



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102872033 A

(43) 申请公布日 2013.01.16

(21) 申请号 201210417073.1

(22) 申请日 2012.10.26

(71) 申请人 吴俊华

地址 210009 江苏省南京市鼓楼区汉口路  
22 号

(72) 发明人 施桦 张广 吴俊华

(74) 专利代理机构 江苏银创律师事务所 32242

代理人 何震花

(51) Int. Cl.

A61K 31/58(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

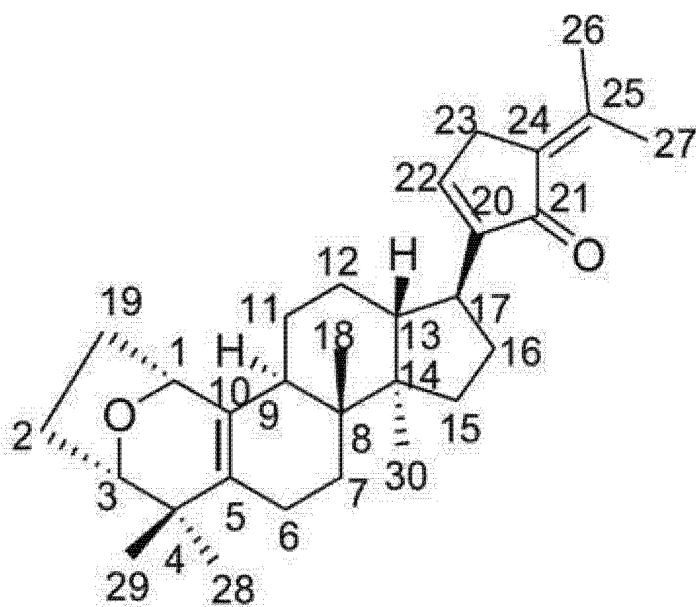
(54) 发明名称

Gypensapogenin A 在治疗或预防肾纤维化的  
药物中的应用

(57) 摘要

本发明提供了 GypensapogeninA 在制备治疗  
或预防肾纤维化的药物中的应用,属于药物新用  
途技术领域。本发明涉及的 GypensapogeninA 在  
制备治疗或预防肾纤维化药物中的用途属于首次  
公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其  
对于肾纤维化抑制活性强得意想不到,不存在由  
其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实  
质性特点,同时用于肾纤维化的防治显然具有显  
著的进步。

1. Gypensapogenin A 在治疗或预防肾纤维化的药物中的应用, 所述化合物 Gypensapogenin A 结构如式(I)所示:



式(I)。

## Gypensapogenin A 在治疗或预防肾纤维化的药物中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物新用途,具体地涉及Gypensapogenin A在制备治疗或预防肾纤维化的药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 肾纤维化(包括肾间质纤维化和肾小球硬化)是各种原因引起的肾脏损害最后阶段的主要病理基础,肾纤维化发生机制较为复杂,与多种因素有关,其中主要与细胞外基质细胞产生细胞的增殖和活化,血管活性物质、细胞因子以及细胞外基质转换失衡有关,肾间质纤维化几乎是所以原发或继发肾脏疾病进展到终末期肾衰竭的共同途径。

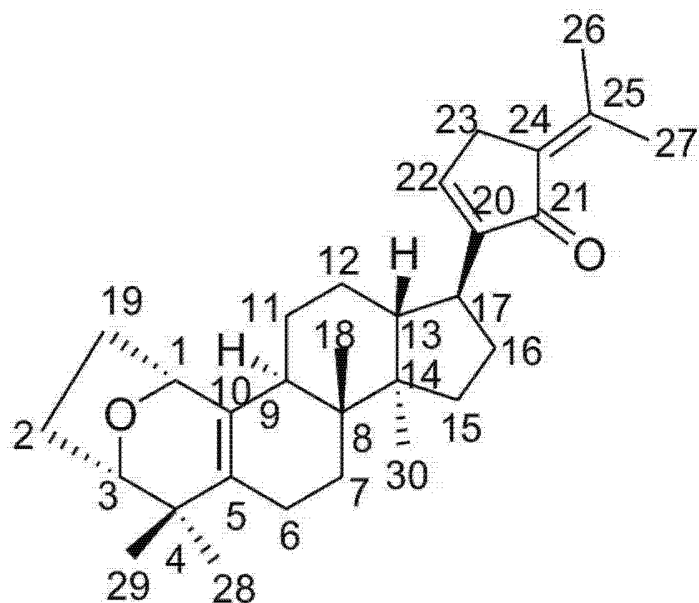
[0003] 本发明涉及的化合物Gypensapogenin A是一个2012年发表(Li, N. et al., 2012. Triterpenes possessing an unprecedented skeleton isolated from hydrolyzate of total saponins from Gynostemma pentaphyllum. European Journal of Medicinal Chemistry 50, 173 - 178.)的新骨架化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,目前的用途仅仅涉及人肿瘤细胞株的细胞毒活性(Li, N. et al., 2012. Triterpenes possessing an unprecedented skeleton isolated from hydrolyzate of total saponins from Gynostemma pentaphyllum. European Journal of Medicinal Chemistry 50, 173 - 178.),对于本发明涉及的Gypensapogenin A在制备治疗或预防肾纤维化药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于肾纤维化抑制活性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于肾纤维化的防治显然具有显著的进步。

### 发明内容

[0004] 本发明提供Gypensapogenin A在制备预防或治疗肾纤维化的药物中的应用。

[0005] 所述化合物Gypensapogenin A结构如式(I)所示:

[0006]



[0007] 式(I)

[0008] 本发明涉及的 Gypensapogenin A 在制备治疗或预防肾纤维化药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于肾纤维化抑制活性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于肾纤维化的防治显然具有显著的进步。

### 具体实施方式

[0009] 本发明所涉及化合物 Gypensapogenin A 的制备方法参见文献(Li, N. et al., 2012. Triterpenes possessing an unprecedented skeleton isolated from hydrolyzate of total saponins from *Gynostemma pentaphyllum*. *European Journal of Medicinal Chemistry* 50, 173-178. 和 Wei, J.X. et al., 1982. Two new dammaran sapogenins from leaves of *Panax notoginseng*. *Planta Medica*, 45(3): 167-171.)。

[0010] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明,但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制,而是由权利要求加以限定。

[0011] 实施例 1:本发明所涉及化合物 Gypensapogenin A 片剂的制备:

[0012] 取 20 克化合物 Gypensapogenin A,加入制备片剂的常规辅料 180 克,混匀,常规压片机制成 1000 片。

[0013] 实施例 2:本发明所涉及化合物 Gypensapogenin A 胶囊剂的制备:

[0014] 取 20 克化合物 Gypensapogenin A,加入制备胶囊剂的常规辅料如淀粉 180 克,混匀,装胶囊制成 1000 片。

[0015] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0016] 试验 Gypensapogenin A 对单侧输尿管结扎大鼠肾间质纤维化的影响

[0017] 1.1 材料

[0018] 贝那普利,北京诺华制药有限公司生产;羟脯氨酸(HYP)试剂盒,南京建成生物公

司 ;纤维连结蛋白(FN) 试剂盒购自上海生物制品所。

[0019] 实验动物 :普通级 Wistar 大鼠,雄性,体重 150-200g, SD 大鼠。

[0020] 1.2 试验方法与结果

[0021] 大鼠 90 只,随机分 9 组,即假手术组、模型组、苯那普利灌胃 10mg/kg 组、Gypensapogenin A 静脉注射 2.5 mg/kg 组、Gypensapogenin A 静脉注射 5 mg/kg 组、Gypensapogenin A 静脉注射 25 mg/kg 组、Gypensapogenin A 灌胃 5mg/kg 组、Gypensapogenin A 灌胃 10mg/kg 组、Gypensapogenin A 灌胃 50mg/kg 组,动物喂养 1 周,各大鼠以 10% 水合氯醛 3.0mL/kg 腹腔注射麻醉后,将大鼠右侧卧位固定与手术台上,剪毛后用碘酒、75% 酒精消毒手术区,行左侧腹切口,逐层切开皮肤、肌肉及腹壁各层,暴露并分离左侧输尿管,假手术组仅切开腹腔并游离左侧输尿管,但不结扎和剪断,其他各组大鼠用 4-0 丝线结扎两道,上一道结扎点位于左肾下极水平,然后在两道结扎点剪断输尿管,逐层缝合,术后 10 天 10% 水合氯醛麻醉后处死各组动物,取血,按纤维连结蛋白测定说明测定说明纤维联接蛋白(FN)。生理盐水反复灌洗后留取左侧肾脏,肾组织经 4% 的多聚甲醛缓冲液固定。切取适量肾组织,按羟脯氨酸试剂盒测定说明测定羟脯氨酸。

[0022] 常规病理学检①肉眼观察 :假手术组肾脏颜色鲜红,表明光滑,包膜光泽,无粘连。其他各组肾脏体积增大,颜色苍白,表明呈颗粒状,类似人体大白肾,少数区域肾包膜粘连。②光镜检查 :假手术组肾单位结果清晰,肾小球囊无扩张或炎细胞浸润。模型对照组大片肾小管坏死,肾间质纤维细胞增生,肾小管扩张,内有大量棕黄色遮光物质或坏死脱落的上皮细胞,肾小球数目减少,部分肾小球纤维化并与包曼氏囊壁粘连,囊腔消失。给药各组病变与模型对照组类似,但均有不同程度的形态学改善,尤以 Gypensapogenin A 灌胃大剂量各组显著,与模型对照组比较有明显差异。

[0023] 表 1 Gypensapogenin A 对单侧输尿管结扎大鼠肾间质纤维化的影响

[0024]

组别	剂量 (mg/kg)	羟脯氨酸 (ug/g)	纤维连结蛋白 (mg/L)
假手术组	---	330±53	5.3±1.3
模型组	--	740±157	25.3±5.8
苯那普利组	10	510±132	17.3±3.6**
Gypensapogenin A	2.5	696±162	22.3±6.0
静脉注射组	5	616±118*	19.3±6.3*
	25	576±98**	17.3±6.2**
Gypensapogenin A	5	704±162	22.3±6.5
灌胃组	10	614±118*	19.3±6.2*
	50	574±98**	17.3±6.3*

[0025] \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , 与模型组相比较

[0026] 对各组 FN、HYP 进行 T 检验。结果见表 1, Gypensapogenin A 静脉注射 5 mg/kg 组、Gypensapogenin A 静脉注射 25 mg/kg 组、Gypensapogenin A 灌胃 10mg/kg 组、Gypensapogenin A 灌胃 50mg/kg 组降低 FN、HYPP 水平(与模型对照组比较,  $P < 0.05$  或 0.01)。

[0027] 结论 :Gypensapogenin A 能够显著降低肾间质纤维化 FN、HYPP 水平的升高, 抑制肾间质纤维化, 可以用来制备抗肾纤维化药物。