03 \text{ mm}$
	数据收集范围 (Theta range for data collection)	5.28 to 63.65°
	晶面指标范围 (Limiting indices)	$-7 \leq h \leq 7$, $-7 \leq k \leq 7$, $-38 \leq l \leq 38$
30	衍射点总数/独立衍射点数目 (Reflections collected / unique)	12456 / 2394 [$R(\text{int}) = 0.0273$]
	完整率 (Completeness to $\theta = 63.65^\circ$)	100.0 %
35	吸收校正方法 (Absorption correction)	Semi-empirical from equivalents
	最大/最小透过率 (Max. and min. transmission)	0.9708 and 0.9072
40	精修方法 (Refinement method)	Full-matrix least-squares on F^2
	独立衍射点数据/限制/精修参数 (Data / restraints / parameters)	2394 / 1 / 201
45	拟合优度因子 GOOF 值 (Goodness-of-fit on F^2)	1.073

R 因子 $[I > 2\sigma(I)] * (\text{Final R indices } [I > 2\sigma(I)])$	R1 = 0.0233, wR2 = 0.0576
R 因子(全部数据) (R indices (all data))	R1 = 0.0238, wR2 = 0.0580
绝对结构参数 (Absolute structure parameter)	0.12(14)
最大残余电子峰/谷 (Largest diff. peak and hole)	0.100 and -0.194 e.Å ⁻³

$$10 \quad *R_1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|, \quad wR_2 = [\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w(F_o^2)^2]^{1/2}, \quad w = [\sigma^2(F_o)^2 + (0.1(\max(0, F_o^2) + 2F_c^2)/3)^2]^{-1}$$

由上表 2 可知, 本发明右旋奥拉西坦晶型 III 为四方晶系 Tetragonal, $P 4_3$, 其中 $a = 6.58320(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 90 \text{ deg.}$ $b = 6.58320(6) \text{ \AA}$ $\beta = 90 \text{ deg.}$ $c = 33.5187(4) \text{ \AA}$ $\gamma = 90 \text{ deg.}$

15 参照实施例 1, 按照实施例 3-6 制备右旋奥拉西坦晶型 III。

实施例 3

将 30 mg 右旋奥拉西坦溶解在 2 mL 正丙醇中, 50 °C 加热, 过滤, 得过饱和溶液, 将此溶液密封放置在 -17 °C 环境下冷却析晶 15 小时, 过滤分离, 在 65 °C、相对湿度为 10% 条件下干燥 4h 左右, 得到无色沙粒状晶体, 用实施例 2 的方法鉴定, 为右旋奥拉西坦晶型 III。

实施例 4

将 6mg 右旋奥拉西坦溶解在 1 mL 正丙醇中, 40 °C 加热, 过滤, 得过饱和溶液, 将此溶液密封放置在 -15 °C 环境下 20 小时冷却析晶, 过滤分离, 在 30 °C、相对湿度为 10% 条件下干燥 3h 左右, 得到无色沙粒状晶体, 用实施例 2 的方法鉴定, 为右旋奥拉西坦晶型 III。

实施例 5

将 60 mg 右旋奥拉西坦溶解在 5 mL 正丙醇中, 50 °C 加热, 过滤, 得过饱和溶液, 将此溶液密封放置在 -19 °C 环境下冷却析晶 36 小时, 过滤分离, 在 80 °C、相对湿度为 20% 条件下干燥 4h 左右, 得到无色沙粒状晶体, 用实施例 2 的方法鉴定, 为右旋奥拉西坦晶型 III。

实施例 6

将右旋奥拉西坦 100 mg 溶解在 4 mL 正丙醇中, 50 °C 加热, 过滤, 得过饱和溶液, 将此溶液密封放置在 -18 °C 环境下冷却析晶 36 小时, 过滤分离, 在 45 °C、相对湿度为 12% 条件下干燥 6h 左右, 得到无色沙粒状晶体,

用实施例 2 的方法鉴定，为右旋奥拉西坦晶型 III。

右旋奥拉西坦晶型 III 的性能测定实验

实施例 7

将本发明右旋奥拉西坦晶型 III 放置于单晶硅样品台上，将其由 30 °C 加热到 80 °C，分别在 35，45，55，65，75 °C 进行粉末 X-射线衍射测定，试验结果显示，本发明右旋奥拉西坦晶型 III 在 30 °C-80 °C 之间未出现转晶现象，可见本发明右旋奥拉西坦晶型 III 高温稳定性好。在对右旋奥拉西坦晶型 III 进行变温粉末测试发现，右旋奥拉西坦晶型 III 在熔融前并未出现转晶现象；由此可以判断右旋奥拉西坦晶型 III 对于温度稳定。将本发明右旋奥拉西坦晶型 III 用于保存或者制剂加工，其对加工温度或保存条件温度要求较低。

含右旋奥拉西坦晶型 III 组合物的制备

实施例 8

实施例 1 所述方法制得的右旋奥拉西坦晶型 III 按照 180mg/粒、乳糖 90.8mg/粒、羧甲基淀粉钠 82mg/粒、滑石粉 7.2mg/粒和 10% 聚乙烯吡咯烷酮适量；以制成 1000 粒 I 晶型右旋奥拉西坦胶囊剂为例，具体制备方法是：先将原辅料过 80 目筛，称取上述量的右旋奥拉西坦晶型 III、乳糖、羧甲基淀粉钠混合均匀，加 10%PVP 乙醇溶液制软材，制粒，烘干，整粒，向颗粒中加入上述量的滑石粉，混合均匀，充填胶囊。

实施例 9：

实施例 1 所述方法制得的右旋奥拉西坦晶型 III 按照 200mg/片、淀粉 44mg/片、微晶纤维素 50mg/片、滑石粉 6mg/片和 2%羟丙基甲基纤维素（K4M 型号）适量；以制成 1000 片右旋奥拉西坦晶型 III 片剂为例，具体制备方法是：先将原辅料过 80 目筛，称取上述量的右旋奥拉西坦晶型 III、淀粉、微晶纤维素混合均匀，加适量 2%HPMC 水溶液制软材，制粒，烘干，整粒，向颗粒中加入处方量的滑石粉，混合均匀，压片。

实施例 10

实施例 1 所述方法制得的右旋奥拉西坦晶型 III 按照 60g，葡萄糖 140g，500ml 注射用水溶解于稀配罐中，温度控制在 50~58°C，搅拌直至完全溶解，将溶解液冷却到 25°C，向上述配好的溶解液中加入活性炭脱色，再将其中的活性炭过滤除去，加入磷酸盐缓冲液将该溶解液的 pH 值调节为 4.0，再加入注射用水至 5000ml，灌封，在 105°C 灭菌 30 分钟，得到注射液。

权 利 要 求 书

1、一种右旋奥拉西坦晶型 III，在衍射角度 2θ 为 $17.12\pm 0.2^\circ$ 、 $18.88\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $21.18\pm 0.2^\circ$ 、 $24.88\pm 0.2^\circ$ 有衍射峰。

2、如权利要求 1 所述的右旋奥拉西坦晶型 III，其特征在于：所述右旋奥拉西坦晶型 III，在衍射角度 2θ 为 $18.88\pm 0.2^\circ$ 处的相对峰强度为 100%；在衍射角度 2θ 为 $21.18\pm 0.2^\circ$ 和 $24.88\pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度大于 80% 小于 100%；在衍射角度 2θ 为 $17.12\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度不小于 60%。

3、如权利要求 1 所述的右旋奥拉西坦晶型 III，其特征在于：所述右旋奥拉西坦晶型 III，在衍射角度 2θ 为 $17.12\pm 0.2^\circ$ 、 $18.88\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $20.66\pm 0.2^\circ$ 、 $20.84\pm 0.2^\circ$ 、 $21.18\pm 0.2^\circ$ 、 $21.82\pm 0.2^\circ$ 、 $22.94\pm 0.2^\circ$ 、 $24.88\pm 0.2^\circ$ 、 $31.52\pm 0.2^\circ$ 有衍射峰。

4、如权利要求 1 所述的右旋奥拉西坦晶型 III，其特征在于：所述右旋奥拉西坦晶型 III，在衍射角度 2θ 为 $14.44\pm 0.2^\circ$ 、 $17.12\pm 0.2^\circ$ 、 $18.88\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $19.78\pm 0.2^\circ$ 、 $20.66\pm 0.2^\circ$ 、 $20.84\pm 0.2^\circ$ 、 $21.18\pm 0.2^\circ$ 、 $21.82\pm 0.2^\circ$ 、 $22.94\pm 0.2^\circ$ 、 $23.24\pm 0.2^\circ$ 、 $24.88\pm 0.2^\circ$ 、 $30.46\pm 0.2^\circ$ 、 $31.40\pm 0.2^\circ$ 、 $31.52\pm 0.2^\circ$ 有衍射峰。

5、如权利要求 1 所述的右旋奥拉西坦晶型 III，其特征在于：所述晶型具有如图 1 所示的粉末衍射图谱。

6、如权利要求 1-5 任一项所述右旋奥拉西坦晶型 III 的制备方法，采用如下步骤：将右旋奥拉西坦用正丙醇溶解，形成过饱和溶液，然后放置在 -12°C ~ -21°C 的低温环境中冷却形成结晶，过滤分离出结晶，干燥，得到右旋奥拉西坦晶型 III。

7、如权利要求 6 所述右旋奥拉西坦晶型 III 的制备方法，其特征在于，采用如下步骤：在正丙醇中以 10mg/mL - 55mg/mL 的浓度加入右旋奥拉西坦，不断搅拌， 35°C ~ 90°C 加热溶解，过滤，形成过饱和溶液；然后将过饱和溶液密封放置在 -12°C ~ -21°C 的低温环境中冷却形成结晶，过滤分离出结晶，干燥，得到右旋奥拉西坦晶型 III。

8、如权利要求 6 所述右旋奥拉西坦晶型 III 的制备方法，其特征在于：所述低温环境为 -17°C ~ -19°C 。

9、如权利要求 1-5 任一项所述右旋奥拉西坦晶型 III 在制备抗癫痫药物中的应用。

10、一种药物组合物，包含如权利要求 1-5 任一项所述右旋奥拉西坦晶型

III 和在药学上可接受的辅料。

11、如权利要求 10 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物为任何临床上可接受的药物剂型。

5 12、如权利要求 10 或 11 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物为片剂、散剂、颗粒剂、注射剂、胶囊剂、滴丸剂、缓释控释制剂、冻干粉针剂。

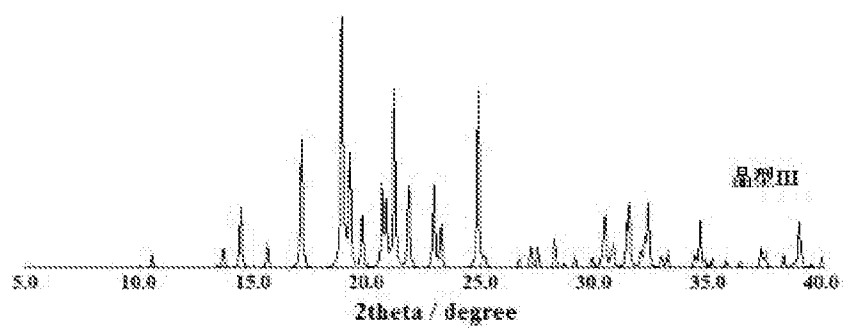


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/092219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4015 (2006.01) i; A61P 25/08 (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)

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)

DWPI, SIPOABS, CNABS (CN), CPRSABS, CNMED, CNTXT, USTXT, WOTXT, EPTXT, CHINESE NATIONAL KNOWLEDGE INFRASTRUCTURE (CNKI), CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CHINESE PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, REGISTRY, CAPLUS, PUBMED: 奥拉西坦, 脑复智, 羟基, 氧代, 吡咯烷乙酰胺, 右旋, 晶体, 晶型, 结晶, 多晶, 形态, X 衍射, 热谱, 癫痫, oxiracetam, Pyrrolidineacetamide, hydroxy, oxo, R, L, crystal, polymorph, morphic form, XRPD, DSC, epilepsy, etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102603607 A (CHONGQING RUNZE MEDICAL INSTRUMENT CO., LTD.), 25 July 2012 (25.07.2012), description, paragraphs [0031]-[0033]	1-5, 10-12
Y	CN 102603607 A (CHONGQING RUNZE MEDICAL INSTRUMENT CO., LTD.), 25 July 2012 (25.07.2012), description, paragraphs [0031]-[0033]	6-9
X	CN 105330582 A (CHONGQING DONGZE PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.), 17 February 2016 (17.02.2016), description, paragraph [0099]	1-5, 10-12
Y	CN 105330582 A (CHONGQING DONGZE PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.), 17 February 2016 (17.02.2016), description, paragraph [0099]	6-9
Y	CN 102249977 A (CHONGQING RUNZE MEDICAL INSTRUMENT CO., LTD.), 23 November 2011 (23.11.2011), description, paragraph [0023]	6-8
Y	CN 102600130 A (FOGANGREN BIO-PHARM LIMITED), 25 July 2012 (25.07.2012), claim 1	9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 29 August 2017	Date of mailing of the international search report 11 October 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer ZHOU, Wen Telephone No. (86-10) 62411222

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/092219

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102603607 A	25 July 2012	CN 102603607 B	11 June 2014
CN 105330582 A	17 February 2016	None	
CN 102249977 A	23 November 2011	WO 2013020390 A1	14 February 2013
		CN 102249977 B	12 June 2013
		US 9126928 B2	08 September 2015
		EP 2743261 A4	31 December 2014
		US 2014221670 A1	07 August 2014
		EP 2743261 A1	18 June 2014
CN 102600130 A	25 July 2012	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/092219

A. 主题的分类 A61K 31/4015(2006.01)i; A61P 25/08(2006.01)i 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) 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)) DWPI, SIPOABS, CNABS (CN), CPRSABS, CNMED, CNTXT, USTXT, WOTXT, EPTXT, 中国期刊网(CNKI), 中国药物专利数据库, 中国药学文摘, REGISTRY, CAPLUS, PUBMED; 奥拉西坦, 脑复智, 羟基, 氧代, 吡咯烷乙酰胺, 右旋, 晶体, 晶型, 结晶, 多晶, 形态, X衍射, 热谱, 癫痫 oxiracetam, Pyrrolidineacetamide, hydroxy, oxo, R, L, crystal, polymorph, morphic form, XRPD, DSC, epilepsy等																							
C. 相关文件 <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 102603607 A (重庆润泽医疗器械有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 说明书第[0031]-[0033]段</td> <td>1-5, 10-12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102603607 A (重庆润泽医疗器械有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 说明书第[0031]-[0033]段</td> <td>6-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105330582 A (重庆东泽医药科技发展有限公司) 2016年 2月 17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第[0099]段</td> <td>1-5, 10-12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 105330582 A (重庆东泽医药科技发展有限公司) 2016年 2月 17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第[0099]段</td> <td>6-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102249977 A (重庆润泽医疗器械有限公司) 2011年 11月 23日 (2011 - 11 - 23) 说明书第[0023]段</td> <td>6-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102600130 A (北京阜康仁生物制药科技有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 权利要求1</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 102603607 A (重庆润泽医疗器械有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 说明书第[0031]-[0033]段	1-5, 10-12	Y	CN 102603607 A (重庆润泽医疗器械有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 说明书第[0031]-[0033]段	6-9	X	CN 105330582 A (重庆东泽医药科技发展有限公司) 2016年 2月 17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第[0099]段	1-5, 10-12	Y	CN 105330582 A (重庆东泽医药科技发展有限公司) 2016年 2月 17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第[0099]段	6-9	Y	CN 102249977 A (重庆润泽医疗器械有限公司) 2011年 11月 23日 (2011 - 11 - 23) 说明书第[0023]段	6-8	Y	CN 102600130 A (北京阜康仁生物制药科技有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 权利要求1	9
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 102603607 A (重庆润泽医疗器械有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 说明书第[0031]-[0033]段	1-5, 10-12																					
Y	CN 102603607 A (重庆润泽医疗器械有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 说明书第[0031]-[0033]段	6-9																					
X	CN 105330582 A (重庆东泽医药科技发展有限公司) 2016年 2月 17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第[0099]段	1-5, 10-12																					
Y	CN 105330582 A (重庆东泽医药科技发展有限公司) 2016年 2月 17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第[0099]段	6-9																					
Y	CN 102249977 A (重庆润泽医疗器械有限公司) 2011年 11月 23日 (2011 - 11 - 23) 说明书第[0023]段	6-8																					
Y	CN 102600130 A (北京阜康仁生物制药科技有限公司) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 权利要求1	9																					
☐ 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 2017年 8月 29日		国际检索报告邮寄日期 2017年 10月 11日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 周文 电话号码 (86-10)62411222																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/092219

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	102603607	A	2012年 7月 25日	CN	102603607	B		2014年 6月 11日	
CN	105330582	A	2016年 2月 17日			无			
CN	102249977	A	2011年 11月 23日	WO	2013020390	A1		2013年 2月 14日	
				CN	102249977	B		2013年 6月 12日	
				US	9126928	B2		2015年 9月 8日	
				EP	2743261	A4		2014年 12月 31日	
				US	2014221670	A1		2014年 8月 7日	
				EP	2743261	A1		2014年 6月 18日	
CN	102600130	A	2012年 7月 25日			无			