



(21) 申请号 202110317165.1

A61K 31/192 (2006.01)

(22) 申请日 2021.03.25

A61P 29/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 31/00 (2006.01)

申请公布号 CN 115124532 A

A61P 19/02 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.09.30

(56) 对比文件

(73) 专利权人 中国医学科学院药物研究所

CN 101255121 A, 2008.09.03

地址 100050 北京市西城区南纬路甲2号

CN 101898962 A, 2010.12.01

(72) 发明人 杜冠华 吕扬 杨德智 王红娟

CN 102603575 A, 2012.07.25

宋俊科 张雯 杨世颖 杨海光

CN 103319479 A, 2013.09.25

刘琪文

CN 107286035 A, 2017.10.24

CN 109810013 A, 2019.05.28

(51) Int. Cl.

审查员 黄清昌

C07D 471/22 (2006.01)

C07C 66/02 (2006.01)

C07C 51/43 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页 附图7页

(54) 发明名称

大黄酸与苦参碱共晶物及制备方法和其组合物与用途

(57) 摘要

本发明公开了大黄酸与苦参碱共晶物及制备方法和其组合物与用途。具体而言,本发明公开了一种以先导化合物大黄酸为药物活性成分,苦参碱为共晶物配体的大黄酸与苦参碱共晶物;大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法;以大黄酸与苦参碱共晶物作为药物活性成分在制备抗炎、抗感染、抗骨关节炎等药物中的应用,属医药技术领域。

1. 一种大黄酸与苦参碱共晶物,其特征在于,大黄酸与苦参碱以2:1的摩尔比形成共晶物。

2. 根据权利要求1所述的大黄酸与苦参碱共晶物,其特征在于,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 ($^{\circ}$)、d (\AA);衍射峰相对强度:峰高值 (Height%)、峰面积值 (Area%) 具有如下特征:

Peak	2-Theta $\pm 0.3^{\circ}$	d(\AA) $\pm 0.3(\text{\AA})$	Height% $\pm 5\%$	Area% $\pm 5\%$	Peak	2-Theta $\pm 0.3^{\circ}$	d(\AA) $\pm 0.3(\text{\AA})$	Height% $\pm 5\%$	Area% $\pm 5\%$
1	5.6	15.8	6	4	19	20.5	4.3	24	14
2	6.5	13.7	21	18	20	20.8	4.3	6	3
3	7.9	11.2	5	4	21	21.2	4.2	6	11
4	9.0	9.8	35	29	22	21.5	4.1	17	13
5	10.3	8.6	3	1	23	22.6	3.9	79	88
6	11.0	8.1	32	28	24	23.1	3.8	11	11
7	11.7	7.6	2	0	25	23.7	3.8	9	10
8	12.3	7.2	32	26	26	24.2	3.7	8	6
9	12.8	6.9	26	30	27	25.3	3.5	99	95
10	14.0	6.3	10	7	28	26.5	3.4	31	24
11	14.3	6.2	18	31	29	27.7	3.2	6	7
12	14.9	5.9	36	39	30	28.7	3.1	6	14
13	15.8	5.6	15	11	31	29.1	3.1	10	14
14	16.7	5.3	35	32	32	30.0	3.0	8	8
15	18.1	4.9	100	100	33	31.9	2.8	4	8
16	18.4	4.8	23	37	34	35.7	2.5	9	8
17	19.1	4.6	22	15	35	38.9	2.3	7	6
18	19.6	4.5	7	4	36	39.6	2.3	5	3

3. 根据权利要求1所述的大黄酸与苦参碱共晶物,其特征在于,使用衰减全反射傅立叶红外光谱法进行分析时,在2928、2743、1717、1672、1626、1562、1452、1367、1262、1192、1159、1060、1006、932、896、839、799、750、724、704 cm^{-1} 处存在红外光谱特征峰,其中红外光谱特征峰的偏差为 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

4. 根据权利要求1所述的大黄酸与苦参碱共晶物,其特征在于,使用差示扫描量热技术分析时,表现为在30~250 $^{\circ}\text{C}$ 温度范围内,升温速率为10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 时,其DSC图谱中173 $^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 存在1个吸热峰。

5. 权利要求1-4中任一项所述的大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法,其特征在于,采用加液研磨法或加液球磨法,大黄酸与苦参碱以1:1摩尔比投料,加入适量有机溶剂后,连续研磨至溶剂挥干,经100 $^{\circ}\text{C}$ 高温烘箱干燥获得大黄酸与苦参碱共晶物,所述的有机溶剂选自乙醇、乙酸乙酯、乙腈、丙酮中的任意一种单一溶剂或多种经不同配比组合制成的混合溶剂;溶剂加入量为每克样品加入0.5~50ml;研磨时间为0.05~10小时,干燥温度为100 $^{\circ}\text{C}$,干燥时间为0.5~1h;所述的加液研磨法的钵体综合填充率为10%~50%,往复运动速度20~70m/min;所述的加液球磨法的球磨机剪切冲击能量为10kw~800kw,综合填充率为20~60%;球料比为1:1~10:1;球磨转速20r/min~400r/min。

6. 权利要求1-4中任一项所述的大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法,其特征在于,采用混悬法,向反应容器中加入大黄酸,按固液比10~500mg/mL的比例加入有机溶剂,置于25~30 $^{\circ}\text{C}$ 温度下搅拌均匀,再向反应瓶中缓慢加入一定摩尔比的苦参碱,边加边搅拌,搅拌转速为100r/min~1000r/min,直至亮黄色溶液完全转变为红褐色,搅拌时间为24~72h,将上述所得的混悬液过滤,滤饼放入100 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱干燥0.5~1h后得到大黄酸与苦参碱共晶物,所述的有机溶剂为选自乙醇、乙酸乙酯、乙腈、丙酮中的任意一种单一溶剂或多种经不同配比组合制成的混合溶剂;所述的大黄酸与苦参碱摩尔比为1:1.5。

7. 一种含有大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质,其特征在于,含有权利要求1-4任一项所述的大黄酸与苦参碱共晶物的含量为1-99.9%。

8. 一种含有大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质,其特征在于,含有权利要求1-4任一项所述的大黄酸与苦参碱共晶物的含量为50-99.9%。

9. 一种含有大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质,其特征在于,含有权利要求1-4任一项所述的大黄酸与苦参碱共晶物的含量为85-99.9%。

10. 一种药物组合物,其特征在于,含有有效剂量的权利要求1-4中任一项所述的大黄酸与苦参碱共晶物和药学上可接受的载体。

11. 一种药物组合物,其特征在于,含有有效剂量的权利要求7-9所述的含有大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质和药学上可接受的载体。

12. 根据权利要求10或11任一项的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物的剂型是骨关节腔注射液、针剂、片剂、胶囊、粉剂、缓释制剂或控释制剂。

13. 权利要求1-4中任一项所述的大黄酸与苦参碱共晶物或权利要求7-9任一项所述的含有大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质或权利要求10或11任一项所述的药物组合物在制备抗炎、抗感染药物中的应用。

大黄酸与苦参碱共晶物及制备方法和其组合物与用途

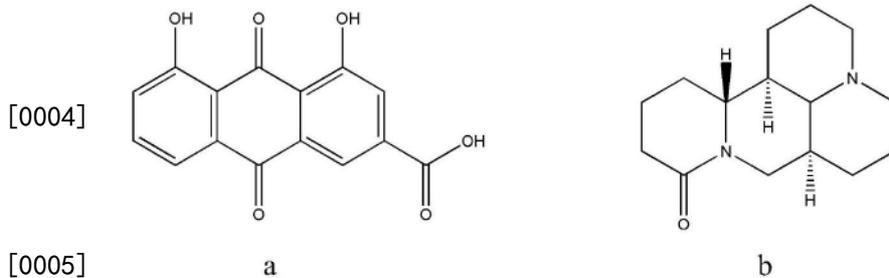
技术领域

[0001] 本发明公开了大黄酸与苦参碱共晶物及制备方法和其组合物与用途。具体而言，本发明公开了一种大黄酸与苦参碱形成的共晶物；大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法；含有大黄酸与苦参碱共晶物或含任意非零比例大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质的药物组合物；本发明还涉及大黄酸与苦参碱共晶物作为药物有效成分在制备抗炎、抗感染、抗骨关节炎等药物中的应用，属医药技术领域。

背景技术

[0002] 大黄酸属于蒽醌类化合物，具有抑制肿瘤细胞代谢和增殖、抗菌、抗炎、调节血脂及免疫抑制等广泛的药理活性。但由于其水溶性极差，至今没有成功应用于临床。因此，改善大黄酸水溶性具有十分重要的意义。中国专利CN102603575A报道了大黄酸与精氨酸共晶物(大精酸)的制备方法、纯化方法及其在制备治疗糖尿病并发症药物中的应用^[1]；中国专利CN10255121A报道了大黄酸与赖氨酸共晶物(赖氨大黄酸)的制备工艺及其在肿瘤治疗中的应用^[2]。除此之外，迄今尚未发现大黄酸的其它共晶报道。

[0003] 本发明以大黄酸(Rhein)为活性物质，其化学名称为1,8-二羟基-3-羧基蒽醌，分子式为 $C_{15}H_8O_6$ ，结构式如式a所示；以苦参碱(Matrine)为共晶物形成物，分子式为 $C_{15}H_{24}N_2O$ ，结构式如式b所示，通过药物共晶筛选技术发现了一种大黄酸与苦参碱共晶物及制备方法，与大黄酸原料药相比较，大黄酸与苦参碱共晶物的溶解性显著提升。此外，与已报道的大黄酸精氨酸共晶物，大黄酸赖氨酸共晶物相比较，大黄酸与苦参碱共晶物的水溶性更好，取得了意料不到的技术效果。



发明内容

[0006] 本发明要解决的技术问题：

[0007] 本发明要解决的技术问题之一：提供一种大黄酸与苦参碱共晶物存在状态和表征方式。

[0008] 本发明要解决的技术问题之二：提供大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法。

[0009] 本发明要解决的技术问题之三：提供含有大黄酸与苦参碱共晶物纯品、或含有任意非零比例大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质及其药物组合物。

[0010] 本发明要解决的技术问题之四：提供使用大黄酸与苦参碱共晶物作为药物活性成分的药物组合物，其每次用药剂量在0.5~300mg范围内。所述的药物组合物包括骨关节腔

注射液、片剂、胶囊、丸剂、针剂、缓释或控释制剂药物。

[0011] 本发明要解决的技术问题之五:提供大黄酸与苦参碱共晶物质大黄酸相比具有较好的溶解性优势。

[0012] 本发明要解决的技术问题之六:提供大黄酸与苦参碱在治疗疾病过程中由于形成共晶物质而提高体内血药浓度发挥治疗作用。

[0013] 本发明要解决的技术问题之七:大黄酸与苦参碱共晶物作为药物有效成分,在制备抗炎、抗感染、抗骨关节炎等药物中的应用。

[0014] 为解决上述技术问题,本发明采用如下技术方案:

[0015] 1.大黄酸与苦参碱共晶物样品形态特征:

[0016] 1.1本发明设计的大黄酸与苦参碱共晶物,是大黄酸与苦参碱以2:1的摩尔比以非共价键形成的共晶物。

[0017] 1.2本发明涉及的大黄酸与苦参碱共晶物,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 (Å) 值、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,图1)。大黄酸与苦参碱物理混合物的粉末X射线衍射图谱及数据见表2、图2。大黄酸与苦参碱共晶物与大黄酸与苦参碱物理混合物的粉末X射线衍射图谱在衍射峰数量、衍射峰位置、衍射峰强度、衍射峰拓扑图形等方面均存在明显差异,表明大黄酸与苦参碱共晶物与大黄酸与苦参碱物理混合物既不相同也不等同。

[0018] 表1大黄酸与苦参碱共晶物粉末X射线衍射峰值

Peak	2-Theta ±0.3°	d(Å) ±0.3(Å)	Height% ± 5%	Area% ± 5%	Peak	2-Theta ±0.3°	d(Å) ±0.3(Å)	Height%± 5%	Area% ± 5%
1	5.6	15.8	6	4	19	20.5	4.3	24	14
2	6.5	13.7	21	18	20	20.8	4.3	6	3
3	7.9	11.2	5	4	21	21.2	4.2	6	11
4	9.0	9.8	35	29	22	21.5	4.1	17	13
5	10.3	8.6	3	1	23	22.6	3.9	79	88
6	11.0	8.1	32	28	24	23.1	3.8	11	11
7	11.7	7.6	2	0	25	23.7	3.8	9	10
8	12.3	7.2	32	26	26	24.2	3.7	8	6
9	12.8	6.9	26	30	27	25.3	3.5	99	95
10	14.0	6.3	10	7	28	26.5	3.4	31	24
11	14.3	6.2	18	31	29	27.7	3.2	6	7
12	14.9	5.9	36	39	30	28.7	3.1	6	14
13	15.8	5.6	15	11	31	29.1	3.1	10	14
14	16.7	5.3	35	32	32	30.0	3.0	8	8
15	18.1	4.9	100	100	33	31.9	2.8	4	8
16	18.4	4.8	23	37	34	35.7	2.5	9	8
17	19.1	4.6	22	15	35	38.9	2.3	7	6
18	19.6	4.5	7	4	36	39.6	2.3	5	3

[0020] 表2大黄酸与苦参碱物理混合粉末X射线衍射峰值

Peak	2-Theta ±0.3°	d(Å) ±0.3(Å)	Height% ± 5%	Area% ± 5%	Peak	2-Theta ±0.3°	d(Å) ±0.3(Å)	Height% ± 5%	Area% ± 5%
1	7.1	12.4	29.2	25.4	13	20.8	4.3	2.1	2.0
2	10.1	8.8	11.5	18.7	14	21.2	4.2	3.1	2.0
3	11.0	8.1	8.2	13.1	15	22.1	4.0	3.4	5.4
4	11.4	7.7	41.9	78.7	16	23.2	3.8	32.0	52.3
5	11.8	7.5	33.4	31.3	17	27.7	3.2	54.6	100.0
6	12.3	7.2	0.9	0.8	18	28.6	3.1	2.1	3.5
7	14.1	6.3	90.6	75.7	19	30.6	2.9	1.5	4.1
8	16.8	5.3	100.0	77.4	20	31.8	2.8	4.8	7.5
9	17.8	5.0	8.9	10.4	21	33.8	2.6	2.1	3.1
10	18.4	4.8	4.5	10.3	22	34.3	2.6	0.9	1.5
11	19.4	4.6	7.0	22.8	23	36.9	2.4	1.1	3.8
12	19.9	4.5	7.1	22.9	24	37.3	2.4	2.0	5.4

[0022] 1.4本发明涉及的大黄酸与苦参碱共晶物,使用衰减全反射傅立叶红外光谱法进行分析时,在2928、2743、1717、1672、1626、1562、1452、1367、1262、1192、1159、1060、1006、932、896、839、799、750、724、704 cm^{-1} 处存在红外光谱特征峰(图3),其中红外光谱特征峰的允许偏差为 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

[0023] 1.5本发明涉及的大黄酸与苦参碱共晶物,使用差示扫描量热技术分析时,其特征在于,在30~250 $^{\circ}\text{C}$ 温度范围内,升温速率为10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 时,其DSC图谱中173 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 存在1个吸热峰(图4)。大黄酸、苦参碱和大黄酸与苦参碱共晶物的DSC叠合图见图5,由图5可以看出大黄酸与苦参碱共晶物和大黄酸、苦参碱在吸热峰数量和位置等方面均存在明显差异,表明大黄酸与苦参碱形成了共晶物。

[0024] 2.大黄酸与苦参碱共晶物和混合固体物的制备方法特征:

[0025] 2.1本发明涉及的大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法,其特征在于,采用加液研磨法,按照大黄酸与苦参碱以1:1摩尔比投料,溶剂加入量为每克样品加入0.5~50ml;研磨时间为0.05~10h,干燥温度为100 $^{\circ}\text{C}$,干燥时间为0.5~1h;所述的加液研磨法的钵体综合填充率为10%~50%,往复运动速度20~70m/min;所述的加液球磨法的球磨机剪切冲击能量为10kw~800kw,综合填充率为20~60%;球料比为1:1~10:1,优选为6:1~10:1;球磨转速20r/min~400r/min。

[0026] 2.2本发明涉及的大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法,其特征在于,采用混悬法,向反应容器中加入大黄酸,按固液比10~500mg/mL的比例加入有机溶剂,置于25~30 $^{\circ}\text{C}$ 温度下搅拌均匀,再向反应瓶中缓慢加入一定摩尔比的苦参碱,边加边搅拌,搅拌转速为100r/min~1000r/min,直至亮黄色溶液完全转变为红褐色。搅拌时间为24~72h。将上述所得的混悬液过滤,滤饼放入100 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱干燥0.5~1h后得到大黄酸与苦参碱共晶物;所述的有机溶剂为选自乙醇、乙酸乙酯、乙腈、丙酮中的任意一种单一溶剂或多种经不同配比组合制成的混合溶剂;所述的大黄酸与苦参碱摩尔比为1:1.5。

[0027] 2.3本发明涉及的大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质,是将上述方法制备获得的大黄酸与苦参碱共晶物成分,与其他化学物质按照任意非零比例和常规方法进行混合得到的。

[0028] 3.含有大黄酸与苦参碱共晶成分的药物制剂组合物、给药剂量特征和制药用途:

[0029] 3.1本发明涉及的药物组合物,含有大黄酸与苦参碱共晶物和药学上可接受的载体。3.2本发明涉及的药物组合物,含有大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质和药学上可接受的载体。

[0030] 3.3本发明涉及的药物组合物,大黄酸的每日用药剂量在0.5~300mg范围内。

[0031] 3.4本发明涉及的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物是各种片剂、胶囊、丸剂、针剂、缓释制剂或控释制剂及骨关节腔注射液。

[0032] 3.5本发明涉及大黄酸与苦参碱共晶物、大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物或药物组合物在制备抗炎、抗感染、抗骨关节炎等药物中的应用。

[0033] 本发明涉及以大黄酸与苦参碱共晶物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。可通过将本发明大黄酸与苦参碱共晶物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。本发明大黄酸与苦参碱共晶物、大黄酸与苦参碱共晶物混合固体物在其药物组合物中的含量在

10% ~ 90%重量范围内。

[0034] 本发明大黄酸与苦参碱共晶物、大黄酸与苦参碱共晶物混合固体物可以单位剂量形式给药,给药途径可为口服、骨关节腔注射、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。

[0035] 本发明的给药剂型优选是固体制剂及骨关节腔注射剂型。固体制剂可以是片剂(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。

[0036] 本发明大黄酸与苦参碱共晶物、大黄酸与苦参碱共晶物混合固体物可以制成普通制剂、也制成是缓释制剂、控释制剂、靶向制剂,各种微粒给药系统和骨关节腔注射液。

[0037] 为了将本发明大黄酸与苦参碱共晶物、大黄酸与苦参碱共晶物混合固体物制成片剂,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。

[0038] 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。

[0039] 为了将给药单元制成胶囊剂,可以将有效成分大黄酸与苦参碱共晶物与稀释剂、助流剂混合,将混合物直接置于硬胶囊或软胶囊中,也可将有效成分大黄酸与苦参碱共晶物先与稀释剂、黏合剂、崩解剂制成颗粒或微丸,再置于硬胶囊或软胶囊中。用于制备本发明大黄酸与苦参碱共晶物片剂的各种稀释剂、黏合剂、润湿剂、崩解剂、助流剂品种也可用于制备本发明大黄酸与苦参碱共晶物混合固体物的胶囊剂。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 本发明大黄酸与苦参碱共晶物药物组合物的给药剂量依照所要预防或治疗疾病的性质和严重程度,患者或动物的个体情况,给药途径和剂型等可以有大范围的变化。上述剂量可以一个剂量单位或分成几个剂量单位给药,这取决于医生的临床经验以及包括运用其它治疗手段的给药方案。

[0043] 本发明大黄酸与苦参碱共晶物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。当本发明大黄酸与苦参碱共晶物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。

[0044] 4. 本发明的有益技术效果:大黄酸与苦参碱共晶物安全性、溶解性特征优势4.1 本发明的大黄酸与苦参碱共晶物不含任何溶剂,具有良好的安全性成药优势。4.2 本发明的大

黄酸与苦参碱共晶物具有大黄酸的药理活性,在溶解性方面有极大的改善,远远优于大黄酸。此外,与已报道的大黄酸精氨酸共晶物相比较,水溶性更好,取得预料不到的技术效果(图6)。

[0045] 4.3本发明的大黄酸与苦参碱共晶物经口服给药后,通过胃肠道或血液中迅速达到最大浓度值而在防治疾病中发挥的优势作用和应用(图7),具体体现在大黄酸与苦参碱共晶物具有吸收速度快、血药浓度高、作用平台延长的优势生物学特征。

附图说明

- [0046] 图1大黄酸与苦参碱共晶物的粉末X射线衍射图谱
 [0047] 图2大黄酸与苦参碱物理混合物的粉末X射线衍射图谱
 [0048] 图3大黄酸与苦参碱共晶物的红外吸收光谱图
 [0049] 图4大黄酸与苦参碱共晶物的差示扫描量热图谱
 [0050] 图5大黄酸、苦参碱及大黄酸与苦参碱共晶物的差示扫描量热对比图谱
 [0051] 图6大黄酸与苦参碱共晶物、大黄酸与精氨酸共晶物和大黄酸的溶解性曲线
 [0052] 图7大黄酸和大黄酸与苦参碱共晶物在恒河猴口服吸收0-24h的药时曲线
 [0053] 图8大黄酸与苦参碱共晶物透明质酸钠溶液稳定性考察

具体实施方式

[0054] 为更好说明本发明的技术方案,特给出以下实施例,但本发明并不仅限于此。

[0055] 实施例1

[0056] 大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法1:

[0057] 称取摩尔比为1:1的大黄酸和苦参碱样品,放入研钵中加入适量有机溶剂,研磨至溶剂挥干,置于100℃烘箱中干燥一定时间,对其进行粉末X射线衍射分析,其衍射图谱与图1一致,所得样品即为大黄酸与苦参碱共晶物。具体如表3所示:

	重量/mg		摩尔比	溶剂	钵体填充率/%	往复运动速度 m/min	研磨时间 /min	干燥温度 /°C	干燥时间 /h
	大黄酸	苦参碱							
	28.42	24.84	1:1	400μl 乙醇	10	20	6	100	1
	28.42	24.84	1:1	300μl 乙酸乙酯	10	20	6	100	0.5
[0058]	28.42	24.84	1:1	300μl 乙腈	10	20	8	100	0.5
	28.42	24.84	1:1	400μl 丙酮	10	20	10	100	0.5
	284.22	248.36	1:1	300μl 乙醇+300μl 乙酸乙酯	40	40	20	100	0.5
	284.22	248.36	1:1	300μl 乙醇+300μl 丙酮	40	50	30	100	1
	568.44	496.72	1:1	400μl 乙腈+400μl 丙酮	50	70	40	100	1

[0059] 大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法2:

[0060] 称取摩尔比为1:1的大黄酸和苦参碱样品,放入球磨罐中,加入适量有机溶剂,选择适当球料比,设定适当转速,研磨适当时间,置于100℃烘箱中干燥一定时间。对其进行粉末X射线衍射分析,其衍射图谱与图1一致,所得样品即为大黄酸与苦参碱共晶物。具体如表4所示:

[0061]	重量/g		摩尔比	溶剂	球料比	综合填充率/%	球磨转速/r/min	研磨时间/h	干燥温度/°C	干燥时间/h
	大黄酸	苦参碱								
	1.4	1.2	1:1	2ml 乙醇	1:1	20	20	0.5	100	0.1
	2.8	2.4	1:1	2ml 乙腈	10:1	30	100	0.5	100	0.5
	5.6	4.8	1:1	8ml 丙酮	5:1	40	400	1	100	1
	11.2	9.6	1:1	5ml 乙醇+5ml 乙腈	6:1	50	350	2	100	1
	112	96	1:1	50ml 乙醇+50ml 乙酸乙酯	8:1	60	300	3	100	1

[0062] 大黄酸与苦参碱共晶物的制备方法3:

[0063] 称取大黄酸适量,放入洁净的容器内,加入适量有机溶剂,置于25~30°C温度下搅拌均匀,再向反应瓶中缓慢加入摩尔比为1:1.5的苦参碱,所获得的混悬液经过滤,滤饼置于100°C烘箱干燥。对其进行粉末X射线衍射分析,其衍射图谱与图1一致,所得样品即为大黄酸与苦参碱共晶物。具体如表5所示:

[0064]	重量/mg		摩尔比	溶剂	混悬转速/r/min	混悬时间/h	干燥温度/°C	干燥时间/h
	大黄酸	苦参碱						
	28.42	24.84	1:1	2ml 乙酸乙酯	100	24	100	0.5
	28.42	24.84	1:1.5	2ml 丙酮	100	24	100	0.5
	28.42	37.26	1:1.5	2ml 乙腈	200	24	100	0.5

[0065]	284.22	248.36	1:1	3ml 乙醇+3ml 乙酸乙酯	400	48	100	1
	568.44	745.08	1:1.5	5ml 丙酮+5ml 乙腈	500	72	100	1
	2842.2	3725.4	1:1.5	6ml 乙醇+6ml 乙酸乙酯	1000	72	100	1

[0066] 实施例2

[0067] 考察了大黄酸、大黄酸与苦参碱共晶物、大黄酸与精氨酸共晶物(大精酸)在纯水系统中的溶解性特征。参照《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》测定,溶解曲线比较采用模型非依赖性相似因子(f₂)方法,通过f₂的计算比较大黄酸与苦参碱共晶物、大黄酸与精氨酸共晶物(大精酸)与大黄酸原料药在pH=7.0的纯水中溶解曲线的相似性。当f₂高于50,则认为两条曲线相似,当f₂低于50则认为二者存在差异。实验以大黄酸原料药作为参照,计算模型非依赖性相似因子f₂值。采用高效液相法,在254nm波长处测定大黄酸含量,外标法计算其溶解量。以时间为横坐标,溶解量为纵坐标分别绘制溶解曲线(图8)。具体数据如表6所示:

[0068] 表6大黄酸共晶物和大黄酸在纯水中的溶解曲线数据

[0069]	名称	时间/min										f ₂
		5	10	30	50	75	105	150	210	270	390	
	大黄酸	0.00	0.29	0.38	0.51	1.15	1.03	1.56	2.10	1.81	1.92	-
	大黄酸与精氨酸共晶物	2.05	3.25	4.69	5.42	5.91	6.34	6.85	7.25	7.46	7.85	70
	大黄酸与苦参碱共晶物	39.04	40.75	43.17	42.40	42.12	42.26	42.16	41.90	40.67	40.51	22

[0070] 由体外溶出数据可以看出,与大黄酸原料相比,本发明公开的大黄酸与苦参碱共晶物在纯水体系中的溶解量提高了近40倍,溶解速率亦有明显改善,易于更快速地吸收达到有效血药浓度,可以更好地实现药物的疾病治疗作用。

[0071] 另外,与已经报道的大黄酸精氨酸共晶物相比,大黄酸与苦参碱共晶物的水溶性

提高了大约10倍(图6)。因此,本发明采用的大黄酸与苦参碱共晶物制备工艺,很好地改善了大黄酸水溶性差的技术难题,且生产工艺简单,有利于批量生产,为 大黄酸后续研发提供了技术支持。

[0072] 实施例3

[0073] 大黄酸苦参碱共晶物在恒河猴体内吸收特征和血药浓度特征:

[0074] 选用体重在3.3~4.2kg范围内的恒河猴为实验动物,大黄酸原料药的给药剂量为15mg/kg,大黄酸-苦参碱共晶的给药剂量为28.1mg/kg(折算成 大黄酸的剂量也为15mg/kg)。分别于给药前和给药后0.333、0.667、1、2、3、4、6、8、12、16和24h取血,置于肝素化离心管中,4000r/min离心10min,取上清,于-40℃冰箱中保存。向100μL血浆样品中依次加入20μL的1μg/mL 7-羟基异黄酮(内标)和20μL的2M HCl和1000μL乙酸乙酯,震荡涡旋3min,13400rpm离心10min,将上清液全部转移至1.5mL EP管中,氮气吹干,用100μL的30%乙腈溶液复溶,震荡涡旋3min,13400rpm离心10min,取上清液进样。

[0075] 检测条件:色谱柱为Agilent Poroshell 120SB-C18(2.7μm,2.1×50mm);进样量为20μL;流动相:甲酸0.02%的水溶液和乙腈;流速为0.3mL/min;运行时间:10min;质谱信号:ESI源(负离子检测模式),用于定量分析的离子m/z=283(大黄酸),m/z=237(7-羟基异黄酮),碎裂电压分别为100V(大黄酸),140V(7-羟基异黄酮),增益系数为1.5,干燥气流为11.0L/min,喷雾室电压为35psig,干燥器温度为350℃,毛细管电压为3000V(正)、3000V(负)。

[0076] 表8给出恒河猴经口服大黄酸及大黄酸苦参碱共晶物样品后血液中各时间点的血药浓度;表9给出恒河猴经口服大黄酸及大黄酸苦参碱共晶物样品0-24h的 药代动力学参数,表明大黄酸苦参碱共晶物具有吸收速度快,血药浓度高、作用平台延长的优势生物学特征(图7)。

[0077] 表7各时间点的血药浓度(n=6, $\bar{x} \pm SD$)

时间(h)	血药浓度(μg/ml)	
	大黄酸	大黄酸-苦参碱共晶
0.33	0.764 ± 1.132	5.072 ± 3.260
0.67	1.387 ± 1.862	7.455 ± 4.150
1	2.407 ± 1.640	8.127 ± 2.998
2	5.122 ± 0.957	8.834 ± 2.054
[0078] 3	6.806 ± 1.436	9.590 ± 1.338
4	7.114 ± 1.043	8.511 ± 1.330
6	6.984 ± 1.787	6.675 ± 2.016
8	6.493 ± 2.420	4.390 ± 3.942
12	3.236 ± 1.606	1.505 ± 2.173
16	2.336 ± 1.822	0.702 ± 1.425
24	1.407 ± 1.170	0.227 ± 0.483

[0079] 表8SD恒河猴口服大黄酸及大黄酸苦参碱共晶物后的药代动力学参数

[0080]	参数	单位	样品名称
--------	----	----	------

		大黄酸	大黄酸苦参碱共晶	
[0081]	AUC _{0-t}	μg/mL*h	90.951±25.922	78.442±32.999
	AUC _{0-∞}	h	108.481±44.025	79.891±36.266
	AUC _{0-t} / AUC _{0-∞}	%	0.877±0.121	0.990±0.023
	T _{1/2}	h	6.491±4.025	2.144±1.424
	C _{max}	ug/L	8.202±1.327	10.378±0.861
	T _{max}	h	5.667±2.251	2.945±2.662

[0082] 实施例4

[0083] 组合药物制剂的制备方法1(片剂)：

[0084] 一种组合药物片剂的制备方法,其特征是使用大黄酸与苦参碱共晶物、或含有任意比例大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质作为组合药物的原料药,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药量在0.5~150mg的片剂样品,表9给出片剂配方比例：

[0085] 表9大黄酸与苦参碱共晶物组合药物片剂的制备配方

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	配方 7
大黄酸与苦参碱共晶物(mg)	0.5	1	5	10.0	50	100	150
乳糖(mg)	适量						
淀粉(mg)	适量						
低取代羟丙基纤维素(mg)	适量						
微晶纤维素(mg)	适量						
滑石粉(mg)	适量						
硬脂酸镁(mg)	适量						
1%羟甲基纤维素钠(mg)	适量						

[0087] 将大黄酸与苦参碱共晶物作为原料药制备成片剂制剂的方法是:将几种赋形剂与原料药混合均匀,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,过筛整粒,加入硬脂酸镁和滑石粉混合均匀,压片,即得。

[0088] 组合药物制剂的制备方法2(胶囊)：

[0089] 一种组合药物胶囊的制备方法,其特征是使用大黄酸与苦参碱共晶物,或含有任意比例大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质作为组合药物的原料药,使用几种赋形剂作为制备组合药物胶囊的辅料成分,按照一定比例配比制成每片含药量在0.5~150mg的胶囊样品,表10给出胶囊配方比例：

[0090] 表10大黄酸与苦参碱共晶物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	配方 7
大黄酸与苦参碱共晶物(mg)	0.5	1	5	10.0	50	100	150
[0091] 乳糖(mg)	适量						
淀粉(mg)	适量						
微晶纤维素(mg)	适量						
硬脂酸镁(mg)	适量						
1%羟甲基纤维素钠(mg)	适量						

[0092] 将大黄酸与苦参碱共晶物制备成片剂制剂的方法是:将几种赋形剂与原料药混合均匀,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,而直接将大黄酸苦参碱共晶物质原料药与几种赋形剂辅料混合均匀,过筛后,直接装入胶囊制得。

[0093] 组合药物制剂的制备方法3(骨关节腔注射液)

[0094] 一种组合药物骨关节腔注射液的制备方法,其特征是使用大黄酸与苦参碱共晶物,或含有任意比例大黄酸与苦参碱共晶物的混合固体物质作为组合药物的原料药,以分子量为5000的透明质酸钠作为制备组合药物骨关节腔注射液的辅料成分,按照一定比例配比制成骨关节腔注射液样品,表11给出不同浓度的骨关节腔注射液在25℃室温下稳定性考察结果(图8)。

[0095] 表11不同浓度的大黄酸与苦参碱透明质酸溶液在25℃室温下稳定性

[0096] 时间	0.5%	0.6%	0.7%	0.8%	1.0%
5天	稳定	稳定	稳定	稳定	稳定
10天	稳定	稳定	稳定	稳定	稳定

[0097] 将大黄酸与苦参碱共晶物制备成骨关节腔注射液制剂的方法是:称取一定量的透明质酸钠,分别将其配制成质量浓度为0.5%、0.6%、0.7%、0.8%和1.0%(g/100ml)的透明质酸钠溶液,精密称取相当于大黄酸原料药5mg的大黄酸与苦参碱共晶物,分别加入5ml上述不同浓度的透明质酸钠溶液中,连续搅拌12h后,得到浓度为1mg/mL大黄酸与苦参碱共晶物透明质酸钠骨关节腔注射液。

[0098] 实施例5

[0099] 大黄酸与苦参碱共晶物组合药物的给药剂量1(片剂):

[0100] 使用大黄酸与苦参碱共晶物样品作为药物活性成分制备开发的药物组合物,其特征是使用大黄酸与苦参碱共晶物作为药物的活性成分,每日给药剂量为0.5-300mg,可分别制备成每次1-6片含活性成分10、100、200、300、500mg的普通片剂类型。

[0101] 大黄酸与苦参碱共晶物组合药物的给药剂量2(胶囊):

[0102] 使用大黄酸与苦参碱共晶物样品作为药物活性成分制备开发的药物组合物,其特征是使用大黄酸与苦参碱共晶物作为药物的活性成分,每日给药剂量为10-3000mg,可分别制备成每次1-6粒含活性成分10、100、200、300、500mg的胶囊。

[0103] 需要说明的问题:本发明涉及的大黄酸与苦参碱共晶物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:患者年龄、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次用药剂量的不同;大黄酸与苦参碱共晶物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大黄酸与苦参碱共晶物成分的每次合适剂量范围为0.01-300mg/kg体重,优选为10-100mg/kg体重。使用时应根据实际的治疗不同情况需求制定不同的大黄酸与苦参碱共晶物有效成分总剂量方案,并可分为多次或一次给药方式完成。

[0104] 参考文献

[0105] 1.中国专利CN102603575A

[0106] 2.中国专利CN10255121A。

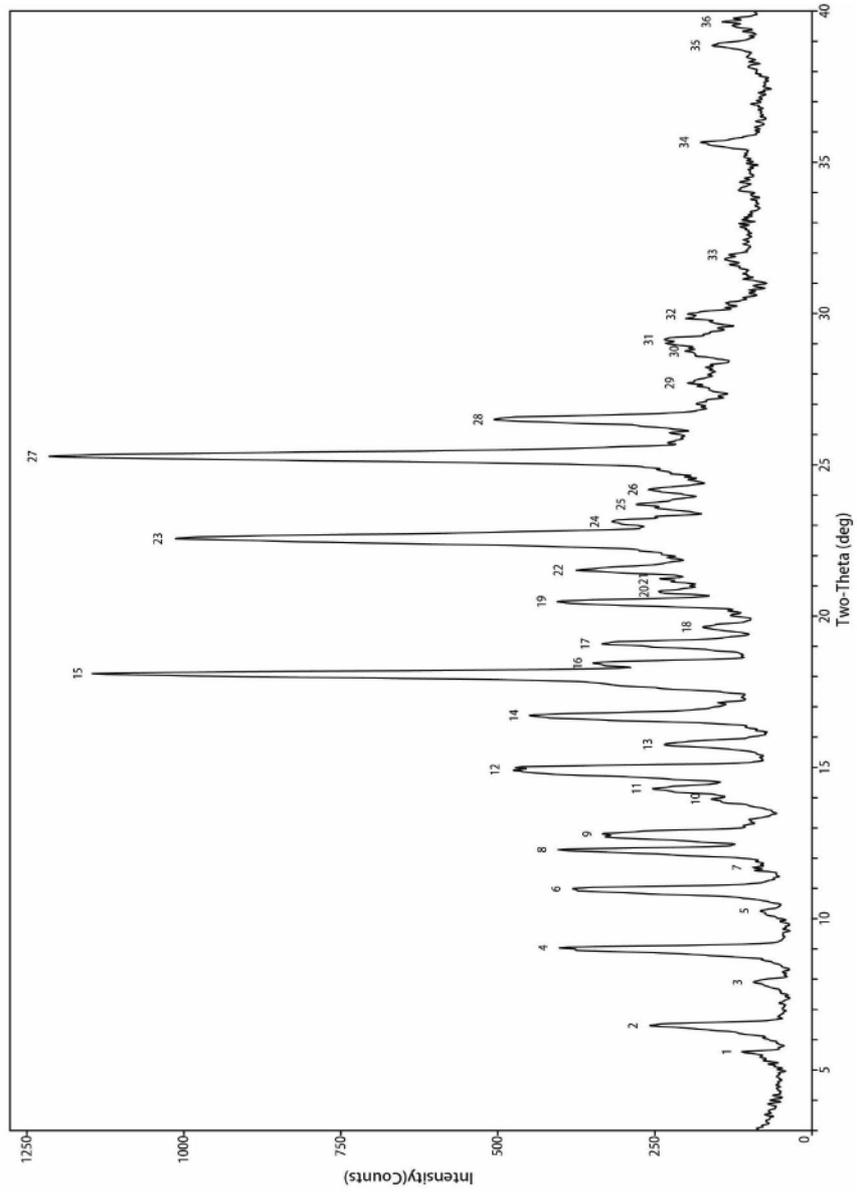


图1

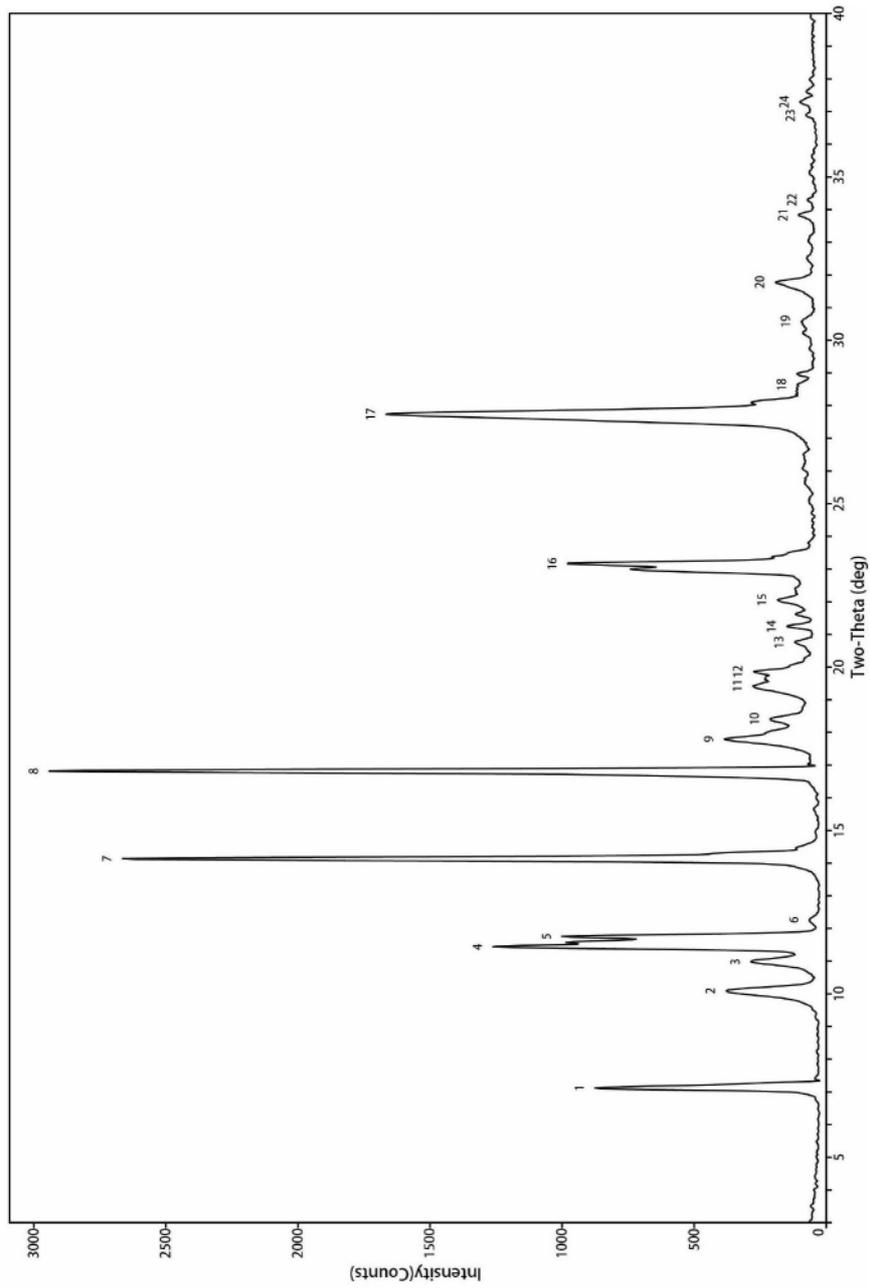


图2

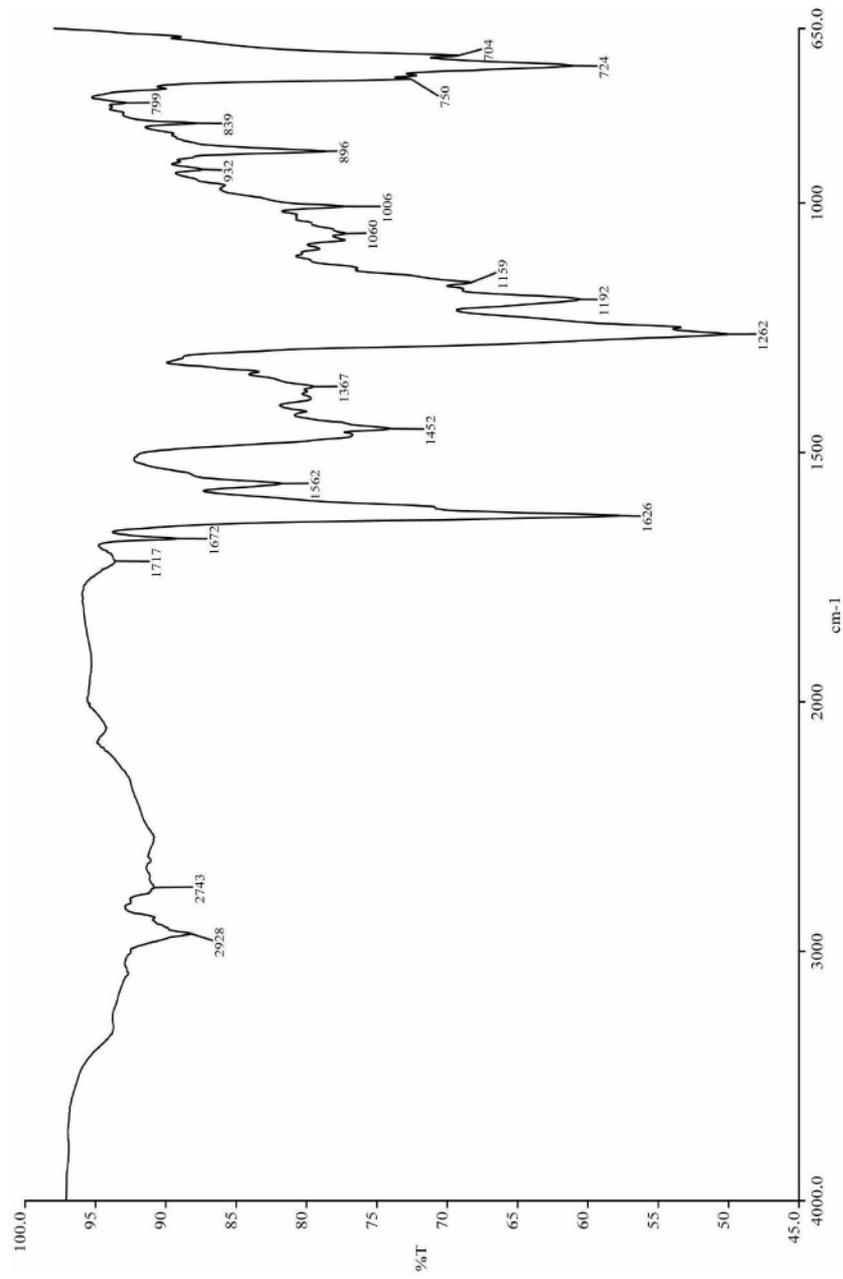


图3

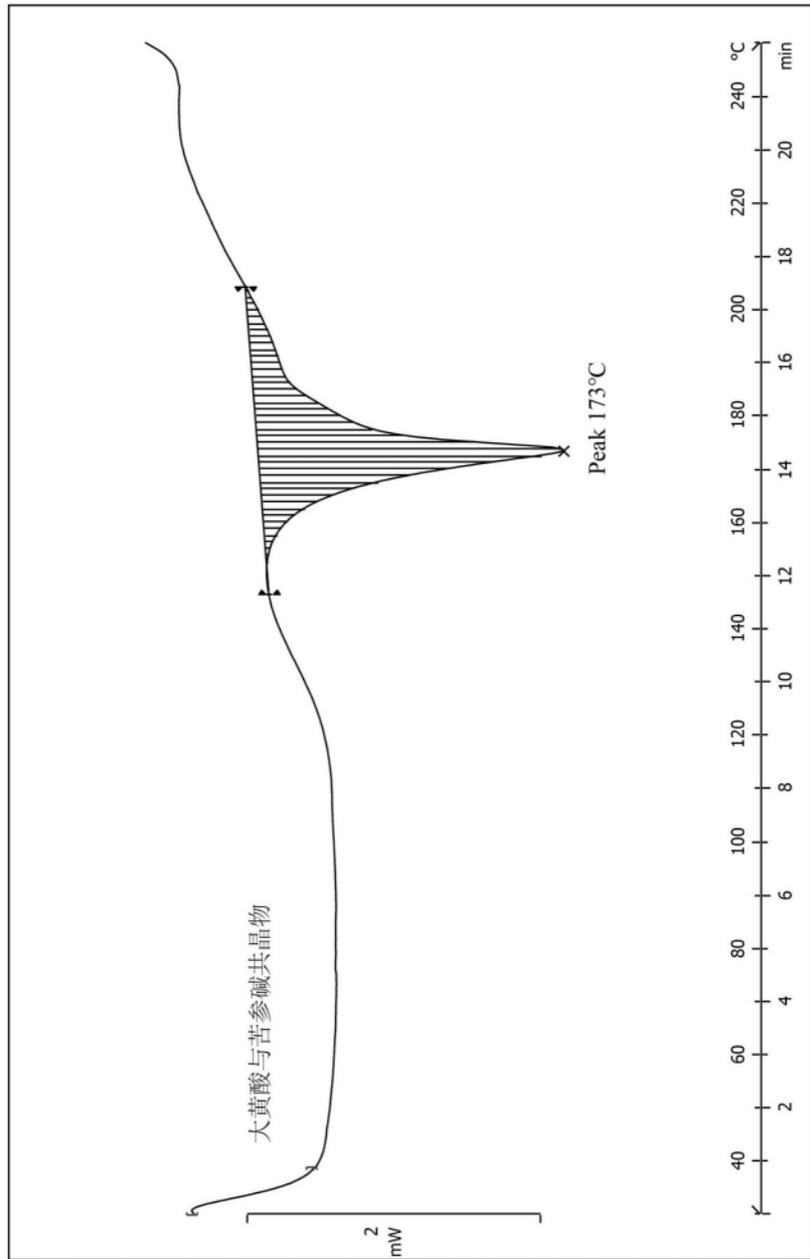


图4

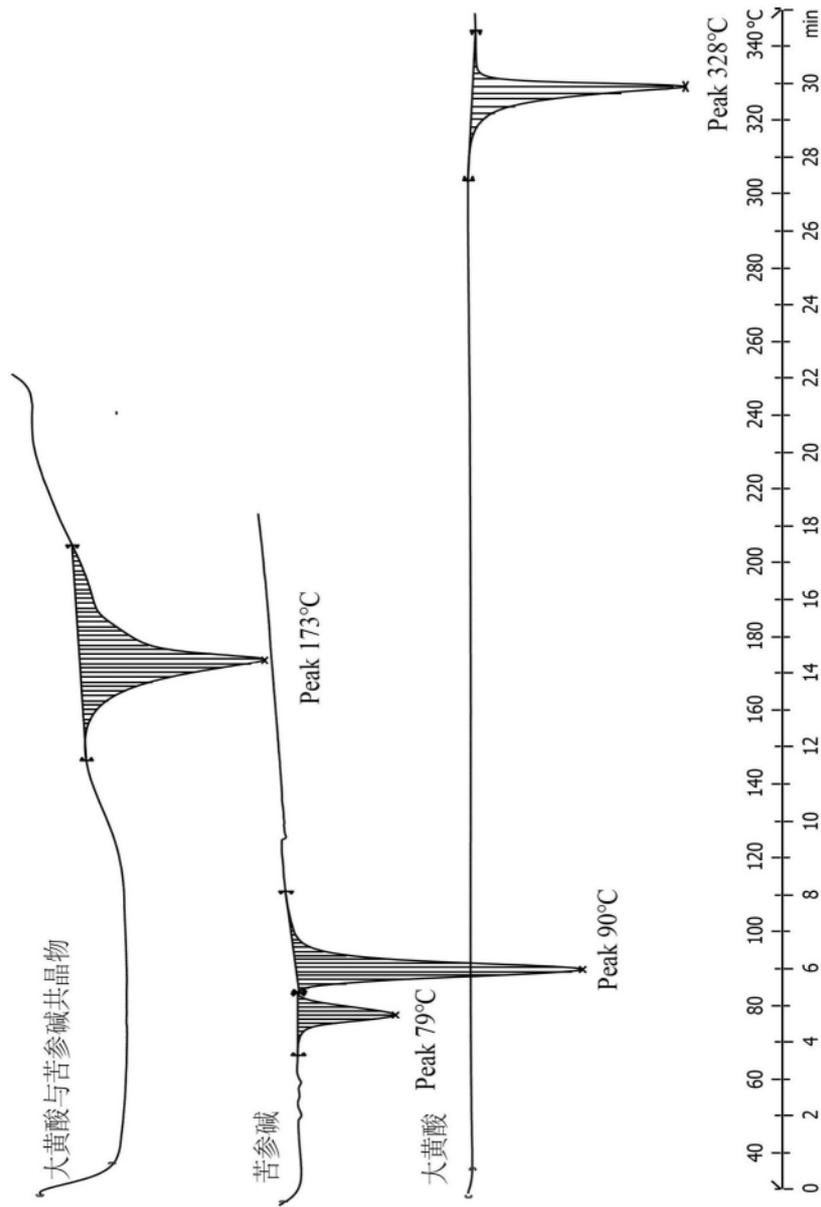


图5

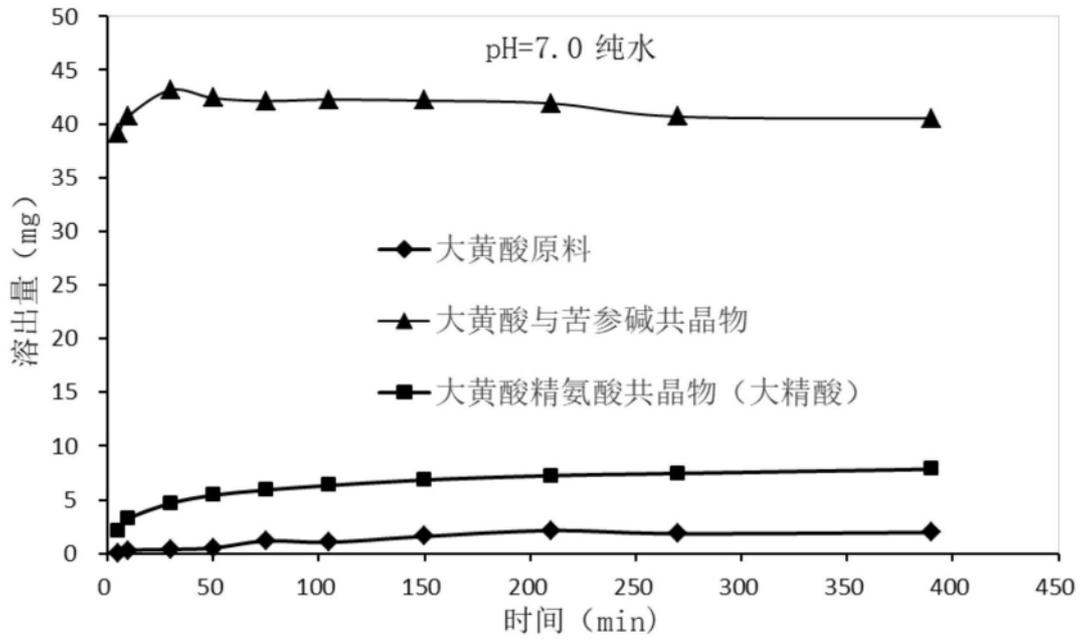


图6

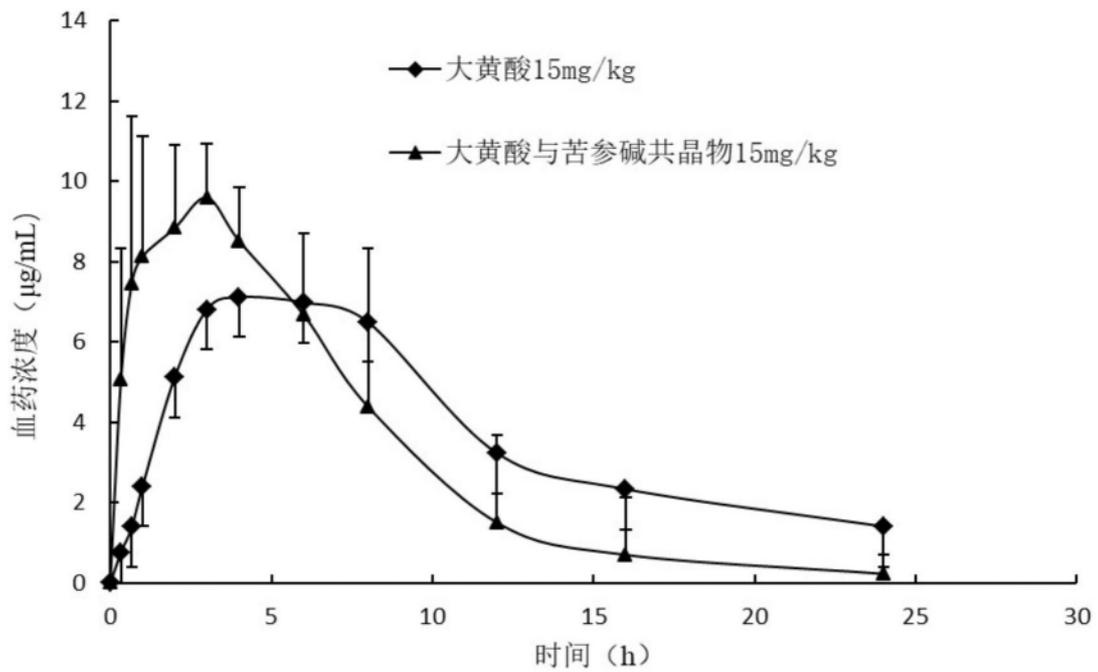


图7

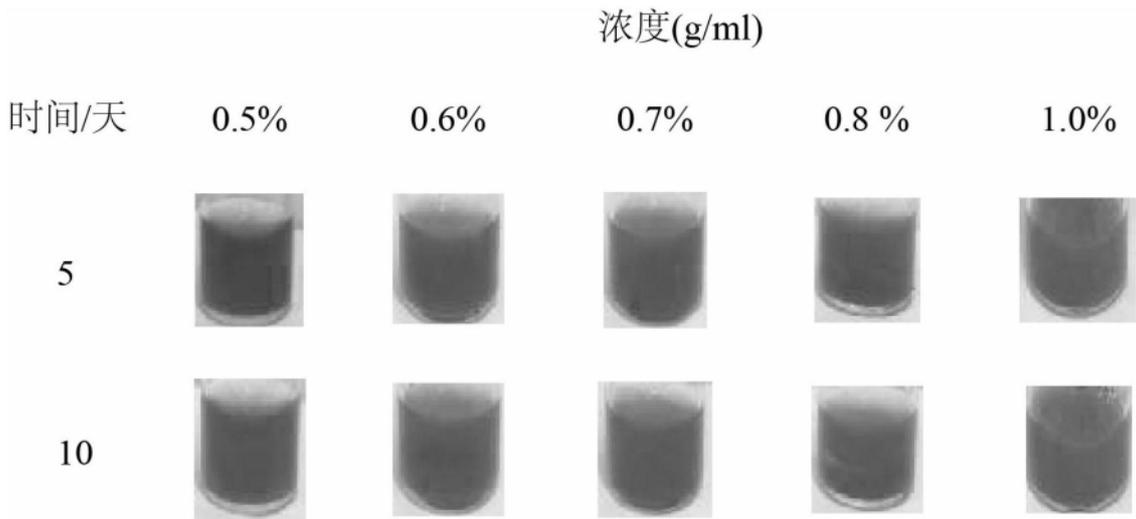


图8