



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103330704 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 02

(21) 申请号 201310280544. 3

(22) 申请日 2013. 07. 05

(71) 申请人 严建低

地址 312365 浙江省绍兴市上虞市崧厦镇三友村桥北 96 号

(72) 发明人 严建低

(51) Int. Cl.

A61K 31/366 (2006. 01)

A61P 13/12 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

### (54) 发明名称

Aphanamgrandiol A 在制备治疗肾功能不全药物中的应用

### (57) 摘要

本发明公开了 Aphanamgrandiol A 在预防和/或治疗肾功能不全药物中的应用,属于药物新用途技术领域。本发明涉及的 Aphanamgrandiol A 在制备预防、治疗肾功能不全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,而且其对于肾功能不全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,同时用于肾功能不全的防治显然具有显著的进步。



## Aphanamgrandiol A 在制备治疗肾功能不全药物中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化合物 Aphanamgrandiol A 的新用途,尤其涉及 Aphanamgrandiol A 在制备治疗肾功能不全药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 慢性肾脏疾病(包括各慢性肾炎、糖尿病肾病及高血压性肾损害等)是一种最为常见的慢性的难治性疾病。肾组织病变均会从早期病变逐渐进展为肾小球硬化和/或肾间纤维化的晚期病变。如果得不到有效治疗,终将导致慢性肾功能不全和不可逆的终末期肾衰竭(即尿毒症)。目前临床上用于治疗肾功能不全的药物主要是 Benazepril 和 Losartan,但主要依赖进口,这类药物价格昂贵,毒副作用较大。如造成部分病人高血钾、不可克服的咳嗽、降血压作用不够强等。

[0003] 本发明涉及的化合物 Aphanamgrandiol A 是一个 2013 年发表(Qi Zeng, Bin Guan, Jie Ren, et al. Aphanamgrandiol A, a new triterpenoid with a unique carbon skeleton from Aphanamixis grandifolia. Fitoterapia, 86(2013)217 - 221.) 的新化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,目前的用途仅仅涉及抑制胃癌、卵巢癌、结肠癌、肝上皮癌细胞的增值(Qi Zeng, Bin Guan, Jie Ren, et al. Aphanamgrandiol A, a new triterpenoid with a unique carbon skeleton from Aphanamixis grandifolia. Fitoterapia, 86(2013)217 - 221.), 本发明涉及的 Aphanamgrandiol A 在制备治疗肾功能不全药物中的用途属于首次公开。

### 发明内容

[0004] 本发明通过药理实验表明,用顺铂致小鼠急性肾损伤后 3 天,模型组血清肌酐、尿素氮显著升高。Aphanamgrandiol A1. 25mg/kg 剂量组能降低血肌酐、尿素水平,其作用强度与阳性药 Benazepril10mg/kg 剂量组相当。

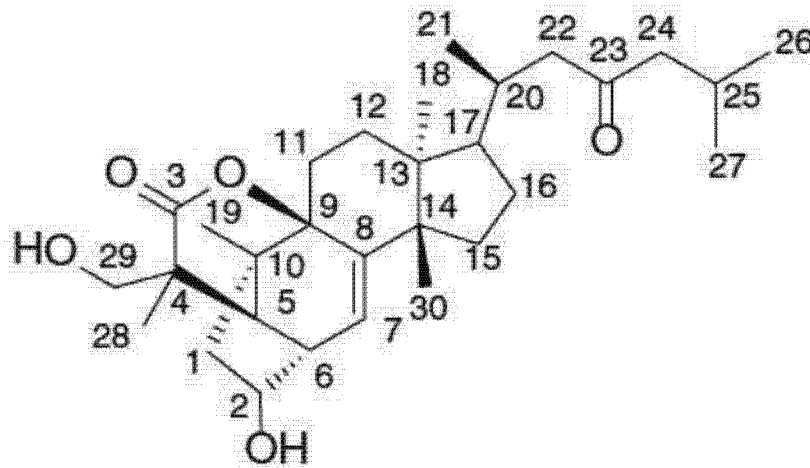
[0005] 造模组后 5 天,模型组血清肌酐、尿素氮仍保持较高水平。Aphanamgrandiol A1. 25mg/kg 剂量组可降低血肌酐,明显强于阳性药 Benazepril10mg/kg 剂量组。Aphanamgrandiol A0. 625mg/kg 剂量组降低血尿素氮水平,与阳性药物 Benazepril5mg/kg 剂量组的作用相当。

[0006] 造模型后 7 天,模型组及给药组血肌酐水平恢复正常(Benazepril10mg/kg 剂量组血肌酐水平低于正常水平)。但模型组血尿素氮水平仍显著高于阴性对照组, Aphanamgrandiol A0. 625mg/kg、1. 25m/kg 剂量组可降低血尿素氮水平,强于阳性药。

[0007] 实验结果表明,Aphanamgrandiol A 对顺铂造成的小鼠肾损伤有一定的保护作用,作用与阳性对照药 Benazepril 相当。

[0008] 所述化合物 Aphanamgrandiol A 结构如式(I)所示:

[0009]



[0010] 式(I)

[0011] 本发明涉及的 Aphanamgrandiol A 在制备预防、治疗肾功能不全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,而且其对于肾功能不全治疗活性强得意想不到,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,同时用于肾功能不全的防治显然具有显著的进步。术语 :BUN :尿素氮 Cre :肌酐

### 具体实施方式

[0012] 本发明所涉及化合物 Aphanamgrandiol A 的制备方法参见文献(Qi Zeng, Bin Guan, Jie Ren, et al. Aphanamgrandiol A, a new triterpenoid with a unique carbon skeleton from Aphanamixis grandifolia. Fitoterapia, 86(2013)217 - 221.)

[0013] 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。

[0014] 实施例 1 :本发明所涉及化合物 Aphanamgrandiol A 片剂的制备 :

[0015] 取 5 克化合物 Aphanamgrandiol A 加入糊精 195 克,混匀,常规压片制成 1000 片。

[0016] 实施例 2 :本发明所涉及化合物 Aphanamgrandiol A 胶囊剂的制备 :

[0017] 取 5 克化合物 Aphanamgrandiol A 加入淀粉 195 克,混匀,装胶囊制成 1000 粒。

[0018] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0019] 1、顺铂所致小鼠急性肾损伤模型的建立

[0020] 取雄性昆明 KM 小鼠,16 ~ 18g,按体重随机分为阳性对照组和顺铂模型组、给药组,共 6 组,每组 8 只。对照组腹腔注射生理盐水,顺铂以生理盐水溶解,腹腔注射,按 7mg/kg 注射给药。本发明化合物于注射顺铂前 2 天开始口服给药,每天一次,共给药五次;阳性对照药 Benazepril (K),在注射顺铂时同时口服给药,每天一次,共给药三次(在注射顺铂前 2 天开始给药的效果不及同时给药,给药五次的效果不及三次),以上各给药体积均为 0.4ml/20g。注射顺铂后第 3 天、5 天、7 天分别眼球取血,用试剂盒检测血清 BUN、Cre,并称体重。

[0021] 2、研究结果

[0022] 表 1 Aphanamgrandiol A 对顺铂造成的小鼠肾损伤的保护作用(造模后 3 天)

[0023]

样品	浓 度 (mg/kg)	Cre(mg/dL)	Bun(mg/dL)
阳性对照组		6.35±2.45	19.28±2.26
顺铂	7	13.25±5.26	59.63±25.54
K+顺铂	5.0×3+7	9.53±2.21	29.42±27.50*
K+顺铂	10.0×3+7	9.53±7.35	37.24±9.64*
本发明+顺铂	0.625×3+7	11.64±5.24	24.43±6.36
本发明+顺铂	1.25×3+7	9.42±4.52*	32.41±6.41*

[0024] \*P<0.05,与模型组比较

[0025] 表 2Aphanamgrandiol A 对顺铂造成的小鼠肾损伤的保护作用(造模后 5 天)

[0026]

样品	浓 度 (mg/kg)	Cre(mg/dL)	Bun(mg/dL)
阳性对照组		2.48±1.31	25.43±3.51
顺铂	7	4.86±2.37	58.43±15.39
K+顺铂	5.0×3+7	2.53±2.42	25.49±6.21*
K+顺铂	10.0×3+7	2.71±1.84	67.39±41.33*
本发明+顺铂	0.625×3+7	2.43±2.36	24.31±5.21
本发明+顺铂	1.25×3+7	2.32±1.02*	32.10±7.28*

[0027] \*P<0.05,与模型组比较

[0028] 表 3Aphanamgrandiol A 对顺铂造成的小鼠肾损伤的保护作用(造模后 7 天)

[0029]

样品	浓 度 (mg/kg)	Cre(mg/dL)	Bun(mg/dL)
阳性对照组		1.32±0.22	21.71±5.51
顺铂	7	1.29±0.06	68.39±19.31
K+顺铂	5.0×3+7	1.47±0.15	28.11±10.11*
K+顺铂	10.0×3+7	1.58±0.03	26.74±4.13*
本发明+顺铂	0.625×3+7	1.42±0.04	24.24±2.48
本发明+顺铂	1.25×3+7	1.26±0.06*	20.43±3.58*

[0030] \* $P < 0.05$ , 与模型组比较

[0031] 上述实验结果表明, 在造模后 3 天, 模型组血清结果、尿素氮显著升高, Aphanamgrandiol A1.25mg/kg 剂量组能降低血肌酐、尿素氮水平, 作用与阳性药 Benazepril10mg/kg 剂量组的作用相当。

[0032] 造模型后 5 天, 模型组血清结果、尿素氮仍保持较高水平, Aphanamgrandiol A1.25mg/kg 剂量组能降低血肌酐, 明显强于阳性药 Benazepril10mg/kg 剂量组。Aphanamgrandiol A0.625mg/kg 剂量组能降低尿素氮水平, 与阳性药 Benazepril5mg/kg 剂量组的作用相当。造模后 7 天, 模型组及各给药组血肌酐水平恢复正常 (Benazepril10mg/kg 剂量组血肌酐水平低于正常水平), 模型组血尿素氮水平仍显著高于阴性对照组, Aphanamgrandiol A0.625mg/kg、1.25mg/kg 剂量组可降低血尿素氮水平, 强于阳性药 Benazepril。

[0033] 结论 :Aphanamgrandiol A 对顺铂造成的小鼠肾损伤有一定的保护作用, 作用与阳性对照药 Benazepril 相当, 可以用来制备预防、治疗肾功能不全药物。