



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101712618 A

(43) 申请公布日 2010.05.26

(21) 申请号 200810223651.1

A61P 3/06 (2006.01)

(22) 申请日 2008.10.06

A61P 3/10 (2006.01)

(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 杜冠华 吕扬 常颖 方莲花

王珂 杨秀颖

(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.

C07C 69/732 (2006.01)

C07C 67/52 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 8 页

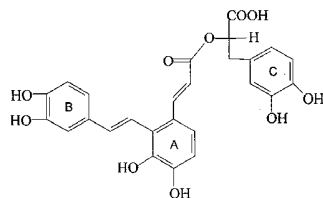
(54) 发明名称

丹酚酸 A 两种晶型物质、制法以及药物组合物与用途

(57) 摘要

本发明公开了化合物丹酚酸 A 的两种晶型固体物质 ; 还公开了这两种晶型固体物质样品的制备方法 ; 涉及采用晶型物质作为药物活性成分制备开发出的药物组合物, 以及其在心脑血管系统、免疫系统、高脂血症、糖尿病及其并发症的防治等

方面的应用。



丹酚酸 A 分子结构。

1. 丹酚酸 A 化合物的 α 晶型固体物质,其特征在于,其化学纯度与晶型纯度均大于 90% 且不含有结晶溶剂,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	6.120	14.4297	12.6	0.7	9	36.960	2.4301	18.9	1.0
2	8.801	10.0387	50.5	48.2	10	40.180	2.2425	35.8	35.6
3	20.261	4.3793	100.0	92.1	11	41.660	2.1662	17.9	1.0
4	21.900	4.0551	31.6	1.7	12	44.161	2.0491	37.9	34.1
5	22.979	3.8671	78.9	100.0	13	47.041	1.9302	38.9	51.4
6	28.480	3.1314	5.3	0.3	14	48.560	1.8733	20.0	1.1
7	32.980	2.7137	2.1	0.1	15	50.060	1.8206	22.1	1.2
8	34.980	2.5630	31.6	1.7					

2. 根据权利要求 1 的丹酚酸 A 化合物的 α 晶型固体物质,其特征在于,所述的丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质在使用红外光谱进行分析时在 3365.5、1688.9、1603.2、1520.0、1491.0、1445.1、1356.0、1284.2、1258.2、1190.5、1112.6、1070.8、1042.8、971.3、935.2、864.9、809.2、756.7、722.6、627.6、592.0、521.5、485.2、454.0 cm^{-1} 处有吸收峰存在,其中 3365.5、1491.0、1258.2、1190.5、1070.8、809.2、592.0、485.2、521.5、485.2、454.0 cm^{-1} 峰为丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质呈现晶型特征的吸收峰位置。

3. 根据权利要求 1 的丹酚酸 A 化合物的 α 晶型固体物质,其特征在于,所述的丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质的 DSC 图谱中存在 2 个吸热峰,其转变值分别在 78 $^\circ\text{C}$ 左右和 178 $^\circ\text{C}$ 左右。

4. 丹酚酸 A 化合物的 β 晶型固体物质,其特征在于,其化学纯度与晶型纯度均大于 90% 且不含有结晶水或结晶溶剂,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	5.640	15.6566	5.8	0.3	9	36.200	2.4794	34.8	1.6
2	7.280	12.1328	31.9	1.5	10	38.000	2.3660	40.6	1.9
3	9.637	9.1701	50.7	59.3	11	40.260	2.2382	37.7	1.8
4	18.780	4.7212	60.9	2.9	12	42.400	2.1301	39.1	1.9
5	19.440	4.5624	53.6	2.5	13	46.460	1.9529	10.1	0.5
6	20.840	4.2589	59.4	2.8	14	48.940	1.8596	33.3	1.5
7	22.881	3.8835	100.0	100.0	15	51.081	1.7866	39.1	26.9
8	32.460	2.7560	46.4	2.2					

5. 根据权利要求 4 的丹酚酸 A 化合物的 β 晶型固体物质,其特征在于,所述的丹酚

酸 A 的 β 晶型固体物质在使用红外光谱进行分析时在 3364.7、1862.8、1722.1、1687.3、1603.0、1520.0、1492.3、1444.5、1355.0、1284.2、1259.4、1189.3、1112.0、1072.2、1042.7、971.8、936.5、865.2、809.5、757.3、722.2、627.8、591.9 cm^{-1} 处有吸收峰存在,其中 3364.7、1862.8、1722.1、1492.3、1259.4、1189.3、1072.2、809.5、591.9 cm^{-1} 峰为丹酚酸 A 的 β 晶型固体物质呈现晶型特征的吸收峰位置。

6. 根据权利要求 4 的丹酚酸 A 化合物的 β 晶型固体物质,其特征在于,所述的丹酚酸 A 的 β 晶型固体物质的 DSC 图谱中存在一个吸热峰,其转变值在 178 $^{\circ}\text{C}$ 左右。

7. 制备权利要求 1-3 中任一所述的丹酚酸 A 化合物的 α 晶型固体物质的方法,其特征在于,先使用选自乙腈、DMF、二氧六环、正丁醇、异丙醇、无水乙醇、甲醇、四氢呋喃、甲酸、95%乙醇、乙酸乙酯、水、DMSO 或正丙醇的单一溶剂,在 15 $^{\circ}\text{C}$ ~80 $^{\circ}\text{C}$ 温度下将丹酚酸 A 样品完全溶解,并经环境温度 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制备工艺获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质。

8. 制备权利要求 1-3 中任一所述的丹酚酸 A 化合物的 α 晶型固体物质的方法,其特征在于,先使用选自乙腈、DMF、二氧六环、正丁醇、异丙醇、无水乙醇、甲醇、四氢呋喃、甲酸、95%乙醇、乙酸乙酯、水、DMSO 或正丙醇中不同种类溶剂中的任意两种或多种经不同配比组合制成的混合溶剂系统在 15 $^{\circ}\text{C}$ ~80 $^{\circ}\text{C}$ 温度下将丹酚酸 A 样品完全溶解并经环境温度 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制备工艺获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质。

9. 制备权利要求 1-3 中任一所述的丹酚酸 A 化合物的 α 晶型固体物质的方法,其特征在于,采用物理力学晶格破坏和分子重排转晶方法制备获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质、或通过改变物理的压力条件、温度条件制备获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质。

10. 制备权利要求 1-3 中任一所述的丹酚酸 A 化合物的 α 晶型固体物质的方法,其特征在于,先使用选自乙腈、DMF、二氧六环、正丁醇、异丙醇、无水乙醇、甲醇、四氢呋喃、甲酸、95%乙醇、乙酸乙酯、水、DMSO 或正丙醇的单一溶剂将丹酚酸 A 样品完全溶解;或使用选自乙腈、DMF、二氧六环、正丁醇、异丙醇、无水乙醇、甲醇、四氢呋喃、甲酸、95%乙醇、乙酸乙酯、水、DMSO 或正丙醇不同种类溶剂中的任意两种或多种经不同配比组合制成的混合溶剂系统在 15 $^{\circ}\text{C}$ ~80 $^{\circ}\text{C}$ 温度下将丹酚酸 A 样品完全溶解再采用冷喷雾或热喷雾方法快速制备获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质。

11. 制备权利要求 4-6 中任一所述的丹酚酸 A 化合物的 β 晶型固体物质的方法,其特征在于,将权利要求 1-3 中任一所述的丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质样品放置在 95~115 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中经 40~80 分钟转晶后即制备获得丹酚酸 A 的 β 晶型固体物质样品。

12. 一种药物组合物,其特征在于,以丹酚酸 A 的晶型样品作为药物活性成分,所述的丹酚酸 A 的晶型样品选自权利要求 1-3 中任一所述的丹酚酸 A 的 α 晶型成分、如权利要求 4-6 中任一所述的丹酚酸 A 的 β 晶型成分作、或含有如权利要求 1-3 中任一所述丹酚酸 A 的 α 晶型成分和如权利要求 4-6 中任一所述丹酚酸 A 的 β 晶型成分按任意比例混合获得的混晶成分。

13. 根据权利要求 12 的药物组合物,其特征在于,还含有酚酸类或黄酮类化合物。

14. 根据权利要求 12 的药物组合物,其特征在于,还含有中药或中药提取物。

15. 根据权利要求 12-14 中任一药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物选自片

剂、胶囊、丸剂、针剂、缓释或控释药物制剂。

16. 权利要求 1-3 中任一丹酚酸 A 的 α 晶型物质在制备防治心脑血管系统、免疫系统、高脂血症、糖尿病及其并发症的药物中的应用。

17. 权利要求 4-6 中任一丹酚酸 A 的 β 晶型物质在制备防治心脑血管系统、免疫系统、高脂血症、糖尿病及其并发症的药物中的应用。

18. 权利要求 1-3 中任一丹酚酸 A 的 α 晶型成分和如权利要求 4-6 中任一丹酚酸 A 的 β 晶型成分按任意比例混合获得的混晶成分在制备防治心脑血管系统、免疫系统、高脂血症、糖尿病及其并发症的药物中的应用。

丹酚酸 A 两种晶型物质、制法以及药物组合物与用途

技术领域

[0001] 本发明涉及发现了丹酚酸 A 在固体状态下的两种晶型物质存在形式 ; 涉及发明了丹酚酸 A 固体物质的 α 晶型样品和 β 晶型样品的制备方法。

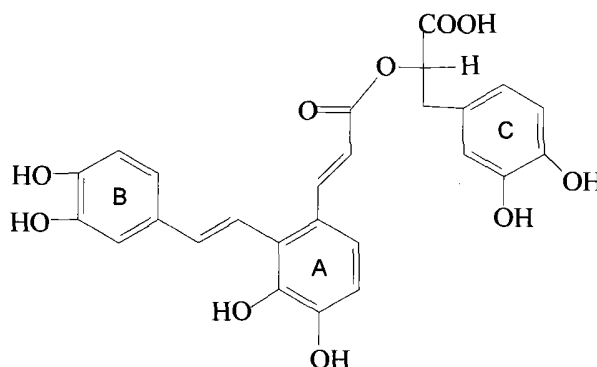
[0002] 本发明涉及利用晶型丹酚酸 A 的晶型固体物质作为活性成分制备开发出药物及其组合物在心脑血管系统、免疫系统、高脂血症、糖尿病及其并发症等疾病中的临床应用。特别是由于丹酚酸 A 的晶型固体物质影响了药物有效成分在生物体内的吸收速度、增强了生物体内血药浓度从而达到提高药物临床防治作用。

背景技术

[0003] 丹 酚 酸 A, 系 统 命 名 : 3-{2-[2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-vinyl]-3,4-dihydroxy-phenyl}-acrylic Acid 1-carboxy-2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-ethyl ester。

[0004] 分子结构如下所示 :

[0005]



[0006] 现有技术中主要是公开了丹酚酸 A 的制备工艺和剂型。

[0007] 在中国专利申请号 200810000904.9 中公开了北京克莱博医药开发有限责任公司和中国医学科学院药物研究所联合发明的“制备富含丹酚酸 A 的丹参提取物的方法”^[1], 其中公开了丹酚酸 A 的提取制备方法 (如下)。本发明是利用该提取方法获得丹酚酸 A 物质基础上研究开发出两种晶型固体物质, 其主要提取步骤如下 :

[0008] (1) 向丹参饮片或初粉中加入适量的提取溶剂进行回流提取或渗滤 ; 过滤, 得提取液, 将提取液浓缩 ; 加乙醇, 边加边搅拌, 至达醇浓度为 40 ~ 90 %, 放置, 使沉淀静置, 取上清液浓缩, 得浓缩液 ; 或在一定温度下, 加入澄清剂, 搅拌, 过滤, 将滤液浓缩, 得浓缩液。

[0009] (2) 将浓缩液在 40 ~ 100 °C 的温度下保温 6 ~ 72 小时。

[0010] (3) 将上述保温后溶液用酸调节 pH 值为 1 ~ 6 ; 用有机溶剂萃取, 得萃取液, 所述有机溶剂优选为三氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸丙酯或乙酸丁酯 ; 回收有机溶剂, 得萃取物。

[0011] (4) 将上述萃取物用溶剂溶解 ; 经色谱柱吸附, 优选色谱柱中的填料为大孔树脂、凝胶或聚酰胺 ; 洗脱 ; 收集并合并含有丹酚酸 A 的组分, 干燥, 得富含丹酚酸 A 得丹参提取物。

[0012] 在中国专利 CN 1830947A(公开号)中公开了王国振发明的“一种丹酚酸 A 的提取方法”^[2]。其涉及发明了一种丹酚酸 A 的提取方法,其发明制备丹酚酸 A 的收率高,纯度好,性能稳定,提取物中丹酚酸 A 含量可达 80%以上,并可实现大规模生产。

[0013] 在中国专利 CN 101121658A(公开号)中公开了王国振发明的“制备丹酚酸 A 的控制方法”^[3]。其中涉及发明了一种制备丹酚酸 A 的控制方法,其发明方法通过控制丹酚酸 A 在最终提取物中的含量,使得最终提取物性能更加稳定,且对所需药品要求较低,更加通和适合工业化生产。

[0014] 在中国专利 CN 1887849A(公开号)中公开了正大青春宝药业有限公司发明的“丹参丹酚酸 A 的制备方法”^[4]。其中涉及发明了一种丹参丹酚酸 A 的制备方法,其发明具有提取率高,纯度好,提取物中丹酚酸 A 含量可达 90%以上,产品质量稳定,可用于大规模生产。

[0015] 在中国专利 CN 101041620A(公开号)中公开了正大青春宝药业有限公司发明的“丹参丹酚酸 A 的制备方法”^[5]。其中涉及发明了一种丹参丹酚酸 A 的制备方法,其发明具有提取率高,纯度好,提取物中丹酚酸 A 含量可达 90%以上,产品质量稳定,适用于大规模生产。

[0016] 在中国专利 CN 101019824A(公开号)中公开了北京本草天然药物研究院发明的“一种含有丹参丹酚酸 A 的口服药物组合物及其制备方法”^[6]。其中涉及发明了一种含有丹参丹酚酸 A 的口服药物组合物及其制备方法。

[0017] 在中国专利 CN 101049298A(公开号)中公开了正宇(香港)国际有限公司发明的“丹酚酸 A 微丸和丹酚酸 A 胶囊”^[7]。其中涉及发明了一种丹酚酸 A 微丸和胶囊的制备工艺,及其药理作用。

[0018] 在中国专利 CN 1994277A(公开号)中公开了北京本草天然药物研究院发明的“一种丹参丹酚酸 A 固体制剂及其制备方法”^[8]。其中涉及发明了一种丹参丹酚酸 A 固体制剂及其制备方法。

[0019] 在中国专利 CN 1987452A(公开号)中公开了北京本草天然药物研究所发明的“一种丹参丹酚酸 A 检测分析方法”^[9]。其中涉及发明了一种丹参丹酚酸 A 检测分析方法,包括丹参药材、含有丹参的药物制剂、丹参丹酚酸 A 样品、含有丹参丹酚酸 A 的药物制剂的高效液相色谱法检测分析。

[0020] 在中国专利 CN 101125123A(公开号)中公开了北京本草天然药物研究所发明的“一种丹参丹酚酸 A 注射制剂及其制备方法”^[10]。其中涉及发明了一种丹参丹酚酸 A 注射制剂及其制备方法。

[0021] 在中国专利 CN 100999470A(公开号)中公开了北京本草天然药物研究所发明的“一种丹参丹酚酸 A 及制剂的制备方法和用途”^[11]。其中涉及发明了从中药丹参中提取丹参丹酚酸 A 的方法、质量控制方法及其药物组合物。

[0022] 在中国专利 CN 101019878A(公开号)中公开了北京本草天然药物研究院发明的“一种含有丹参丹酚酸 A 的注射药物组合物及其制备方法”^[12]。其中涉及发明了一种含有丹参丹酚酸 A 的注射药物组合物及其制备方法。

[0023] 在中国专利 CN 1994288A(公开号)中公开了北京本草天然药物研究院发明的“一种治疗心血管疾病的丹参丹酚酸 A 片剂及其制备方法”^[13]。其中涉及发明了一种治疗心血管疾病的丹参丹酚酸 A 片剂及其制备方法。

[0024] 在中国专利 CN 1969822A(公开号)中公开了北京本草天然药物研究院发明的“一种治疗心血管疾病的丹参丹酚酸 A 注射制剂及其制备方法”^[14]。其中涉及发明了一种治疗心血管疾病的丹参丹酚酸 A 注射制剂及其制备方法。

[0025] 在中国专利 CN 101130498A(公开号)中公开了浙江大学发明的“一种丹酚酸 A 的提取纯化方法”^[15]。其中涉及发明了一种丹酚酸 A 的提取纯化方法,其发明方法最终提取物得率达 0.3% 以上,丹酚酸 A 的纯度达到 90% 以上,避免了以往方法中的柱层析步骤。

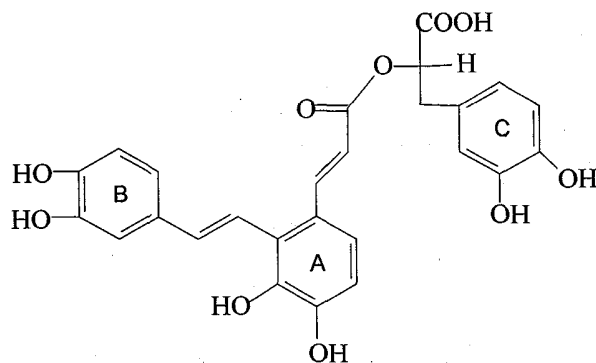
[0026] 在中国专利 CN 1110139A(公开号)中公开了中国医学科学院医药生物技术研究所以发明的“丹酚酸 A 用于治疗肿瘤新用途”^[16]。其中涉及发明了为丹酚酸 A 开拓了新的用途,预期丹酚酸 A 应用于临床肿瘤治疗将可取得更优的疗效。

[0027] 经文献检索大多是关于丹酚酸 A 药理作用研究进展的文献,未见其固体晶型物质制备方法方面的报道。

发明内容

[0028] 丹酚酸 A 分子结构如下所示:

[0029]



[0030] 本发明发现了丹酚酸 A 的两种新晶型固体物质存在形式;发明了生产丹酚酸 A 的两种新晶型固体物质的制备方法;涉及采用两种新晶型固体物质作为药物活性成分制备开发出的药物组合物在防治心脑血管系统、免疫系统、高脂血症、糖尿病及其并发症等疾病发挥更好的临床防治作用。

[0031] 本发明目的之一:是提供丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质和 β 晶型固体物质的存在状态和描述方式。

[0032] 本发明目的之二:是提供丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质和 β 晶型固体物质样品的制备方法。

[0033] 本发明目的之三:是提供含有丹酚酸 A 的两种晶型固体物质作为药物有效活性成分制备开发的药物组合物在心脑血管系统、免疫系统、高脂血症、糖尿病及其并发症等疾病的临床防治中发挥优势作用。

[0034] 本发明目的之四:是提供了使用丹酚酸 A 的晶型固体物质作为药物活性成分制备开发出的组合药物的人体每日用药剂量在 1 ~ 100mg 范围内。

[0035] 本发明目的之五:是提供使用了丹酚酸 A 的晶型固体物质作为药物活性成分制备开发出的各种供临床使用的片剂、胶囊、丸剂、针剂、缓释或控释药物制剂类型。

[0036] 本发明目的之六:是提供使用了丹酚酸 A 的晶型固体物质作为药物活性成分开发

制备的药物制剂经口服用药途径后在生物体内具有明显的吸收和血药浓度优势。

[0037] 本发明目的之七：是提供使用了丹酚酸 A 的晶型固体物质作为药物活性成分制备出的药物组合物及其药物制剂在心脑血管系统、免疫系统、高脂血症、糖尿病及其并发症的防治等方面发挥优势的临床防治作用。

[0038] 本发明目的之八：是提供使用了丹酚酸 A 的晶型固体物质作为药物活性成分并与酚酸类或黄酮类或其他化学物质制备出的药物组合物及药物制剂在疾病防治方面发挥的优势临床治疗作用。

[0039] 本发明目的之九：是提供使用了丹酚酸 A 的晶型固体物质作为药物活性成分与中药或中药提取物制备出的药物组合物及药物制剂在疾病防治方面发挥的优势临床治疗作用。

[0040] 1. 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品形态特征：

[0041] 1.1 本发明所述的丹酚酸 A 的 α 晶型固体，其化学纯度与晶型纯度均大于 90% 且不含有结晶溶剂，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。表 1 为丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的粉末 X 射线衍射峰值表，附图 1 为丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的粉末 X 射线衍射图谱。

[0042] 表 1 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的粉末 X 射线衍射峰值

[0043]

Peak	2-Theta	d(\AA)	Height%	Area%	Peak	2-Theta	d(\AA)	Height%	Area%
1	6.120	14.4297	12.6	0.7	9	36.960	2.4301	18.9	1.0
2	8.801	10.0387	50.5	48.2	10	40.180	2.2425	35.8	35.6
3	20.261	4.3793	100.0	92.1	11	41.660	2.1662	17.9	1.0
4	21.900	4.0551	31.6	1.7	12	44.161	2.0491	37.9	34.1
5	22.979	3.8671	78.9	100.0	13	47.041	1.9302	38.9	51.4
6	28.480	3.1314	5.3	0.3	14	48.560	1.8733	20.0	1.1
7	32.980	2.7137	2.1	0.1	15	50.060	1.8206	22.1	1.2
8	34.980	2.5630	31.6	1.7					

[0044] 1.2 本发明涉及的丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质，在使用红外光谱的 KBr 压片分析时在 3365.5、1688.9、1603.2、1520.0、1491.0、1445.1、1356.0、1284.2、1258.2、1190.5、1112.6、1070.8、1042.8、971.3、935.2、864.9、809.2、756.7、722.6、627.6、592.0、521.5、485.2、454.0 cm^{-1} 处有吸收峰，其中 3365.5、1491.0、1258.2、1190.5、1070.8、809.2、592.0、521.5、485.2、454.0 cm^{-1} 峰为呈现丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质的特征吸收峰位置。附图 2 为丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的红外吸收光谱图。

[0045] 1.3 本发明涉及的丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质，其 DSC 图谱中存在两个吸热峰，其转变值分别约在 78 $^\circ\text{C}$ 左右和 178 $^\circ\text{C}$ 左右。附图 3 为丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的 DSC 谱图。

[0046] 2. 丹酚酸 A 的 β 晶型固体样品形态特征：

[0047] 2.1 本发明涉及的丹酚酸 A 的 β 晶型固体物质，其化学纯度与晶型纯度均大于

90%且不含有结晶水或结晶溶剂,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。表2为丹酚酸A的 β 晶型固体样品的粉末X射线衍射峰值表,附图4为丹酚酸A的 β 晶型固体样品的粉末X射线衍射图谱。

[0048] 表2 丹酚酸A的 β 晶型固体样品的粉末X射线衍射峰值

[0049]

Peak	2-Theta	d(\AA)	Height%	Area%	Peak	2-Theta	d(\AA)	Height%	Area%
1	5.640	15.6566	5.8	0.3	9	36.200	2.4794	34.8	1.6
2	7.280	12.1328	31.9	1.5	10	38.000	2.3660	40.6	1.9
3	9.637	9.1701	50.7	59.3	11	40.260	2.2382	37.7	1.8
4	18.780	4.7212	60.9	2.9	12	42.400	2.1301	39.1	1.9
5	19.440	4.5624	53.6	2.5	13	46.460	1.9529	10.1	0.5
6	20.840	4.2589	59.4	2.8	14	48.940	1.8596	33.3	1.5
7	22.881	3.8835	100.0	100.0	15	51.081	1.7866	39.1	26.9
8	32.460	2.7560	46.4	2.2					

[0050] 2.2 本发明涉及的丹酚酸A的 β 晶型固体样品,在使用红外光谱的显微透镜分析时在3364.7、1862.8、1722.1、1687.3、1603.0、1520.0、1492.3、1444.5、1355.0、1284.2、1259.4、1189.3、1112.0、1072.2、1042.7、971.8、936.5、865.2、809.5、757.3、722.2、627.8、591.9 cm^{-1} 处有吸收峰,其中3364.7、1862.8、1722.1、1492.3、1259.4、1189.3、1072.2、809.5、591.9 cm^{-1} 峰为呈现丹酚酸A的 β 晶型固体物质的特征吸收峰位置。附图5为丹酚酸A的 β 晶型样品的红外吸收光谱图。

[0051] 2.3 本发明涉及的丹酚酸A的 β 晶型固体物质,其DSC图谱中存在一个吸热峰,其转变值约在178 $^{\circ}\text{C}$ 左右。附图6为丹酚酸A的 β 晶型固体样品的DSC图谱。

[0052] 3. 丹酚酸A的 α 晶型固体样品制备方法:

[0053] 3.1 本发明还公开了丹酚酸A的 α 晶型固体物质的制备方法,利用选自乙腈、DMF、二氧六环、正丁醇、异丙醇、无水乙醇、甲醇、四氢呋喃、甲酸、95%乙醇、乙酸乙酯、水、DMSO或正丙醇14种溶剂中的单一溶剂,在15 $^{\circ}\text{C}$ ~80 $^{\circ}\text{C}$ 温度下将丹酚酸A样品完全溶解,并在环境温度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制备工艺获得丹酚酸A的 α 晶型固体物质。

[0054] 3.2 本发明还公开了丹酚酸A的 α 晶型固体物质的另一种制备方法,利用选自乙腈、DMF、二氧六环、正丁醇、异丙醇、无水乙醇、甲醇、四氢呋喃、甲酸、95%乙醇、乙酸乙酯、水、DMSO或正丙醇14种溶剂中的混合有机溶剂系统在15 $^{\circ}\text{C}$ ~80 $^{\circ}\text{C}$ 温度下将丹酚酸A样品完全溶解,并经环境温度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制备工艺获得丹酚酸A的 α 晶型固体物质。

[0055] 3.3 本发明还公开了丹酚酸A的 α 晶型固体物质的第3种制备方法,采用物理力学晶格破坏和分子重排转晶方法制备获得丹酚酸A的 α 晶型固体物质、或通过改变物理的压力条件、温度条件制备获得丹酚酸A的 α 晶型固体物质。

[0056] 3.4 本发明还公开了丹酚酸A的 α 晶型固体物质的第4种制备方法,采用选自乙

腈、DMF、二氧六环、正丁醇、异丙醇、无水乙醇、甲醇、四氢呋喃、甲酸、95%乙醇、乙酸乙酯、水、DMSO 或正丙醇 14 种溶剂中的单一溶剂或混合溶剂系统在 15℃～80℃温度下将丹酚酸 A 样品完全溶解再采用冷喷雾或热喷雾方法快速制备获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质。

[0057] 需要说明的问题：由于可用于制备 α 晶型丹酚酸 A 样品的单一有机溶剂共有 14 种、两种或两种以上的溶剂组合有上百种，每种有机溶剂沸点值不同、对丹酚酸 A 样品溶解度不同，造成在使用不同溶剂条件下制备丹酚酸 A 的 α 晶型样品时其实验的环境温度、湿度、时间等变量值可存在一定差异性和变化区间范围。

[0058] 4. 丹酚酸 A 的 β 晶型固体样品制备方法特征：

[0059] 本发明公开了丹酚酸 A 的 β 晶型固体物质制备方法，将本发明的丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质样品放置在 95～115℃恒温箱中经 40～80 分钟转晶后即制备获得丹酚酸 A 的 β 晶型固体物质样品。

[0060] 5. 丹酚酸 A 的晶型成分、给药剂量及药物制剂组合物特征：

[0061] 5.1 本发明涉及了以丹酚酸 A 的晶型固体样品作为药物活性成分的各种药物组合物，所述的丹酚酸 A 的晶型选自丹酚酸 A 的 α 晶型、丹酚酸 A 的 β 晶型以及丹酚酸 A 的 α 晶型和 β 晶型成分按任意比例混合获得的混晶。这些药物组合物还可以含有酚酸类、黄酮类及其他化学物质作为药物活性成分；或含有中药或中药提取物组合成分作为药物活性成分。

[0062] 5.2 本发明涉及的使用了丹酚酸 A 的晶型固体样品的给药剂量范围，其每日用药剂量为每日 1～100mg 丹酚酸 A 晶型物质。包括以丹酚酸 A 的 α 晶型成分作为药物活性成分的药物组合物、或以丹酚酸 A 的 β 晶型成分作为药物活性成分的药物组合物、或以丹酚酸 A 的 α 晶型成分和 β 晶型成分按任意比例混合获得的混晶成分作为药物活性成分的药物组合物、以及以丹酚酸 A 的晶型固体物质与酚酸类、黄酮类及其他化学物质组合成分作为药物活性成分的药物组合物、或以丹酚酸 A 的晶型固体物质与中药或中药提取物组合成分作为药物活性成分的药物组合物，

[0063] 5.3 本发明涉及使用丹酚酸 A 的晶型物质成分作为药物活性成分的各种药物制剂，使用了含有一种或多种药用赋形剂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。含有丹酚酸 A 的晶型固体物质可以是每日用药剂量范围。

[0064] 6. 丹酚酸 A 的晶型口服给药的吸收与血药浓度特征：

[0065] 使用本发明所述丹酚酸 A 的晶型固体物质作为药物活性成分开发制备的各种药物制剂及药物组合物通过口服给药途径，而具有明显的吸收优势并经口服给药后在生物体内能够使血液中的丹酚酸 A 成分含量快速达到有效防治疾病的血药浓度要求。

[0066] 7. 丹酚酸 A 的晶型成分的口服给药与药效学特征：

[0067] 7.1 本发明涉及丹酚酸 A 晶型固体药物对 2 型糖尿病模型大鼠的空腹血糖值影响，其特征是通过生物学研究试验发现当给予 2 型糖尿病模型大鼠口服丹酚酸 A 晶型固体药物 2 周后其空腹血糖值有显著的降低作用。附图 7 为 2 型糖尿病大鼠模型及口服给予丹酚酸 A 晶型固体药物前后的空腹血糖变化值。

[0068] 7.2 本发明涉及丹酚酸 A 晶型固体药物对 2 型糖尿病模型大鼠的体重值影响，其特征是通过生物学研究试验发现当给予 2 型糖尿病模型大鼠口服丹酚酸 A 晶型固体药物 3 周后其体重值有显著上升趋势。附图 8 为 2 型糖尿病大鼠模型及口服给予丹酚酸 A 晶型固体

药物前后的体重变化值。

[0069] 7.3 使用丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品口服给药吸收特征是口服给药后在生物体内具有明显的吸收优势,并使血液中丹酚酸 A 成分含量快速达到有效防治疾病的浓度要求。大鼠口服丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质 (100mg/kg) 后血浆药时曲线见附图 9。大鼠口服丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质 (100mg/kg) 后血药峰浓度大于 300ng/ml,给药 12h 后大鼠血中仍可以检测到原型药,丹酚酸 A 晶型成分口服后在大鼠各主要组织中均分布,结果见附图 10。

[0070] 7.4 丹酚酸 A 的晶型固体物质作为药物活性成分通过口服给药途径在防治心脑血管系统、免疫系统、高脂血症、糖尿病及其并发症等疾病中发挥的临床优势作用,其原因是丹酚酸 A 固体物质的晶型影响了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,使含量快速达到有效防治疾病的浓度要求,从而达到提高药物在临床中的有效防治作用。

[0071] 需要说明的问题:本发明涉及使用丹酚酸 A 的晶型固体物质作为药物活性成分在给药剂量上存在有许多因素影响,例如:用于预防和治疗用途不同而造成每日用药剂量的不同;患病种类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丹酚酸 A 的晶型成分作为药物活性成分的每日合适剂量范围不同。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型丹酚酸 A 有效成分总剂量方案,并可分为多次或一次给药方式完成。

[0072] 本发明与现有技术不同是发现了新的丹酚酸 A 的晶型固体物质,发现了丹酚酸 A 的晶型固体物质存在状态与制备方法及其药物组合物在临床中的应用。从丹酚酸 A 的固体物质存在状态研究入手,通过晶型筛选技术,在药物有效成分的原料层面上寻找、发现固体物质存在种类与状态特征,将晶型研究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丹酚酸 A 的晶型固体药物提供基础科学研究数据。

[0073] 以往研究表明,丹酚酸 A 对急慢性脑血管性疾病、心血管性疾病、肝炎、肝硬化、肿瘤等方面均显示出改善和治疗作用。本专利通过生物学研究发现了丹酚酸 A 除有以上生物活性外还具有降低血糖、促进细胞葡萄糖吸收及改善动物体重等新的临床作用。丹酚酸 A 晶型物质促进了固体药物的吸收从而使丹酚酸 A 能够更好的发挥其对各种疾病的临床防止作用。

附图说明

[0074] 图 1 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的粉末 X 射线衍射图谱

[0075] 图 2 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的红外吸收光谱图

[0076] 图 3 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的 DSC 图谱

[0077] 图 4 丹酚酸 A 的 β 晶型固体样品的粉末 X 射线衍射图谱

[0078] 图 5 丹酚酸 A 的 β 晶型固体样品的红外吸收光谱图

[0079] 图 6 丹酚酸 A 的 β 晶型固体样品的 DSC 图谱

[0080] 图 7 2 型糖尿病大鼠模型及口服给予丹酚酸 A 晶型固体药物前后的空腹血糖变化值

- [0081] 图 8 2 型糖尿病大鼠模型及口服给予丹酚酸 A 晶型固体药物前后的体重变化值
[0082] 图 9 大鼠口服丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品后血药浓度
[0083] 图 10 大鼠口服丹酚酸 A (100mg/kg) 5, 20, 60 分钟后各组织中含量

具体实施方式

[0084] 下面的实施例用来进一步说明本发明,但这并不意味着对本发明的任何限制。

[0085] 实施例 1

[0086] 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的制备方法 1:

[0087] 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品制备方法,其特征是先使用丙酮或乙醇溶剂在 15 ~ 25℃ 常温状态下将丹酚酸 A 样品完全溶解、控制温度于 45℃ 利用真空抽滤或旋蒸方法将样品中的溶剂快速抽滤或蒸干、样品再经干燥工艺最终制备获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品。

[0088] 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的制备方法 2:

[0089] 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品制备方法,其特征是先使用正丙醇加水比例为 2 : 1 配置成混合溶液后在 15 ~ 25℃ 常温状态下将丹酚酸 A 样品完全溶解、控制温度于 45℃ 利用真空抽滤或旋蒸方法将样品中的溶剂快速抽滤或蒸干、样品再经干燥工艺最终制备获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品。

[0090] 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的制备方法 3:

[0091] 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品制备方法,其特征是先使用固体样品作为制备原料,采用物理力学晶格破坏和分子重排转晶方法制备获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质、或通过改变物理的压力条件、温度条件制备获得丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品。

[0092] 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品的制备方法 4:

[0093] 丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品制备方法,其特征是先使用丙酮溶剂在 15 ~ 25℃ 常温状态下将丹酚酸 A 样品完全溶解,再采用冷喷雾或热喷雾方法快速制备获得晶型丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品。

[0094] 实施例 2

[0095] 丹酚酸 A 的 β 晶型固体样品的制备方法 1:

[0096] 丹酚酸 A 的 β 晶型固体样品制备方法,其特征是将丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品放置在 105℃ 恒温箱内经 60 分钟的加热转晶后即获得丹酚酸 A 的 β 晶型固体样品。

[0097] 实施例 3

[0098] 丹酚酸 A 的晶型成分口服给药的药效学特征:

[0099] 实验动物:SD 雄性大鼠 120 只,体重 180 ~ 200g,购于北京维通利华实验技术有限公司,通过造模实验获得 2 型糖尿病模型大鼠,检测大鼠血清中 TG、TC、LDL-C、NEFA 等血脂水平以及 SOD、MDA 等血生物化学指标证明 2 型糖尿病大鼠造模成功。

[0100] 实验方法:对 2 型糖尿病大鼠大鼠,禁食 12h 后,分别灌胃给予丹酚酸 A 晶型固体药物各 3mg/kg,每日一次,连续给药 6 周。在给药前及给药后 3 天、1 周、2 周、6 周空腹时眼眶取血,在给药前及给药后 3 天、1 周、2 周、3 周空腹时测量大鼠体重,具体见图 7 和图 8。实验结果表明:口服给予丹酚酸 A 晶型固体药物可明显降低大鼠空腹血糖值和提高大鼠体重,显示了较好的药效学特征。

[0101] 实施例 4

[0102] 丹酚酸 A 的晶型与晶型固体药物在大鼠体内吸收特征和血药浓度特征：

[0103] 实验动物采用体重 195 ± 10 g 的 SD 雄性大鼠，常规条件饲养，自由饮水，禁食 12h 后，灌胃给予丹酚酸 A α 晶型固体（按 100mg/kg 剂量）生理盐水液。大鼠口服丹酚酸 A (100mg/kg) 后 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 180, 360, 720 分钟取血，各时间点测血药浓度，血浆药时曲线见图 9。大鼠口服丹酚酸 A (100mg/kg) 后血药峰浓度为 318ng/mL，给药 12h 后大鼠血中仍可以检测到丹酚酸 A 原型。

[0104] 取雄性 SD 大鼠，随机分成 3 组，每组 6 只。口服丹酚酸 A 100mg/kg，分别于给药后 5、20 和 60min 处死动物。立即分取心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、大肠、小肠、肌肉、脂肪、睾丸、膀胱。精密称重，经生物样品处理后，测定组织中丹酚酸 A 浓度，大鼠口服丹酚酸 A (100mg/kg) 后各组织药物浓度分布特征见图 10。由图可见，大鼠口服丹酚酸 A 后，在体内分布较广。其中以肝、肾和肺浓度最高。

[0105] 大鼠给药后 5min 各组织中药物浓度自高向低排序为：肝脏>肾>肺>胃>小肠>脾>大肠>心，其余组织中未检测到。

[0106] 给药后 20min 各组织中药物浓度自高向低排序为：肾>肝脏>肺>胃>小肠>脾>脑>大肠>心>睾丸>肌肉>脂肪。

[0107] 给药后 60min 各组织中药物浓度自高向低排序为：肝脏>肾>肺>小肠>脾>大肠>胃>心>脑>睾丸>肌肉>脂肪>膀胱。

[0108] 实施例 5

[0109] 丹酚酸 A 的 α 晶型组合药物固体剂型—片剂的制备方法 1：

[0110] 一种使用了丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质作为有效成分的药物组合片剂制备方法，其特征是使用了丹酚酸 A 的 α 晶型固体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丹酚酸 A 的 α 晶型固体药物成分 5 ~ 60mg 的片剂样品，表 3 为普通片剂的配方比例：

[0111] 表 3 丹酚酸 A 的 α 晶型固体组合药物片剂的原料药和辅料配方

[0112]

原辅料名称	配方用量						
	配方 1	配方 2	配方 3	配方 4	配方 5	配方 6	配方 7
α 晶型丹酚酸 A(mg)	5.0	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0
乳 糖(mg)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
淀 粉(mg)	35	30	25	20	15	10	5
低取代羟丙基纤维素(mg)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
微晶纤维素(mg)	1.0	1.0	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0
滑石粉(mg)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
硬脂酸镁(mg)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
1%羟甲基纤维素钠(mg)	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量

[0113] 将一定数量的丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质与赋形剂辅料制备成不同剂量片剂的

方法是將几种賦形剂辅料与原料药均匀混合,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。

[0114] 丹酚酸 A 的 α 晶型组合药物固体剂型-胶囊的制备方法 2:

[0115] 一种使用了丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品作为有效成分的药物组合胶囊制剂制备方法,其特征是使用丹酚酸 A 的 α 晶型固体样品作为药物活性成分、使用几种賦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粒胶囊中含有丹酚酸 A 的 α 晶型药物成分 5 ~ 50mg 的胶囊制剂,表 4 为普通胶囊制剂的配方比例:

[0116] 表 4 丹酚酸 A 的 α 晶型固体组合药物胶囊制剂的原料药和辅料配方

原辅料名称	配方用量					
	配方 1	配方 2	配方 3	配方 4	配方 5	配方 6
α 晶型丹酚酸 A(mg)	5.0	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0
乳 糖(mg)	—	—	—	—	—	—
淀 粉(mg)	100.0	90.0	30.0	—	—	—
微晶纤维素(mg)	—	—	50.0	70	60.0	50.0
硬脂酸镁(mg)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

[0117]

1%羟甲基纤维素钠(mg)	适量	适量	适量	适量	适量	适量
---------------	----	----	----	----	----	----

[0118]

[0119] 将一定数量的丹酚酸 A 的 α 晶型固体物质与賦形剂辅料制备成胶囊制剂的方法是:将几种賦形剂辅料与丹酚酸 A 的 α 晶型固体原料药混合均匀,加入 1%羟甲基纤维素钠溶液适量,制成湿粒烘干过筛整粒,加入硬脂酸镁混合均匀,插入胶囊制得;或不使用制粒步骤,而直接将丹酚酸 A 的 α 晶型固体原料药与几种賦形剂辅料混合均匀,过筛后,直接装入胶囊制得。

[0120] 实施例 6

[0121] 丹酚酸 A 的 α 晶型组合药物的给药剂量:

[0122] 丹酚酸 A 的 α 晶型物质作为药物活性成分而制备开发的药物组合物,使用丹酚酸 A 的 α 晶型样品其每日给药剂量为 15mg,可制备成每日 3 次/每次 1 片 5mg、每日 2 次/每次 1 片 7.5mg、每日 1 次/每次 1 片 15mg 的普通或缓控式片剂类型。

[0123] 丹酚酸 A 的 α 晶型组合药物的给药剂量 2:

[0124] 丹酚酸 A 的 α 晶型物质作为药物活性成分而制备开发的药物组合物,使用丹酚酸 A 的 α 晶型样品其每日给药剂量为 30mg,可制备成每日 3 次/每次 1 片 10mg、每日 2 次/每次 1 片 15mg、每日 1 次/每次 1 片 30mg 的普通或缓控式片剂类型。

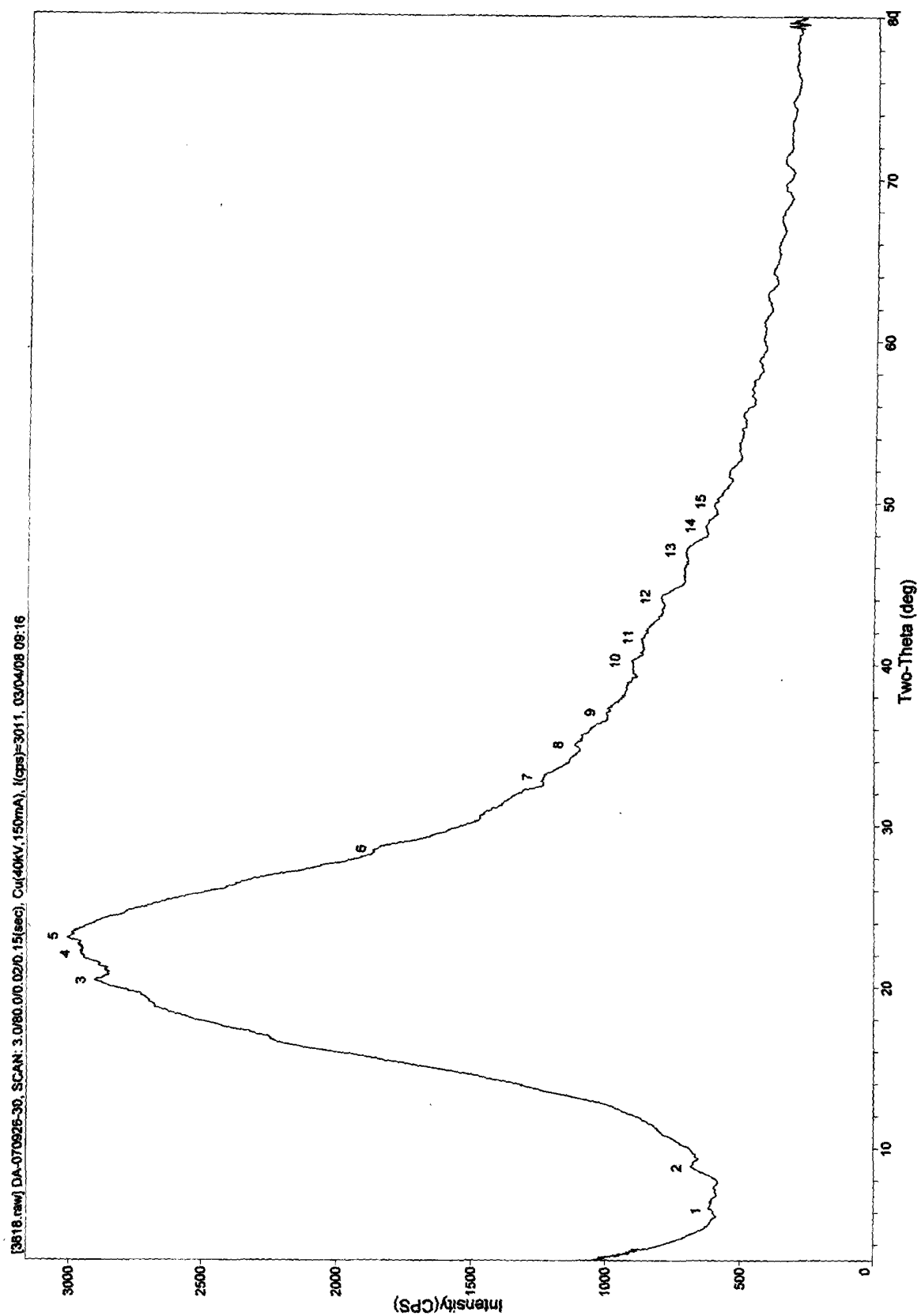


图 1

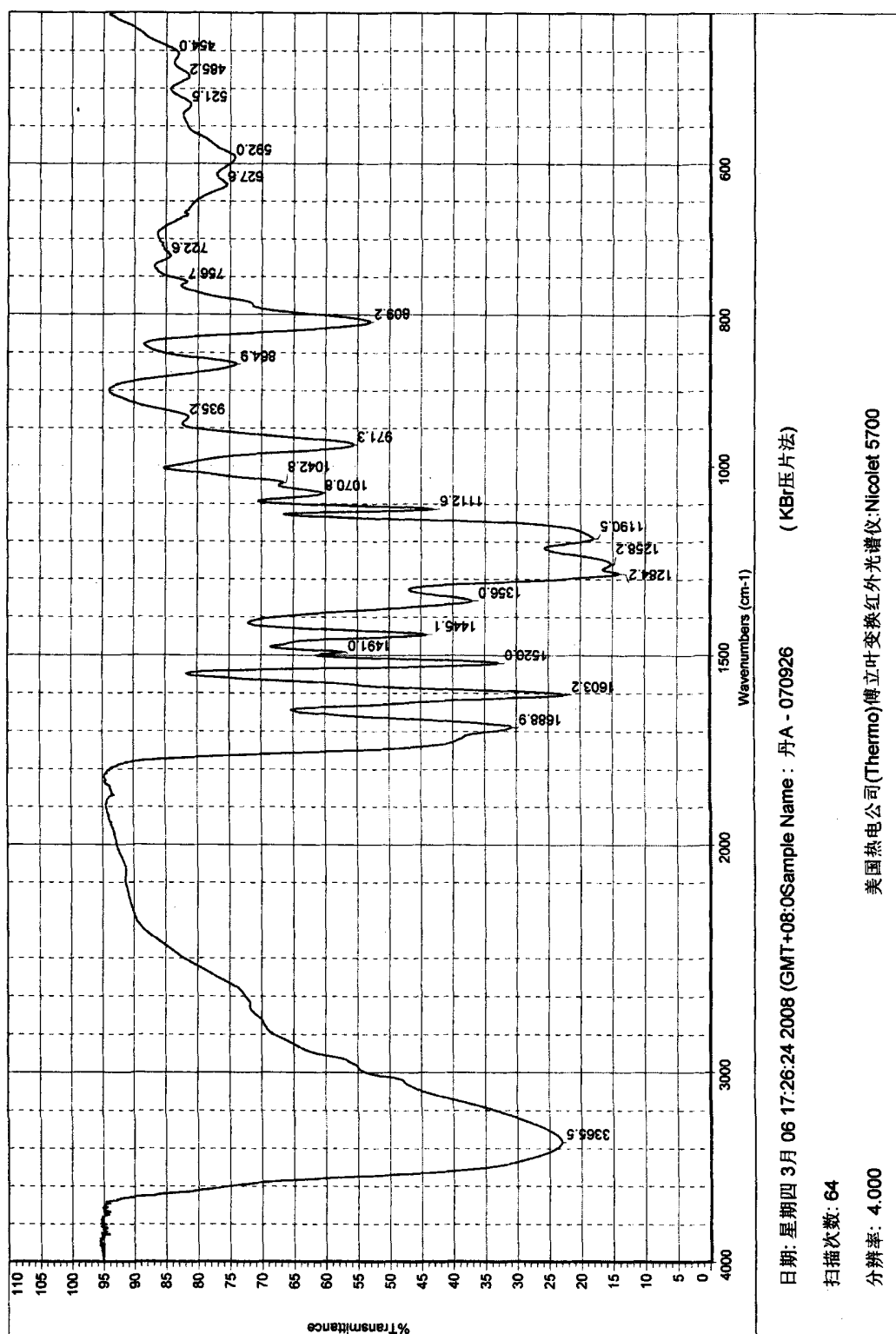


图 2

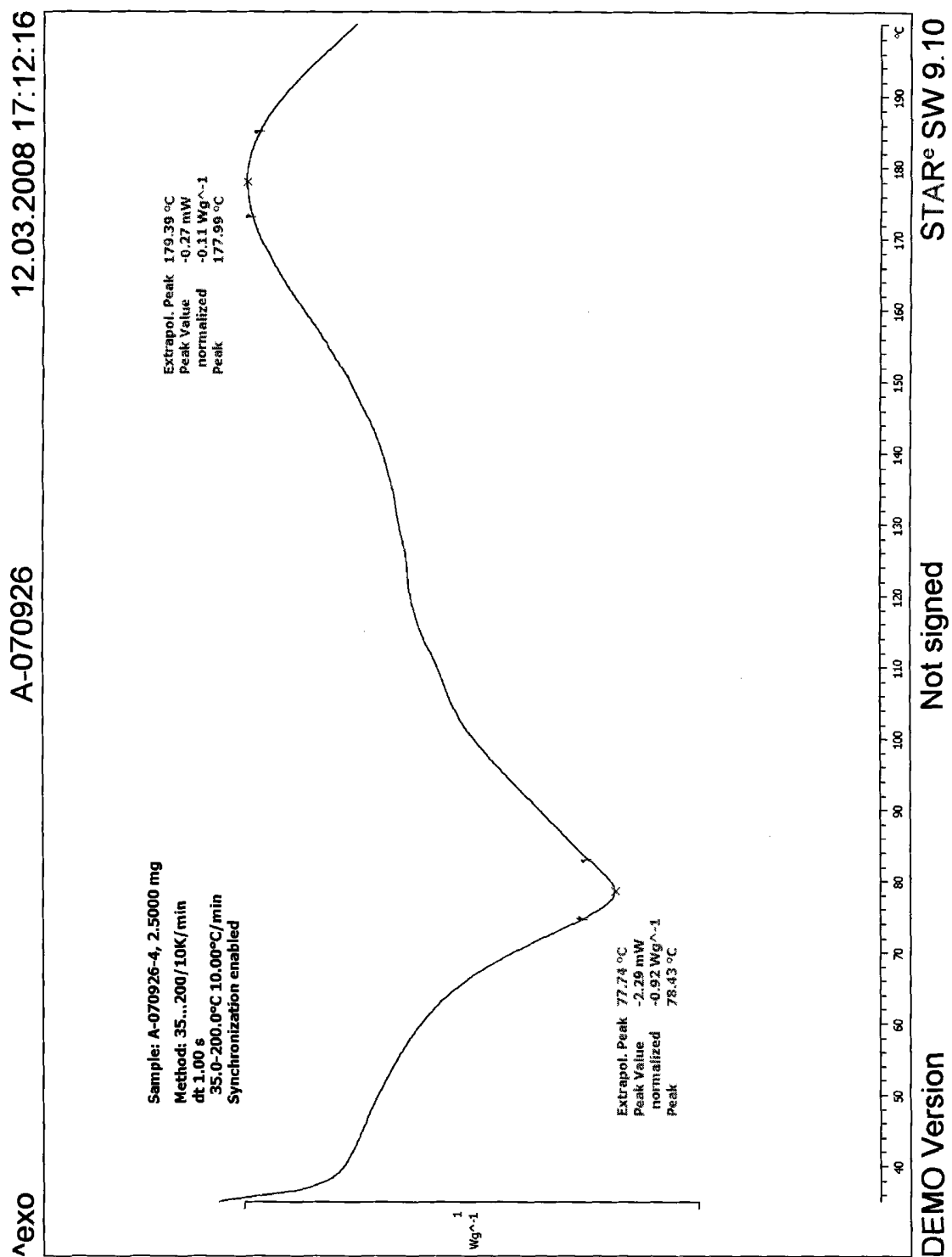


图 3

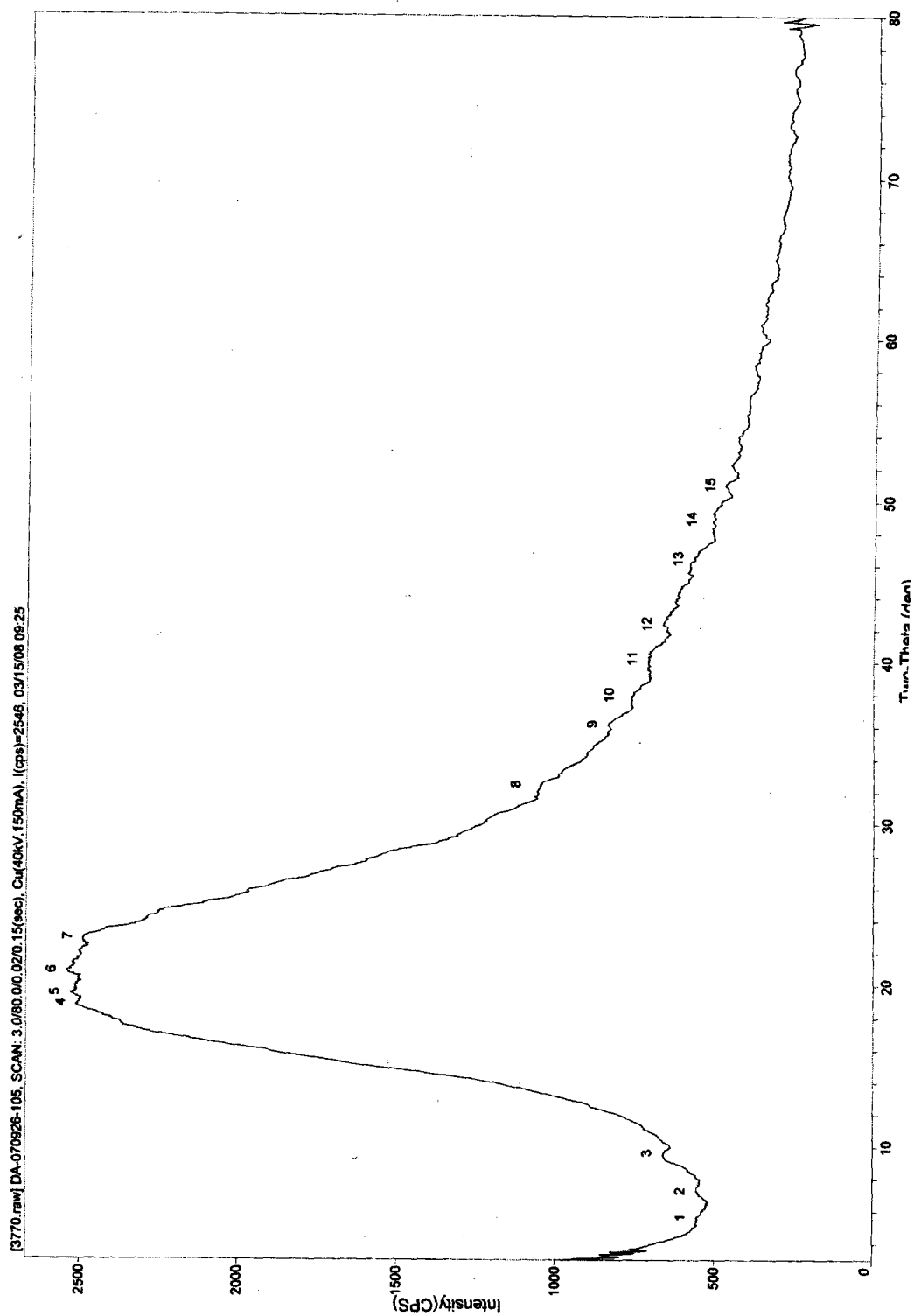


图 4

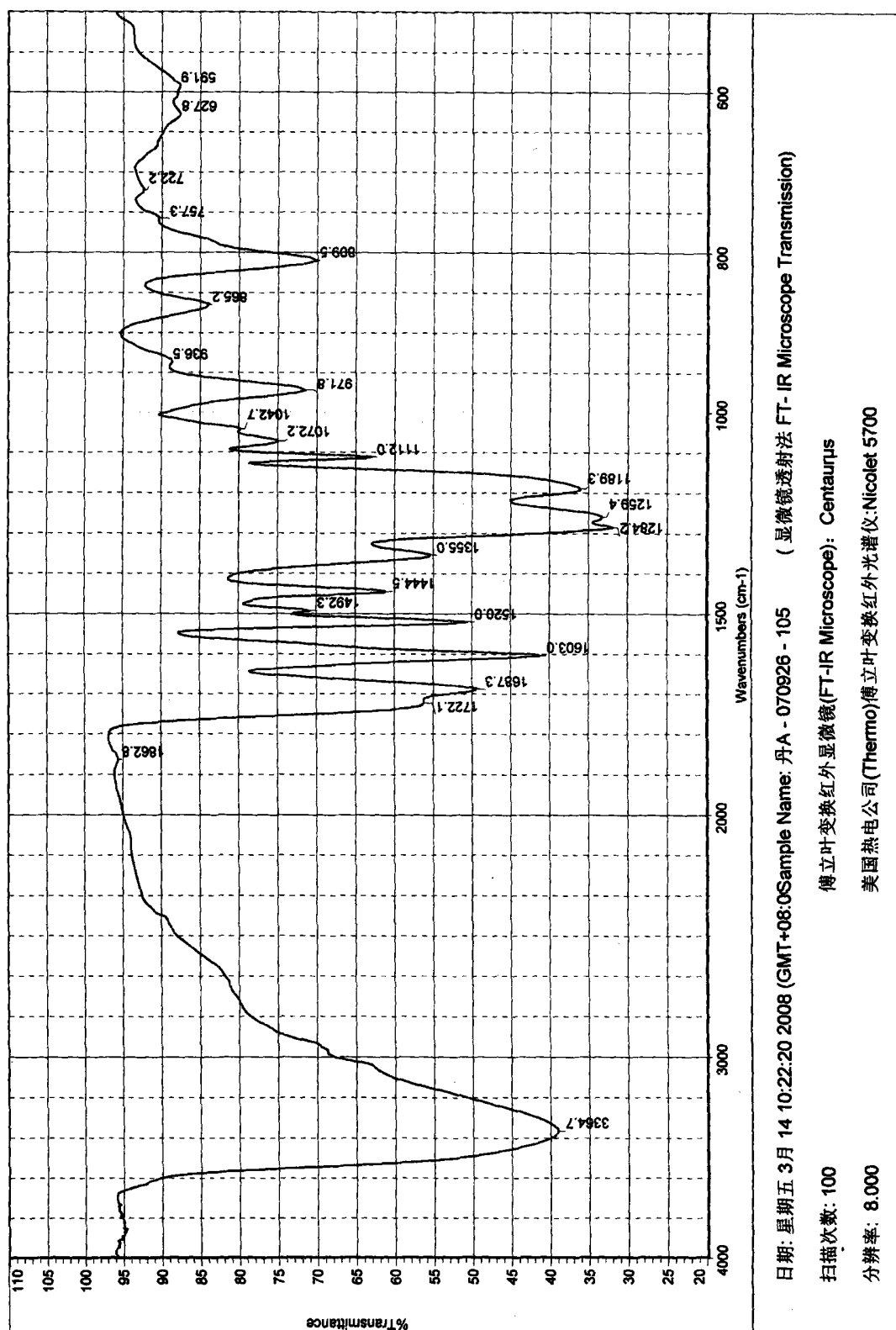


图 5

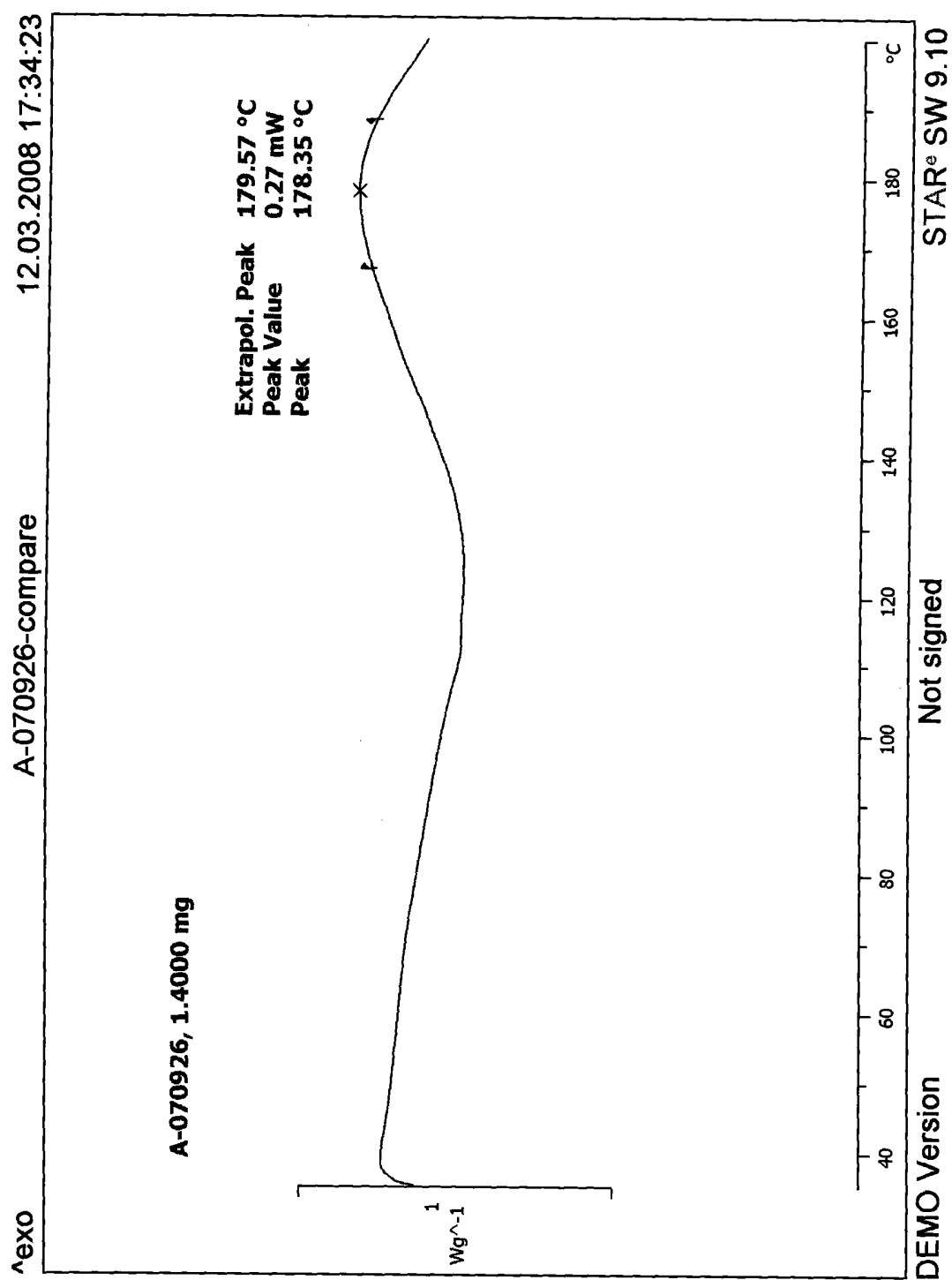


图 6

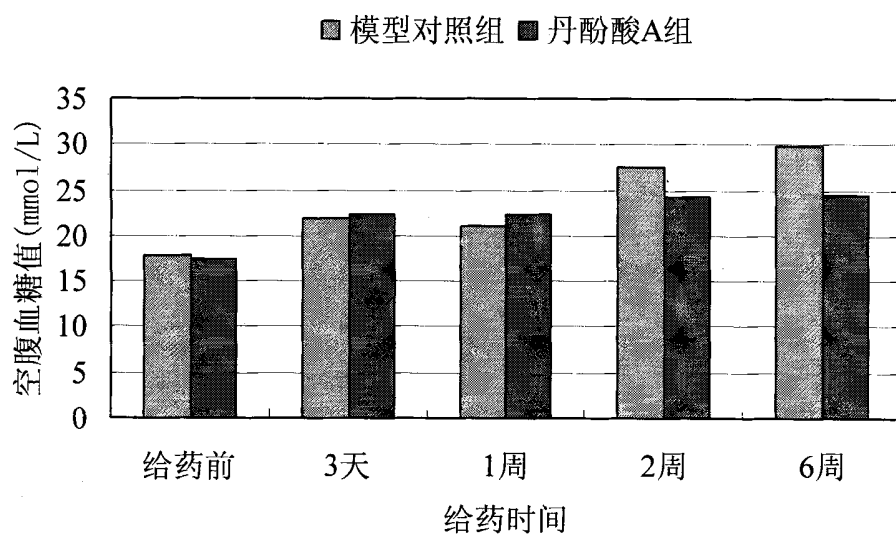


图 7

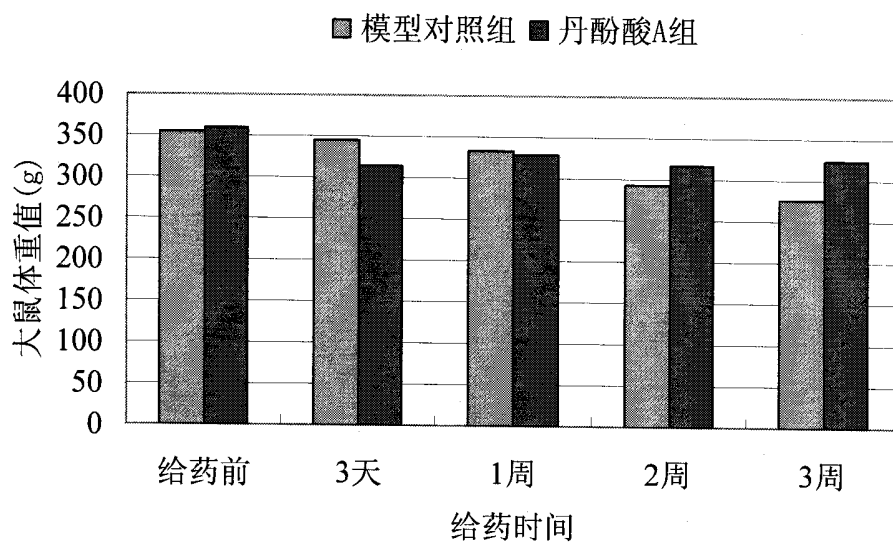


图 8

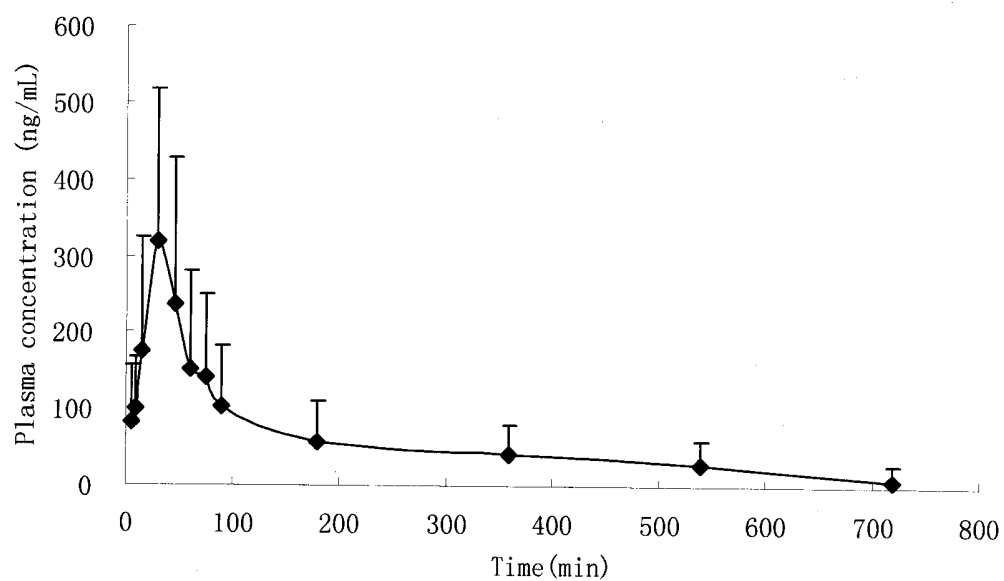


图 9.

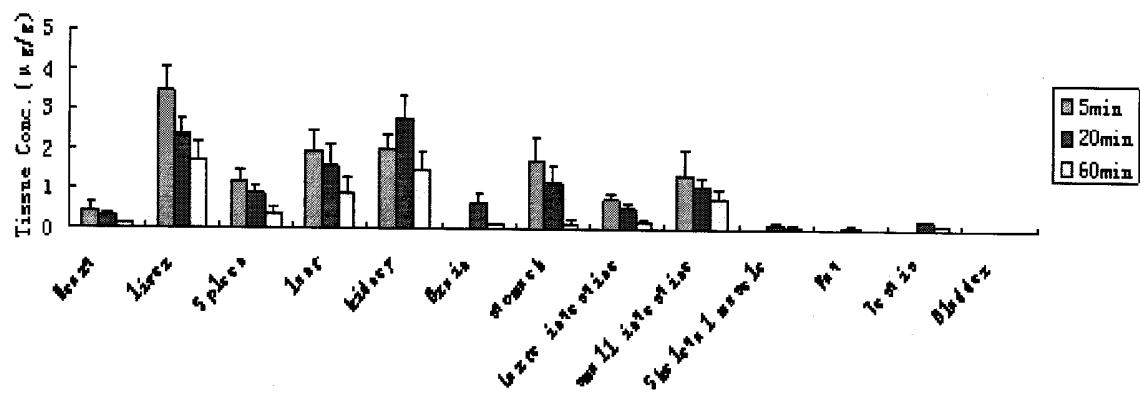


图 10.