



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101899053 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 01

(21) 申请号 201010188765. 4

A61P 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 05. 31

A61P 11/14 (2006. 01)

A61P 11/10 (2006. 01)

(66) 本国优先权数据

A61P 11/06 (2006. 01)

200910085058. X 2009. 05. 31 CN

(71) 申请人 中国医学科学院药物研究所

地址 100050 北京市宣武区先农坛街 1 号

(72) 发明人 吕扬 杜冠华 杨德智 田硕

吕丽娟 孟凡瑞

(74) 专利代理机构 北京三高永信知识产权代理

有限责任公司 11138

代理人 何文彬

(51) Int. Cl.

C07D 493/04 (2006. 01)

A61K 31/366 (2006. 01)

A61P 13/08 (2006. 01)

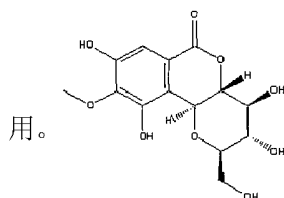
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 7 页

(54) 发明名称

岩白菜素的 C 晶型固体物质及其制备方法与用途

(57) 摘要

本发明公开了式 (I) 所示的岩白菜素的化合物的晶 C 型, 这种岩白菜素新晶型固体物质样品的制备方法, 含有这种岩白菜素新晶型的药物组合物, 发现了岩白菜素新晶型固体物质经口服固体给药后在生物体内的吸收与血药浓度特征; 新晶型固体物质改变了原有晶型固体药物有效成分在生物体内的吸收速度、增强了生物体内血药浓度而达到提高药物在临床疾病治疗中优势防治作



(I)

1. 岩白菜素化合物的晶 C 型固体物质,其特征在于,当样品的化学纯度与晶型纯度均大于 90%,当使用粉末 X 射线衍射分析采用 CuK_α 辐射实验条件时衍射峰位置 2-Theta 值($^\circ$)或 d 值(\AA)、衍射峰相对强度峰高值(Height%)或峰面积值(Area%)具有如下表示:

Peak	2-Theta	d(\AA)	Height%	Area%	Peak	2-Theta	d(\AA)	Height%	Area%
1	6.240	14.1520	53.4	72.8	22	34.342	2.6091	0.8	1.9
2	8.320	10.6183	14.5	14.5	23	34.839	2.5730	1.0	0.8
3	10.619	8.3241	10.2	12.6	24	35.658	2.5158	2.1	2.9
4	12.580	7.0304	38.1	44.0	25	36.361	2.4688	4.9	7.7
5	14.880	5.9486	4.2	5.5	26	37.081	2.4224	2.0	4.0
6	16.781	5.2787	1.2	0.6	27	37.901	2.3719	1.4	2.8
7	17.720	5.0012	21.5	20.8	28	38.720	2.3236	1.0	0.6
8	19.360	4.5811	3.6	4.0	29	39.337	2.2885	1.4	1.5
9	20.141	4.4051	3.1	2.5	30	40.680	2.2161	6.4	10.9
10	21.220	4.1834	75.7	84.0	31	41.501	2.1741	4.7	7.2
11	22.300	3.9833	14.2	14.0	32	43.140	2.0952	1.8	2.9
12	24.020	3.7017	100.0	100.0	33	44.219	2.0466	1.2	1.3
13	25.000	3.5589	4.3	4.8	34	45.960	1.9730	4.8	9.3
14	25.918	3.4348	5.1	4.2	35	47.199	1.9241	0.9	1.4
15	26.540	3.3557	4.7	4.1	36	48.481	1.8761	1.4	1.5
16	28.060	3.1773	17.3	24.5	37	49.318	1.8462	1.0	2.7
17	30.295	2.9478	1.0	1.5	38	50.001	1.8226	0.9	2.5
18	31.461	2.8412	6.0	7.8	39	52.580	1.7391	1.3	3.0
19	32.300	2.7693	9.0	9.8	40	53.399	1.7144	1.6	2.2
20	32.858	2.7235	0.5	-0.3	41	57.801	1.5938	0.9	2.1
21	34.075	2.6290	0.7	1.6	42	58.839	1.5682	0.7	1.9

2. 根据权利要求 1 所述岩白菜素的晶 C 型固体物质,其特征是在于,在使用红外光谱进行分析时在 3464、3387、2978、2940、2892、2847、2724、1705、1685、1665、1612、1527、1511、1462、1372、1347、1318、1295、1237、1208、1180、1126、1093、1073、1043、1019、992、963、907、864、843、817、789、766、723、672、649、625、593、550、540、518、495、461、441、423 cm^{-1} 处有吸收峰存在,其中 3464、2978、2892、2847、1685、1665、1318、1208、1019、843、672、518 cm^{-1} 峰为岩白菜素晶型固体物质呈现晶 C 型特征的吸收峰位置。

3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述岩白菜素的晶 C 型固体物质,其特征是在于,当使用熔点仪进行样品分析时的熔点值约在 224 ~ 226 $^\circ\text{C}$ 。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述岩白菜素的晶 C 型固体物质,其特征是在于,其 DSC 图谱中含有三个吸热峰,转变值分别在 123 $^\circ\text{C}$ 、215 $^\circ\text{C}$ 与 226 $^\circ\text{C}$ 左右。

5. 一种岩白菜素的混合晶型,其特征是在于,在其混晶样品中岩白菜素晶 C 型成分大于或等于 50%。

6. 一种岩白菜素的晶 C 型的制备方法,其特征是在于,将岩白菜素样品在 15 $^\circ\text{C}$ ~ 80 $^\circ\text{C}$ 温度下完全溶解在选自:乙腈、二甲亚砜、丙三醇、无水乙醇、无水甲醇、苯、丁酸乙酯或甲苯的一种溶剂或更多种溶剂的混合物中,然后在环境温度 4 $^\circ\text{C}$ ~ 80 $^\circ\text{C}$ 、环境湿度 10% ~ 75%、常压或真空实验条件下的重结晶获得岩白菜素的晶 B 型固体物质。

7. 一种岩白菜素的晶 C 型的制备方法,其特征是在于,使用晶 A 型或晶 B 型作为原料、通过恒温控制在大于等于 130 $^\circ\text{C}$ 条件下的物理转晶制备工艺获得岩白菜素晶 C 型固体物质。

8. 一种药物组合物,其含有治疗有效量的权利要求 1-5 中任一项的岩白菜素晶型固体物质,和一种或更多种药学上可接受载体。

9. 根据权利要求 7 的组合物,其特征在于,所述的组合物选自片剂、胶囊、丸剂、针剂、缓释制剂或控释制剂。

10. 权利要求 1-5 中任一项的岩白菜素晶型固体物质在制备用于治疗慢性前列腺炎、抗增生性疾病、镇咳祛痰和 / 或哮喘疾病的药物中的应用。

11. 权利要求 1-5 的岩白菜素晶型固体在制备由于晶型作用提高生物体内血药浓度的药物中的用途。

岩白菜素的 C 晶型固体物质及其制备方法与用途

技术领域

[0001] 本发明涉及的岩白菜素的化合物的晶 C 型,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 在中国专利 CN1615846(公开号)中记载了李杰发明的“含有岩白菜素的软胶囊剂及其制备方法”^[1],其中涉及了岩白菜素软胶囊剂制法。

[0003] 在中国专利 CN1615858(公开号)中记载了贵阳高新瑞得科技发展有限公司发明的“复方岩白菜素滴丸及其制法”^[2],其中涉及对岩白菜素与其他成分组成的复方滴丸的制法。

[0004] 在中国专利 CN1634049(公开号)中记载了云南省药物研究所发明的“岩白菜素口含片及其制备工艺”^[3],其中涉及一种岩白菜素新剂型的药物及制法。

[0005] 在中国专利 CN1660078(公开号)中记载了王红喜、易薇发明的“岩白菜素及复方岩白菜素的口腔崩解片及其制备工艺”^[4],其中涉及岩白菜素与复方岩白菜素的口腔崩解片及其制法。

[0006] 在中国专利 CN1511523(公开号)中记载了张红发明的“岩白菜素治疗慢性前列腺炎及抗增生性疾病中的新用途”^[5],其中涉及了岩白菜素在治疗慢性前列腺炎及抗增生性疾病中的新用途。

[0007] 在中国专利 CN1733766(公开号)中记载了四川滇虹医药开发有限公司发明的“具有镇咳祛痰活性的岩白菜素类化合物及其药物组合物”^[6],其中涉及了从其他科属植物中提取的岩白菜素在疗效和生物利用度方面比虎耳草科植物岩白菜提取的活性单体化合物岩白菜素更有优势。

[0008] 在中国专利 CN1762348(公开号)中记载了孙民富发明的“岩白菜素滴丸的处方及其制作方法”^[7],其中涉及了岩白菜素滴丸制剂的处方及其制法。

[0009] 在中国专利 CN1799544(公开号)中记载了云南白药集团股份有限公司发明的“复方岩白菜素滴丸及制备方法”^[8],其中涉及了利用复方岩白菜素研制的一种新剂型及其制法。

[0010] 在中国专利 CN1864679(公开号)中记载了马晶发明的“一种复方岩白菜素分散片及其制备方法”^[9],其中涉及复方岩白菜素分散片的制法。

[0011] 从文献检索到一篇发表在晶体学 E 卷杂志 2002 年第 58 卷第 609 页关于“《Bergenin monohydrate, a constituent of *Hurmiria balsamifera*, at 120K》”文章^[10],记载了岩白菜素的一水合物的单晶结构。

[0012] 《中国药典》2005 版,二部收载的岩白菜素原料和制剂,用于治疗哮喘等疾病,确定了该化合物的药物作用^[11]。

[0013] 在中国药学杂志 2009 年 1 月第 44 卷第 2 期第 92 页发表的“岩白菜素理化性质的研究”的论文中给出了岩白菜素晶 A 型的 PXRD、DSC、TGA 等分析数据结果^[12]。

[0014] 经国内外专利与文献检索,未发现有关岩白菜素的其它晶型专利或文献报道。

发明内容

[0015] 本发明发现了与上述专利或文献研究报道内容不同的岩白菜素新的晶型固体物质状态和制备方法,发现了岩白菜素新的晶型固体物质经口服给药吸收后在血液中晶型物质和血药浓度变化特征。

[0016] 本发明的研究从岩白菜素的晶型固体物质存在状态研究入手,通过晶型筛选技术、晶型生物活性评价技术,在药物的有效成分原料层面上寻找、发现晶型固体物质存在种类与状态特征,将晶型物质与药效学研究相结合,为寻找、发现、开发具有最佳临床疗效的岩白菜素的优势药用晶型固体物质提供基础科学数据。

[0017] 本发明涉及发现了岩白菜素新的晶型固体物质存在形式;发明了生产岩白菜素两种新晶型固体物质的制备方法;涉及采用这些新晶型物质作为药物活性成分制备开发药物组合物并在防治疾病中发挥最佳的临床作用。

[0018] 具体而言,本发明的发明人发现了岩白菜素存在B与C两种不同的晶型,并发现了它们的制备方法。本发明人还发现岩白菜素的两种晶型在生物体内的吸收存在显著差异,其中C晶型吸收率大于B晶型。例如,C晶型的吸收率可比B晶型高2倍以上。它们在药物治疗作用中由于血药浓度的不同而产生生物活性作用的差异。

[0019] 本发明的一个实施方案提供了岩白菜素B晶型、C晶型、或不同比例的B晶型和C晶型的混合物。

[0020] 本发明的一个实施方案提供了岩白菜素B晶型、C晶型、或不同比例的B晶型和C晶型混合物固体样品的制备方法。

[0021] 本发明的一个实施方案提供了含有岩白菜素B晶型纯品、C晶型纯品、或不同比例的B晶型和C晶型混合物的药物组合物。该药物组合物还可以包含一种或更多种药学上可接受载体。不具体限定药学上可接受载体的种类,只要它们适于药用并不会显著地影响本发明岩白菜素晶型的药效即可。

[0022] 本发明的一个实施方案涉及包含岩白菜素晶型固体物质的剂型。不具体限制剂型的种类,可以为片剂、胶囊、丸剂、针剂、缓释制剂、控释制剂等不同的药物制剂形式。

[0023] 本发明的一个实施方案提供含有岩白菜素B晶型、C晶型、B晶型+C晶型混合物的固体晶型物质在治疗过程中对药物吸收的差异影响。

[0024] 本发明的一个实施方案涉及岩白菜素的B晶型、C晶型、或不同比例的B晶型+C晶型混合物在制备用于治疗慢性前列腺炎、抗增生性疾病、镇咳祛痰和/或哮喘疾病的药物中的用途。

[0025] 根据本发明的一个实施方案的岩白菜素晶C型固体物质的形态特征:

[0026] 通过本发明的一个实施方案获得的岩白菜素晶C型固体物质,其化学纯度与晶型纯度均大于90%,当使用粉末X射线衍射分析采用CuK α 辐射实验条件时,当使用粉末X射线衍射分析采用CuK α 辐射实验条件时,衍射峰位置:2-Theta值($^{\circ}$)或d值(\AA);和衍射峰相对强度:峰高值(Height%)或峰面积值(Area%)具有如下特征峰值(见表1,图2)。表2给出岩白菜素晶C型样品的粉末X射线衍射峰值表,附图4给出岩白菜素晶C型样品的粉末X射线衍射图谱。

[0027] 表1 岩白菜素晶C型样品的粉末X射线衍射峰值

[0028]

Peak	2-Theta	d(Å)	Height%	Area%	Peak	2-Theta	d(Å)	Height%	Area%
1	6.240	14.1520	53.4	72.8	22	34.342	2.6091	0.8	1.9
2	8.320	10.6183	14.5	14.5	23	34.839	2.5730	1.0	0.8
3	10.619	8.3241	10.2	12.6	24	35.658	2.5158	2.1	2.9

[0029]

4	12.580	7.0304	38.1	44.0	25	36.361	2.4688	4.9	7.7
5	14.880	5.9486	4.2	5.5	26	37.081	2.4224	2.0	4.0
6	16.781	5.2787	1.2	0.6	27	37.901	2.3719	1.4	2.8
7	17.720	5.0012	21.5	20.8	28	38.720	2.3236	1.0	0.6
8	19.360	4.5811	3.6	4.0	29	39.337	2.2885	1.4	1.5
9	20.141	4.4051	3.1	2.5	30	40.680	2.2161	6.4	10.9
10	21.220	4.1834	75.7	84.0	31	41.501	2.1741	4.7	7.2
11	22.300	3.9833	14.2	14.0	32	43.140	2.0952	1.8	2.9
12	24.020	3.7017	100.0	100.0	33	44.219	2.0466	1.2	1.3
13	25.000	3.5589	4.3	4.8	34	45.960	1.9730	4.8	9.3
14	25.918	3.4348	5.1	4.2	35	47.199	1.9241	0.9	1.4
15	26.540	3.3557	4.7	4.1	36	48.481	1.8761	1.4	1.5
16	28.060	3.1773	17.3	24.5	37	49.318	1.8462	1.0	2.7
17	30.295	2.9478	1.0	1.5	38	50.001	1.8226	0.9	2.5
18	31.461	2.8412	6.0	7.8	39	52.580	1.7391	1.3	3.0
19	32.300	2.7693	9.0	9.8	40	53.399	1.7144	1.6	2.2
20	32.858	2.7235	0.5	-0.3	41	57.801	1.5938	0.9	2.1
21	34.075	2.6290	0.7	1.6	42	58.839	1.5682	0.7	1.9

[0030] 对于本发明的一个实施方案获得的岩白菜素晶 C 型固体物质, 在使用红外光谱的 KBr 压片分析时在 3464、3387、2978、2940、2892、2847、2724、1705、1685、1665、1612、1527、1511、1462、1372、1347、1318、1295、1237、1208、1180、1126、1093、1073、1043、1019、992、963、907、864、843、817、789、766、723、672、649、625、593、550、540、518、495、461、441、423 cm^{-1} 处有吸收峰存在, 其中 3464、2978、2892、2847、1685、1665、1318、1208、1019、843、672、518 cm^{-1} 峰为呈现岩白菜素的晶 C 型固体样品的特征吸收峰位置。附图 5 给出岩白菜素晶 C 型样品的红外吸收光谱。

[0031] 根据本发明的一个实施方案获得的岩白菜素晶 C 型固体物质, 当使用熔点仪进行样品分析时的熔点值约在 224 ~ 226 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0032] 对于岩白菜素的晶 C 型固体物质, 当使用 DSC 分析时, DSC 图谱中含有三个吸热峰, 转变值分别在 123 $^{\circ}\text{C}$ 、215 $^{\circ}\text{C}$ 与 226 $^{\circ}\text{C}$ 左右。附图 6 给出岩白菜素晶 C 型样品的 DSC 图谱。

[0033] 根据本发明一个实施方案的岩白菜素晶 C 型样品的制备方法

[0034] 本发明提供了岩白菜素晶 C 型样品的制备方法, 将岩白菜素样品在 15 $^{\circ}\text{C}$ ~ 80 $^{\circ}\text{C}$ 温度下完全溶解在选自: 乙腈、二甲亚砜、丙三醇、无水乙醇、无水甲醇、苯、丁酸乙酯或甲苯的一种溶剂或更多种溶剂的混合物中, 然后在环境温度 4 $^{\circ}\text{C}$ ~ 80 $^{\circ}\text{C}$ 、环境湿度 10% ~ 75%、常压或真空实验条件下的重结晶获得岩白菜素的晶 B 型固体物质。

[0035] 本发明还提供了岩白菜素晶 C 型固体物质样品的另一种制备方法, 使用晶 A 型或晶 B 型作为原料、通过恒温控制在大于等于 130 $^{\circ}\text{C}$ 条件下的物理转晶制备工艺获得岩白菜素晶 C 型固体物质。

[0036] 白菜素的晶型成分、给药剂量及药物制剂组合物特征:

[0037] 本发明提供了使用了岩白菜素的新晶型固体物质作为药物活性成分制备开发的各種药物组合物,含有岩白菜素的晶B型成分作为药物活性成分、或含有岩白菜素的晶C型成分作为药物活性成分、或含有岩白菜素混和晶型固体物质成分作为药物的活性成分而制备开发出的药物组合物。

[0038] 本发明提供了使用了含有岩白菜素晶型固体物质作为药物活性成分制备开发出的组合药物剂量,含有岩白菜素的晶B型成分作为药物活性成分、或含有岩白菜素的晶C型成分作为药物活性成分、或含有岩白菜素混和晶型固体物质成分作为药物的活性成分其每日用药剂量在 50 ~ 1000mg 范围内。

[0039] 本发明涉及使用了含有岩白菜素晶型固体物质作为药物活性成分而制备开发出的各種药物制剂,以岩白菜素的晶B型成分作为药物活性成分、或以岩白菜素的晶C型成分作为药物活性成分、或以岩白菜素混和晶型固体物质成分作为药物的活性成分、并使用了含有一种或多种药用赋形剂与岩白菜素晶型成分共同组合通过不同制剂工艺制备开发出供临床使用的片剂、胶囊、丸剂、针剂、缓释或控释药物制剂类型。

[0040] 本发明再一方面还涉及以岩白菜素新晶型作为活性成份的药物组合物。该药物组合物可根据本领域公知的方法制备。可通过将岩白菜素新晶型与一种或多种药学上可接受的固体或液体赋形剂和 / 或辅剂结合,制成适于人或动物使用的任何剂型。岩白菜素新晶型在其药物组合物中的含量通常为 0.1-95 重量%。

[0041] 岩白菜素新晶型或含有它的药物组合物可以单位剂量形式给药,给药途径可为肠道或非肠道,如口服、静脉注射、肌肉注射、皮下注射、鼻腔、口腔粘膜、眼、肺和呼吸道、皮肤、阴道、直肠等。

[0042] 给药剂型可以是液体剂型、固体剂型或半固体剂型。液体剂型可以是溶液剂(包括真溶液和胶体溶液)、乳剂(包括 o/w 型、w/o 型和复乳)、混悬剂、注射剂(包括水针剂、粉针剂和输液)、滴眼剂、滴鼻剂、洗剂和搽剂等;固体剂型可以是片剂(包括普通片、肠溶片、含片、分散片、咀嚼片、泡腾片、口腔崩解片)、胶囊剂(包括硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊)、颗粒剂、散剂、微丸、滴丸、栓剂、膜剂、贴片、气(粉)雾剂、喷雾剂等;半固体剂型可以是软膏剂、凝胶剂、糊剂等。

[0043] 岩白菜素新晶型可以制成普通制剂、也制成是缓释制剂、控释制剂、靶向制剂及各種微粒给药系统。

[0044] 为了将岩白菜素新晶型制成片剂,可以广泛使用本领域公知的各种赋形剂,包括稀释剂、黏合剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂、助流剂。稀释剂可以是淀粉、糊精、蔗糖、葡萄糖、乳糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、微晶纤维素、硫酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙等;湿润剂可以是水、乙醇、异丙醇等;粘合剂可以是淀粉浆、糊精、糖浆、蜂蜜、葡萄糖溶液、微晶纤维素、阿拉伯胶浆、明胶浆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、丙烯酸树脂、卡波姆、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等;崩解剂可以是干淀粉、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、碳酸氢钠与枸橼酸、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基磺酸钠等;润滑剂和助流剂可以是滑石粉、二氧化硅、硬脂酸盐、酒石酸、液体石蜡、聚乙二醇等。

[0045] 还可以将片剂进一步制成包衣片,例如糖包衣片、薄膜包衣片、肠溶包衣片,或双层片和多层片。

[0046] 为了将给药单元制成胶囊剂,可以将有效成分岩白菜素新品型与稀释剂、助流剂混合,将混合物直接置于硬胶囊或软胶囊中。也可将有效成分岩白菜素新品型先与稀释剂、黏合剂、崩解剂制成颗粒或微丸,再置于硬胶囊或软胶囊中。用于制备岩白菜素新品型片剂的各种稀释剂、黏合剂、润湿剂、崩解剂、助流剂品种也可用于制备岩白菜素新品型的胶囊剂。

[0047] 为将岩白菜素新品型制成注射剂,可以用水、乙醇、异丙醇、丙二醇或它们的混合物作溶剂并加入适量本领域常用的增溶剂、助溶剂、pH 调剂剂、渗透压调节剂。增溶剂或助溶剂可以是泊洛沙姆、卵磷脂、羟丙基- β -环糊精等;pH 调剂剂可以是磷酸盐、醋酸盐、盐酸、氢氧化钠等;渗透压调节剂可以是氯化钠、甘露醇、葡萄糖、磷酸盐、醋酸盐等。如制备冻干粉针剂,还可加入甘露醇、葡萄糖等作为支撑剂。

[0048] 此外,如需要,也可以向药物制剂中添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂或其它添加剂。

[0049] 为达到用药目的,增强治疗效果,本发明的药物或药物组合物可用任何公知的给药方法给药。

[0050] 本发明涉及的岩白菜素晶型药物组合物在有效成分的给药剂量上存在有许多因素影响,例如:用于预防和治疗的不同用途而造成每日用药剂量的不同;患病性质与患病严重程度不同而造成每日用药剂量的不同;患者性别、年龄、体表面积的不同,给药途径、给药次数、治疗目的不同而造成每日用药剂量的不同;此外,晶型样品间存在的吸收和血药浓度不同等,亦造成本发明在使用晶型岩白菜素成分的每日合适剂量范围为 0.01 ~ 150mg/kg 体重,优选为 1 ~ 100mg/kg 体重。使用时应根据实际的预防与治疗不同情况需求制定不同的晶 B 或 C 型岩白菜素有效成分总剂量方案,并可分为多次或一次给药方式完成。

[0051] 岩白菜素新品型或组合物可单独服用,或与其他治疗药物或对症药物合并使用。当岩白菜素新品型与其它治疗药物存在协同作用时,应根据实际情况调整它的剂量。

[0052] 岩白菜素晶型固体物质经口服给药后的吸收与血药浓度特征:

[0053] 本发明提供了使用了含有的岩白菜素晶 B 型固体物质经口服给药后的吸收与血药浓度,使用岩白菜素晶 B 型成分与市售晶 A 型成分通过生物学实验比较后确定了晶 B 型固体物质在生物体内具有显著的吸收和血药浓度优势,经口服岩白菜素药物在 2 小时可达最大血药浓度、且晶 B 型最大血药浓度大于市售的晶 A 型,表明了晶 B 型更适合固体经胃肠道给药易于吸收分布、岩白菜素新品 B 型固体物质改变了原有固体药物有效成分在生物体内的吸收速度、增强了生物体内血药浓度而达到提高药物在临床疾病治疗中优势防治作用。

[0054] 本发明还提供了使用岩白菜素晶 C 型固体物质经口服给药后的吸收与血药浓度,当使用岩白菜素晶 C 型成分与市售晶 A 型成分通过生物学实验比较后确定了晶 C 型固体物质在生物体内具有显著的吸收和血药浓度优势,经口服岩白菜素晶 C 型固体物质在 1 小时可达最大血药浓度、且晶 C 型最大血药浓度为晶 A 型 3 倍即表明了晶 C 型更适合固体经胃肠道给药易于吸收分布、岩白菜素新品 C 型固体物质改变了原有固体药物有效成分在生物体内的吸收速度、增强了生物体内血药浓度而达到提高药物在临床疾病治疗中优势防治作用。

[0055] 比较大鼠口服岩白菜素晶 B 型、晶 C 型与市售晶 A 型后的生物学试验数据表明,在生物体内吸收的岩白菜素血药浓度为晶 C 型 > 晶 B 型 > 晶 A 型,其中晶 C 型的最大血药浓度

是晶 A 型的 3 倍;药物在生物体内的吸收速率也是晶 C 型明显优于晶 B 型和晶 A 型。研究结果提示岩白菜素晶 C 型为一种生物学优势药用晶型固体物质,它可提高药物在生物体内的吸收速度、增强了生物体内血药浓度而达到提高药物在临床疾病治疗中优势防治作用。附图 7 给出岩白菜素三种晶型经口服给药后在大鼠血药浓度曲线图,附图 8 给出岩白菜素三种晶型经口服给药后在大鼠体内血药浓度拟合曲线图。

附图说明

- [0056] 图 1 岩白菜素晶 B 型样品的粉末 X 射线衍射图谱。
- [0057] 图 2 岩白菜素晶 B 型样品的红外吸收光谱图。
- [0058] 图 3 岩白菜素晶 B 型样品的 DSC 图谱。
- [0059] 图 4 岩白菜素晶 C 型样品的粉末 X 射线衍射图谱。
- [0060] 图 5 岩白菜素晶 C 型样品的红外吸收光谱图。
- [0061] 图 6 岩白菜素晶 C 型样品的 DSC 图谱。
- [0062] 图 7 岩白菜素三种晶型经口服给药后在大鼠血药浓度曲线图。
- [0063] 图 8 岩白菜素三种晶型经口服给药后在大鼠体内血药浓度拟合曲线图。

具体实施方式

[0064] 为更好的说明本发明的技术方案,给出以下说明性实施例,但本发明并不仅限于此。

[0065] 制备例岩白菜素晶 B 型样品的制备

[0066] 取岩白菜素样品 5g,用四氢呋喃溶剂在 20℃ 常温状态下将岩白菜素样品完全溶解,加热到温度为 40℃,在真空条件下,将溶剂快速蒸出,而制备而获得的岩白菜素晶型固体物质 4.40g。HPLC 纯度 98.7%,回收率 88%。

[0067] 通过本发明的一个实施方案获得的岩白菜素晶 B 型固体物质,其样品的化学纯度与晶型纯度均大于 90%,当使用粉末 X 射线衍射分析采用 CuK α 辐射实验条件时,衍射峰位置:2-Theta 值($^{\circ}$)或 d 值(\AA);和衍射峰相对强度:峰高值(Height%)或峰面积值(Area%)具有如下特征峰值(见图 1)。

[0068] 对于本发明的一个实施方案获得的岩白菜素晶 B 型固体物质,在使用红外光谱的 KBr 压片分析时在 3423、3389、3256、2987、2958、2942、2895、2853、2725、1704、1665、1613、1527、1512、1463、1372、1348、1336、1294、1267、1235、1218、1205、1180、1139、1127、1092、1071、1044、1026、1013、991、964、906、862、817、789、765、723、680、649、623、594、550、540、521、495、461、440、421 cm^{-1} 处有吸收峰存在,其中 3423、3256、2987、2958、2895、2853、1665、1336、1267、1218、1205、1139、1026、1013、680、521 cm^{-1} 峰为呈现岩白菜素的晶 B 型固体样品的特征吸收峰位置。附图 2 给出岩白菜素晶 B 型样品的红外吸收光谱图。

[0069] 根据本发明的一个实施方案获得的岩白菜素晶 B 型固体物质,当使用熔点仪进行样品分析时的熔点值约在 225 ~ 227℃。

[0070] 对于岩白菜素的晶 B 型固体物质,当使用 DSC 分析时,DSC 图谱中含有两个吸热峰和一个放热峰,其吸热峰转变值约在 140℃ 与 228℃ 左右、放热峰值则约在 172℃ 左右。附图 3 给出岩白菜素晶 B 型样品的 DSC 图谱。

[0071] 岩白菜素晶 C 型样品的制备

[0072] 实施例 1

[0073] 岩白菜素晶 C 型样品的制备方法 1

[0074] 取岩白菜素样品 5g, 用无水乙醇在 20℃ 常温状态下将岩白菜素样品完全溶解, 加热到温度为 40℃, 在真空条件下, 将溶剂快速蒸出, 而制备而获得的岩白菜素晶型固体物质 4.20g。HPLC 纯度 98.9%, 回收率 84%。

[0075] 通过本发明的一个实施方案获得的岩白菜素晶 C 型固体物质, 其样品的化学纯度与晶型纯度均大于 90%, 当使用粉末 X 射线衍射分析采用 CuK α 辐射实验条件时, 衍射峰位置: 2-Theta 值 (°) 或 d 值 (Å); 和衍射峰相对强度: 峰高值 (Height%) 或峰面积值 (Area%) 具有如下特征峰值 (见表 1 和图 4)。

[0076] 对于本发明的一个实施方案获得的岩白菜素晶 C 型固体物质, 在使用红外光谱进行分析时在 3464、3387、2978、2940、2892、2847、2724、1705、1685、1665、1612、1527、1511、1462、1372、1347、1318、1295、1237、1208、1180、1126、1093、1073、1043、1019、992、963、907、864、843、817、789、766、723、672、649、625、593、550、540、518、495、461、441、423cm⁻¹ 处有吸收峰存在, 其中 3464、2978、2892、2847、1685、1665、1318、1208、1019、843、672、518cm⁻¹ 峰为岩白菜素晶型固体物质呈现晶 C 型特征的吸收峰位置。

[0077] 根据本发明的一个实施方案获得的岩白菜素晶 C 型固体物质, 当使用熔点仪进行样品分析时的熔点值约在 224 ~ 226℃。

[0078] 对于岩白菜素的晶 C 型固体物质, 其 DSC 图谱中含有三个吸热峰, 转变值分别在 123℃、215℃ 与 226℃ 左右。附图 6 给出岩白菜素晶 B 型样品的 DSC 图谱。

[0079] 实施例 2 到 8

[0080] 岩白菜素晶 C 型样品的制备方法 2 到 8

[0081] 参照实施例 1 制备方法, 采用 DMF、二氧六环、正丁醇、异丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、氯仿或吡啶作溶剂, 得到岩白菜素固体。实验结果见下表 2。对所得晶体进行粉末 X 射线衍射、IR、熔点测定和 DSC 分析, 表明所得晶体晶型为岩白菜素晶 C 型。

[0082] 表 2 岩白菜素晶 C 型样品的制备结果 1

[0083]

实施例	反应溶剂	产品重量 (g)	HPLC 纯度 (%)	回收率 (%)
2	乙腈	4.35	98.7	87
3	二甲亚砜	4.20	98.5	84
4	丙三醇	4.25	99.4	85
5	无水甲醇	4.30	98.5	86
6	苯	4.30	98.3	86
7	丁酸乙酯	4.40	98.7	88

8	甲苯	4.45	98.6	89

[0084] 实施例 9

[0085] 岩白菜素晶 C 型样品的制备方法 9

[0086] 取岩白菜素样品 5g, 在室温下, 将岩白菜素样品 5g 溶于乙腈和丙三醇的混合溶剂 (乙腈和丙三醇体积比为 1 : 1) 中, 将岩白菜素样品完全溶解, 加热到温度为 50℃, 在真空条件下, 将溶剂快速蒸出, 而制备而获得的岩白菜素固体物质 4.50g。HPLC 纯度 98.5%, 回收率 90%。对所得固体进行粉末 X 射线衍射、IR、熔点测定和 DSC 分析, 表明所得固体为岩白菜素晶 C。

[0087] 实施例 10-18

[0088] 岩白菜素晶 C 型样品的制备方法 10 到 18

[0089] 参照实施例 9 制备方法, 采用混合溶剂作溶剂, 得到岩白菜素固体, 实验结果见表 3。对所得固体进行粉末 X 射线衍射、IR、熔点测定和 DSC 分析, 表明所得固体为岩白菜素晶 C 型。

[0090] 表 3 岩白菜素晶 B 型样品的制备结果 1

[0091]

实施例	反应溶剂	产品重量 (g)	HPLC 纯 度 (%)	回收率 (%)
10	1 : 1 的乙腈 : 二甲亚砜	4.20	98.1	84
11	2 : 1 的二甲亚砜 : 丙三醇	4.25	98.4	85
12	4 : 1 的无水甲醇 : 苯	4.30	98.3	86
13	3 : 2 的苯 : 丁酸乙酯	4.35	99.5	87
14	2 : 1 的乙腈 : 丙三醇	4.40	98.1	88
15	1 : 1 的二甲亚砜 : 无水甲醇	4.20	98.6	84
16	1 : 5 的丁酸乙酯 : 丙三醇	4.45	99.3	89
17	1 : 3 的甲苯 : 乙腈	4.30	98.1	86
18	1 : 1 : 1 的乙腈 : 无水甲醇 : 甲苯	4.25	98.5	85

[0092] 表中所列比例为溶剂的体积比。

[0093] 实施例 19

[0094] 使用岩白菜素的晶 A 型作为原料、通过恒温控制在 130℃ 条件下, 经过 12 小时, 获得岩白菜素的固体物质。对所得固体进行粉末 X 射线衍射、IR、熔点测定和 DSC 分析, 表明所得固体为岩白菜素晶 C 型。

[0095] 实施例 20

[0096] 使用岩白菜素的晶 B 型作为原料,通过恒温控制在 145℃条件下,经过 12 小时,获得岩白菜素的固体物质。对所得固体进行粉末 X 射线衍射、IR、熔点测定和 DSC 分析,表明所得固体为岩白菜素晶 C 型。

[0097] 实施例 21

[0098] 岩白菜素晶 C 型组合药物剂型 - 片剂的制备方法:

[0099] 含有岩白菜素晶 C 型作为有效成分的药物组合片剂制备方法,使用岩白菜素晶型物质样品作为药物活性成分、使用几种赋形剂作为制备组合药物片剂的辅料成分,按照一定比例配比制成每片含有岩白菜素晶 C 型药物成分 50 ~ 500mg 的片剂样品,表 5 给出普通片剂的配方比例:

[0100] 表 4 岩白菜素晶 C 组合药物片剂的原料药和辅料配方

[0101]

原辅料名称	配方用量 1000 片						
	配方 1	配方 2	配方 3	配方 4	配方 5	配方 6	配方 7
岩白菜素晶 C 型 (g)	50.0	100.0	150.0	200.0	250.0	300.0	500.0
乳 糖 (g)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
淀 粉 (g)	35	30	20	10	-	-	-
低取代羟丙基纤维素 (g)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
微晶纤维素 (g)	-	-	-	-	3.0	3.0	3.0
滑石粉 (g)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
硬脂酸镁 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
1%羟甲基纤维素钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量

[0102] 将一定数量的岩白菜素晶 C 型物质与赋形剂辅料制备成不同剂量片剂制剂的方法是将几种赋形剂辅料与岩白菜素晶 C 型原料药均匀混合,加入 1%羟甲基纤维素钠溶液适量制成软料,过筛制粒,湿粒烘干并过筛整粒,加入硬脂酸镁和滑石粉混合均匀后压片即得。

[0103] 实施例 22

[0104] 岩白菜素晶型与晶型固体药物在大鼠体内吸收特征及血药浓度特征:

[0105] 采用体重 200±10g 的 SD 大鼠常规饲养条件饲养,自由饮水,禁食 12h 后,按 200mg/kg 灌胃给予药物,于给药前及给药后 0.083,0.25,0.5,1,1.5,2,2.5,3,4,6,8,12(h)。眼眶取血约 0.5ml,4,000rpm 离心 15min 后取适量血浆加入 5 倍溶剂乙酸乙酯,漩涡振荡 3min,13400rpm 离心 15min。取上层有机相,氮气吹干,用适量甲醇溶解残留物,漩涡振荡 0.5min 后,13400rpm 离心 1min,取上清 20 μl 进样 HPLC 检测,Aligent Zorbax Eclipse XDB-C₁₈, (150×4.6mm, 5 μm),流动相:乙腈:水=12:88,流速:1ml/min,检测波长:220nm,结果显示岩白菜素 A、B、C 三种晶型口服固体晶型原料后血液中可以检测到岩白菜素,其中岩白菜素晶 C 型吸收最为迅速,1 小时达到最大血药浓度,血药浓度持续时间可达 8 小时,而晶 A 型与晶 B 型的药物吸收速度与血药浓度均较晶 C 型慢而低,均在 2 小时左右达到最大血药浓度,其最大血药浓度值仅为晶 C 型的 1/3 ~ 1/2。

[0106] 表 5 岩白菜素晶 A 型与晶 B 型经口服给药后的大鼠吸血药浓度数据

[0107]	取血时间 (h)	吸收面积 晶 A 型	吸收面积 晶 B 型	表
	0.083	6.3	4.3	
	0.25	7.0	6.8	
	0.5	10.0	7.0	
	1.0	16.8	8.2	
	1.5	4.4	17.8	
	2.0	40.4	59.3	
	2.5	16.7	16.6	
	3.0	25.4	35.8	
	4.0	26.6	24.3	
	6.0	5.9	13.2	
	8.0	4.9	1.3	

6 岩白菜素晶 A 型与晶 C 型经口服给药后的大鼠吸血药浓度数据

[0108]	取血时间 (h)	吸收面积 晶 A 型	吸收面积 晶 C 型
	0.083	6.3	8.1
	0.25	7.0	21.0
	0.5	10.0	11.9
	1.0	16.8	128.9
	1.5	4.4	39.7
	2.0	40.4	9.6
	2.5	16.7	9.9
	3.0	25.4	11.1
	4.0	26.6	6.4
	6.0	5.9	10.3
	8.0	4.9	4.9

[0109] 参考文献

[0110] 1. 中国专利, 公开号 CN1615846

[0111] 2. 中国专利, 公开号 CN1615858

[0112] 3. 中国专利, 公开号 CN1634049

[0113] 4. 中国专利, 公开号 CN1660078

[0114] 5. 中国专利, 公开号 CN1511523

[0115] 6. 中国专利, 公开号 CN1733766

[0116] 7. 中国专利, 公开号 CN1762348

[0117] 8. 中国专利, 公开号 CN1799544

[0118] 9. 中国专利, 公开号 CN1864679

[0119] 10. C. S. Caldas, etc. Bergenin monohydrate, a constituent of *Hurmiria balsamifera* at 120K, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 2002 Volume 58 : o609.

[0120] 11. 《中国药典》2005 版, 一部, 278 页。

[0121] 12. 《中国药理学杂志》, 2009, 44 (2) : 92, “岩白菜素理化性质的研究”。

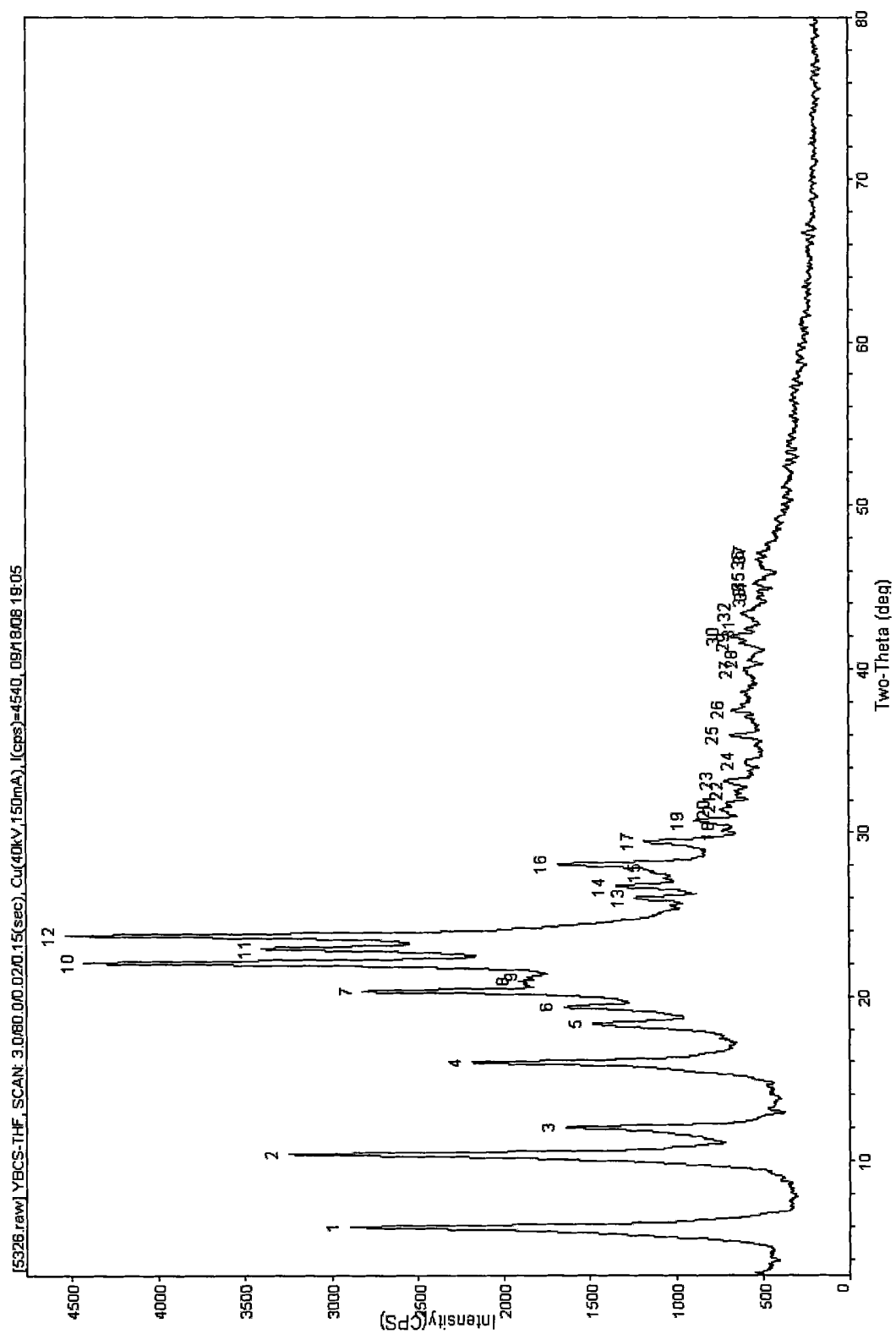


图 1

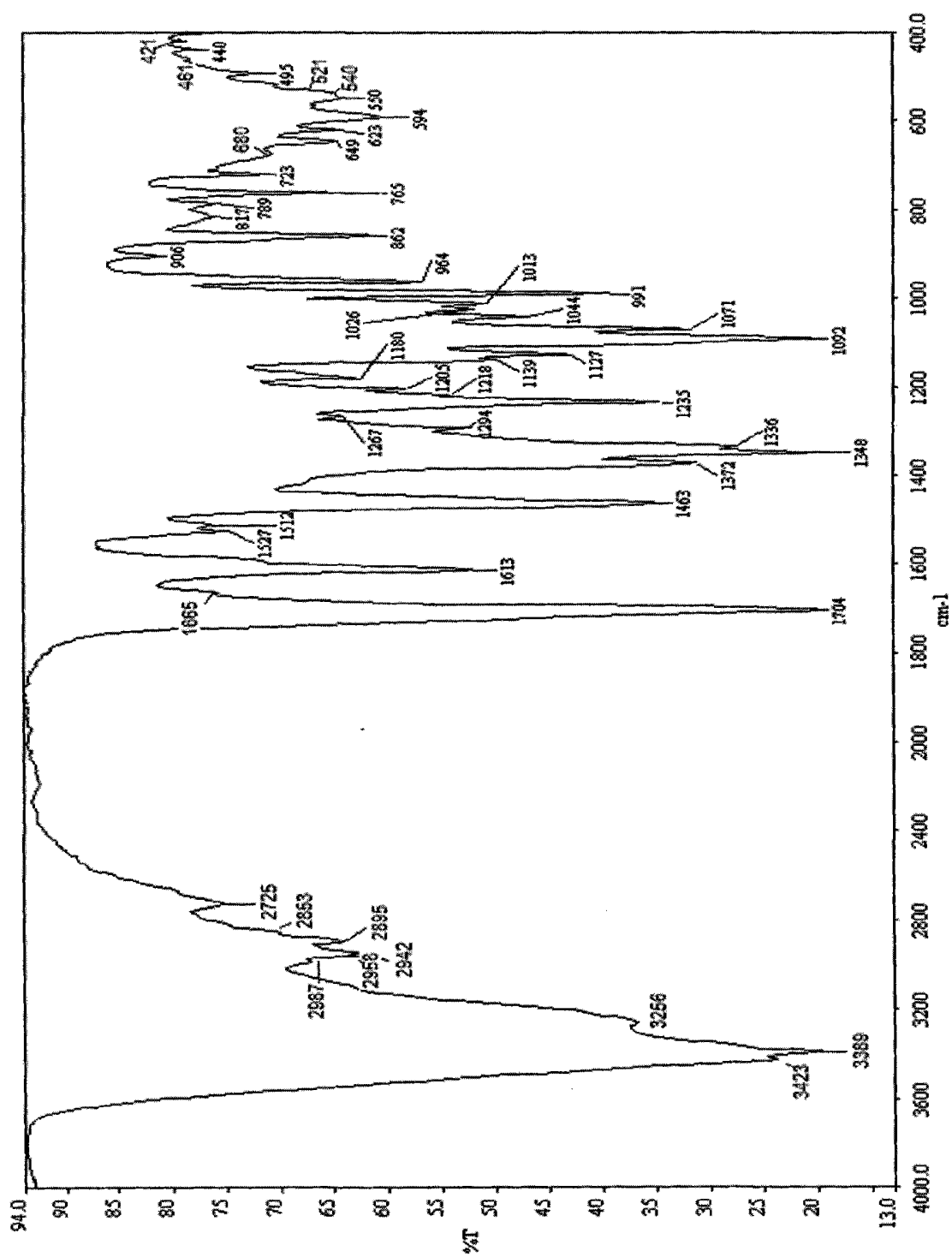


图 2

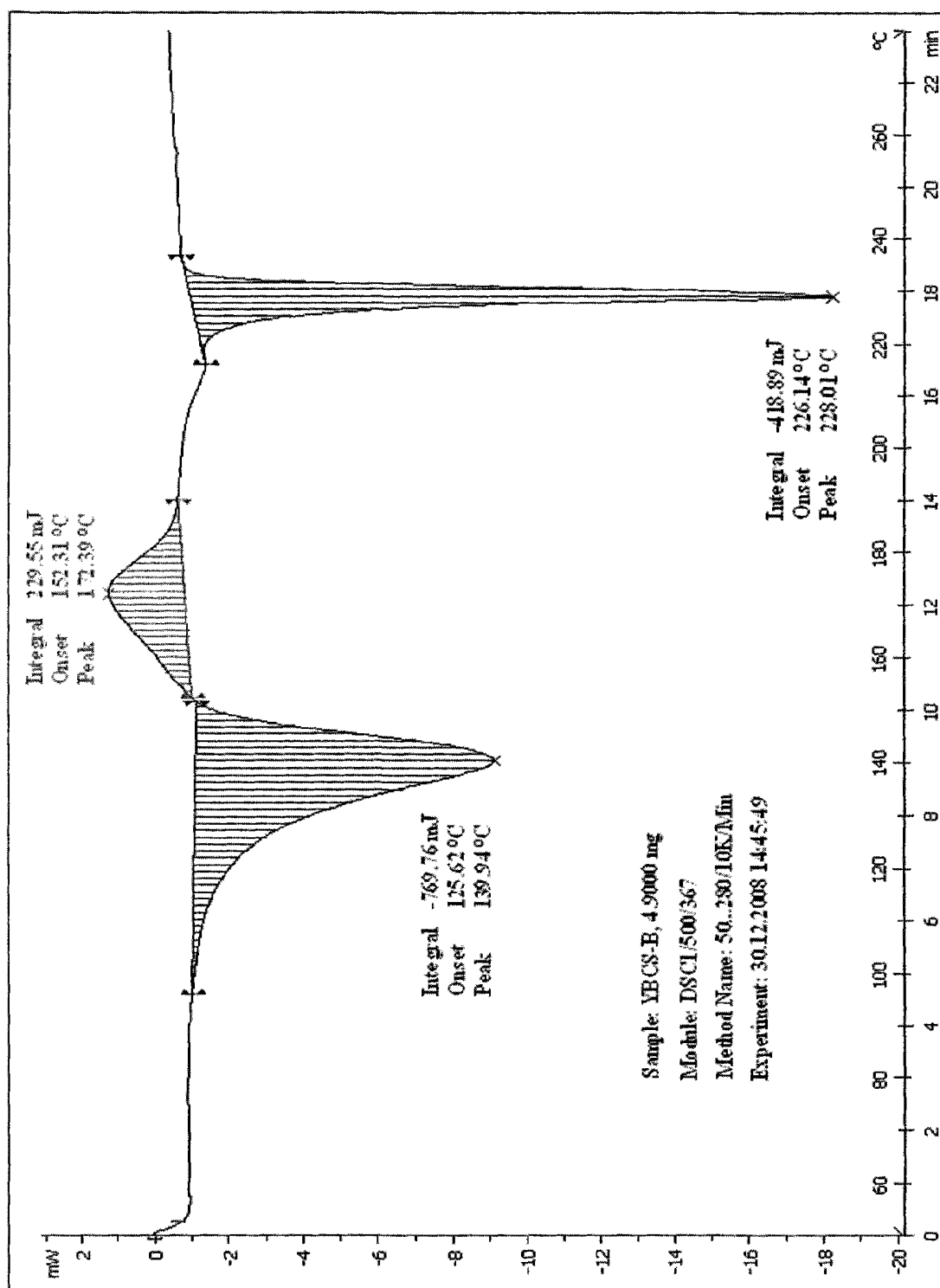


图 3

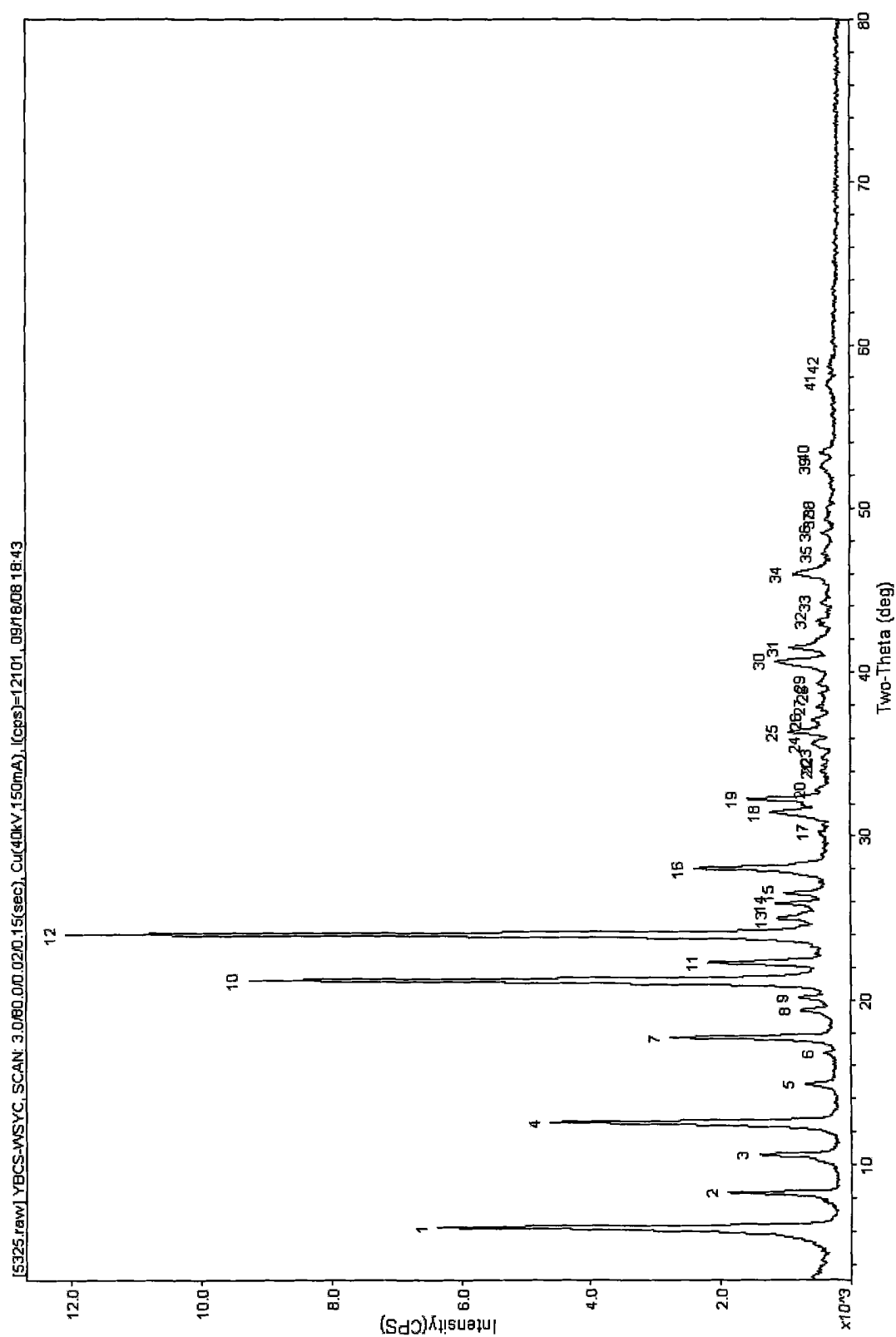


图 4

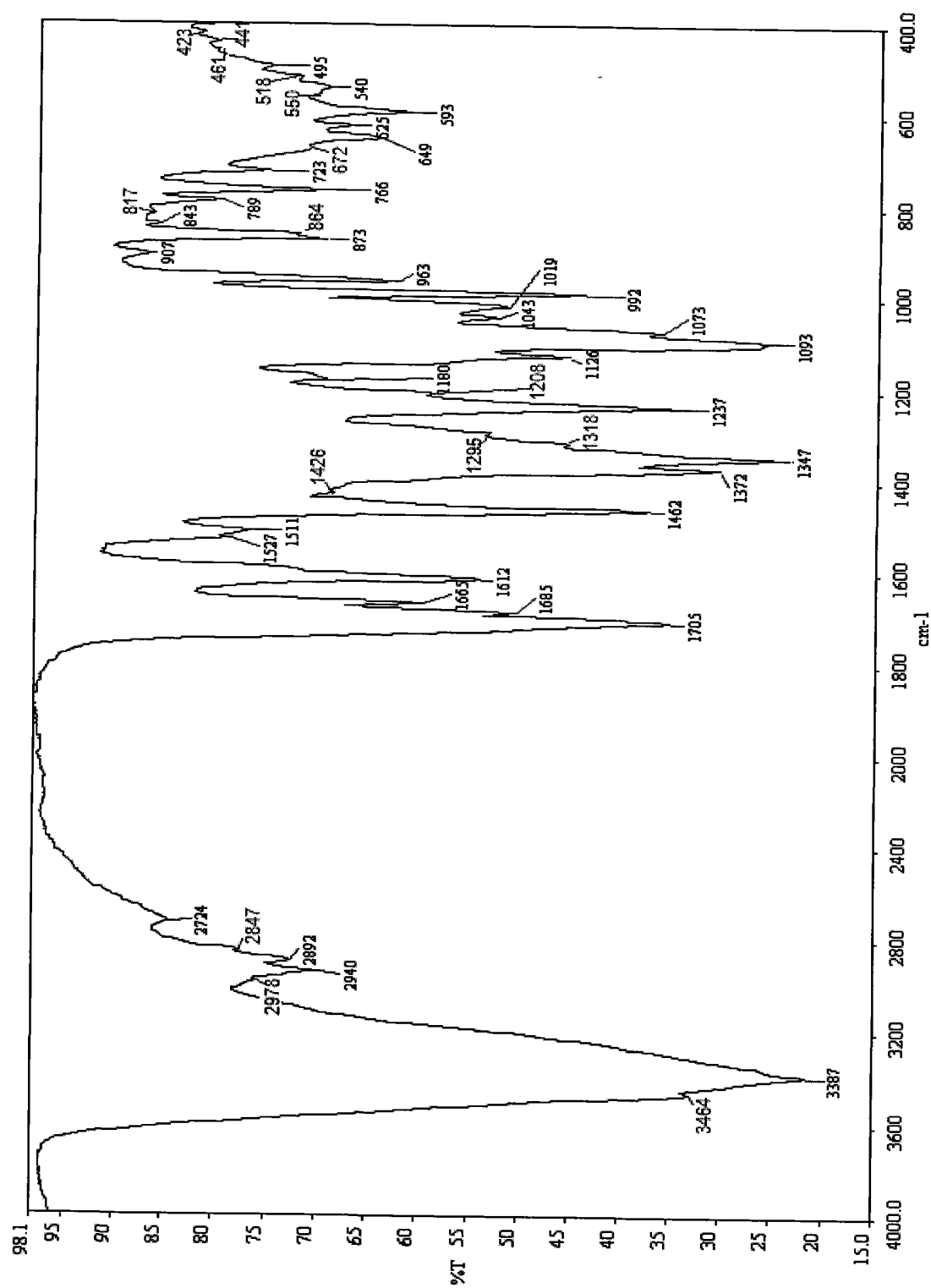


图 5

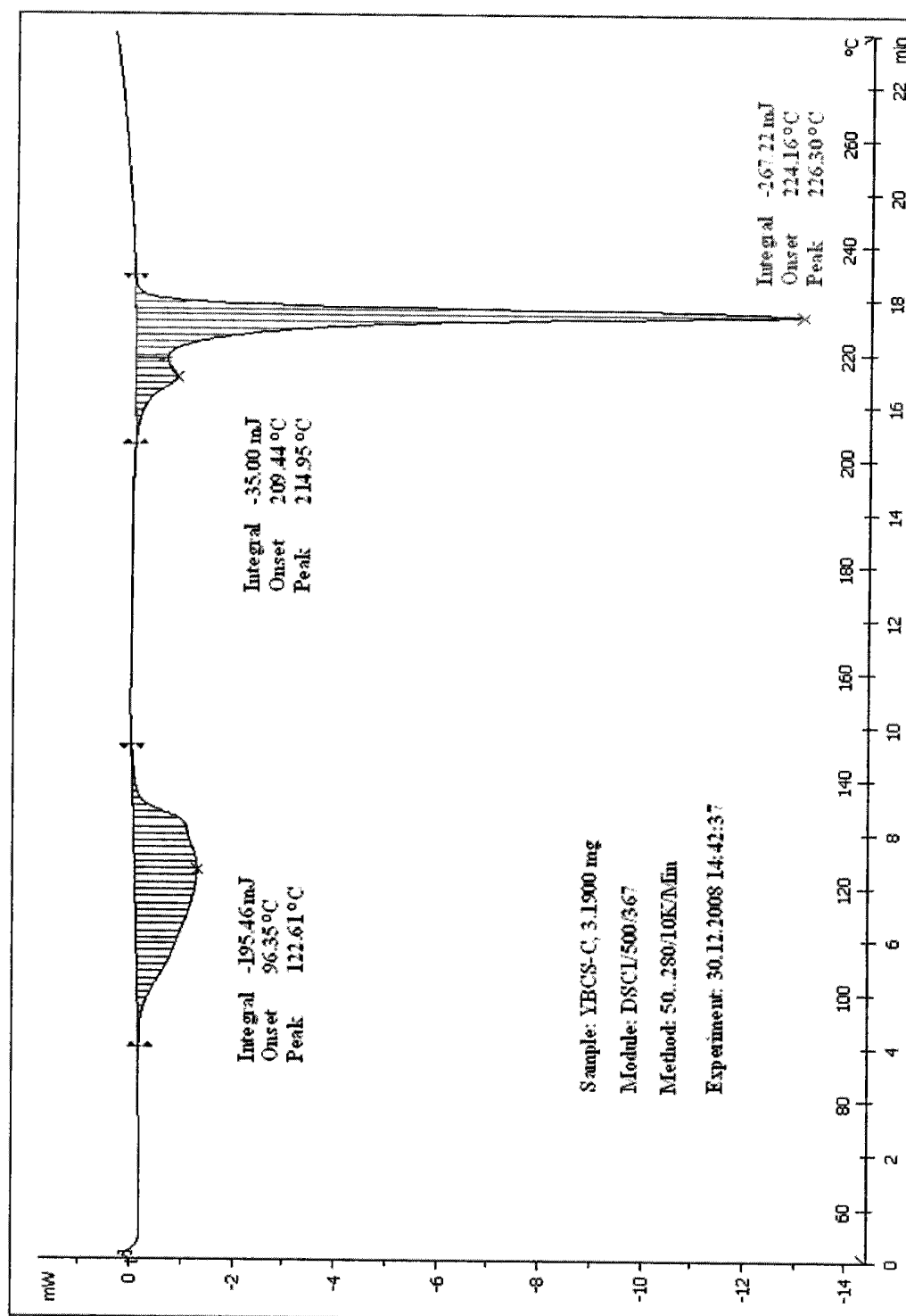


图 6

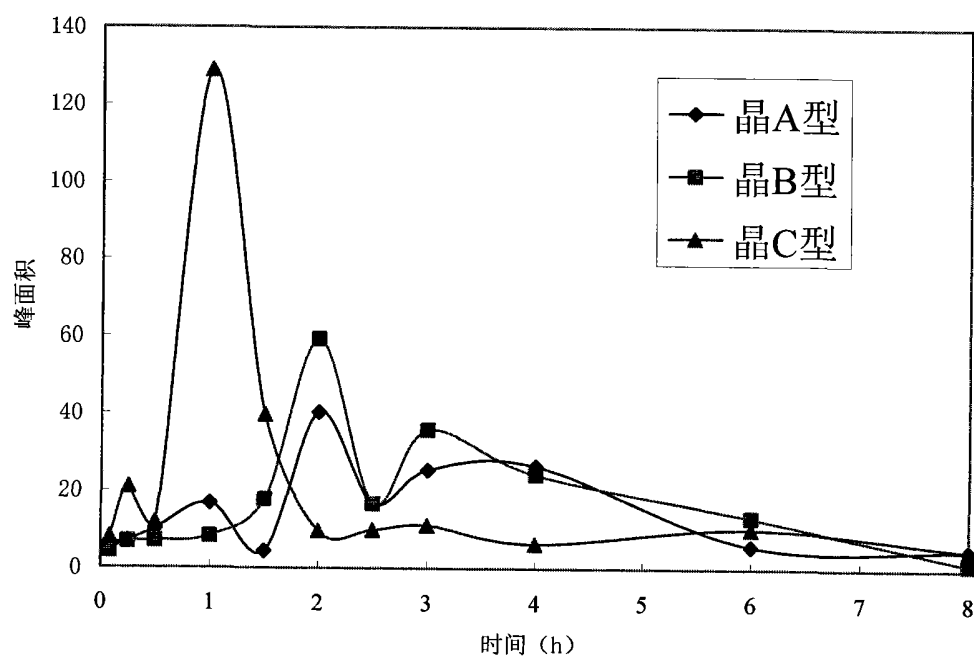


图 7

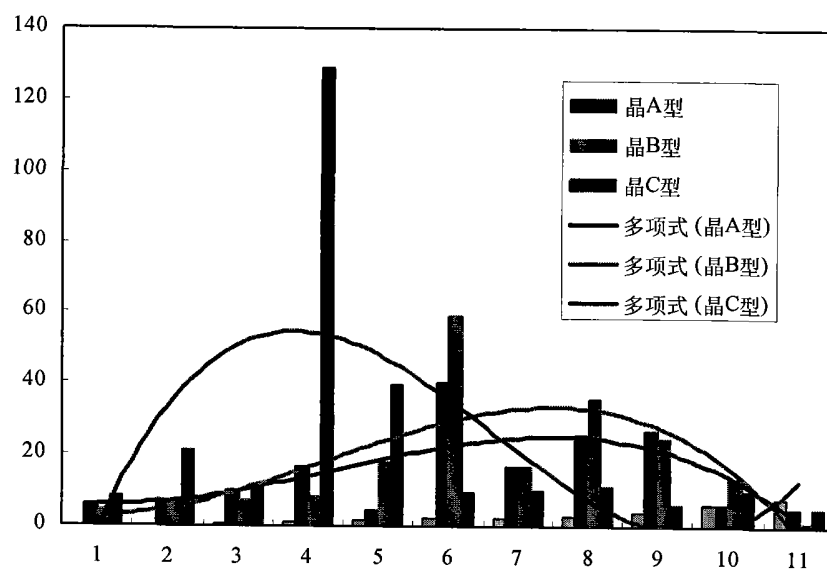


图 8