

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510094087.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 11 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100434073C

[22] 申请日 2005.8.29

[21] 申请号 200510094087.4

[73] 专利权人 中国医学科学院皮肤病研究所

地址 210048 江苏省南京市蒋王庙街 14 号

[72] 发明人 郑家润 张崇璞 李耐三 李新宇
唐美育 高纪伟 徐兰芳

[56] 参考文献

CN1629160A 2005.6.22

13 位烷基取代原小檗碱季铵盐类的抗菌活性. 陆阳. 中草药, 第 5 期. 1998

黄连素治疗消化性溃疡 32 例. 郭玉文. 安徽医科大学学报, 第 32 卷第 4 期. 1997

黄连素治疗幽门螺杆菌感染性慢性胃病 68 例近期疗效分析. 张明. 江西医学院学报, 第 37 卷第 3 期. 1997

原小檗碱类化合物的构效关系研究进展. 林云. 药学进展, 第 26 卷第 2 期. 2002

审查员 梁敬臣

[74] 专利代理机构 南京众联专利代理有限公司

代理人 王荷英

权利要求书 1 页 说明书 3 页

[54] 发明名称

盐酸 13 - 己基小檗碱在制备治疗幽门螺杆菌相关的胃炎或消化性溃疡的药物中的应用

[57] 摘要

本发明涉及化合物盐酸 13 - 己基小檗碱制备治疗与幽门螺杆菌(Hp)相关的胃炎和消化性胃溃疡以及各类细菌引起的胃肠炎的药物应用。盐酸 13 - 己基小檗碱是由母体化合物盐酸小檗碱分子中第 13 位 - H 被己基 - C₆H₁₃取代而得的衍生物, 它的抗幽门螺杆菌的 MIC 为 2 μg/ml, 抗炎症细胞因子为 IC₅₀ 5 ~ 10 μg/ml; 具有比盐酸小檗碱更强的抗胃肠炎致病菌的活性, 其治疗价值更大。用 HB - 13 制成口服片剂和胶囊剂用于治疗与幽门螺杆菌(Hp)相关的胃炎和消化性胃溃疡以及各类细菌性胃肠炎有很好的疗效。

-
1. 盐酸 13-己基小檗碱在制备治疗幽门螺杆菌相关的胃炎或消化性溃疡的药物中的应用。
 2. 根据权利要求 1 的盐酸 13-己基小檗碱在制备治疗幽门螺杆菌相关的胃炎或消化性溃疡的药物中的应用，其特征是所述的药物为口服片剂或胶囊剂。

盐酸 13-己基小檗碱在制备治疗幽门螺杆菌相关的胃炎或消化性溃疡的药物中的应用

技术领域

本发明是关于化合物盐酸 13-己基小檗碱（下简称 HB-13）制备治疗与幽门螺杆菌（Hp）相关的胃炎或消化性溃疡的药物应用。

背景技术

现代病因学认为，Hp 感染是慢性胃炎和消化性溃疡的主要病因。人的胃粘膜是 Hp 的自然定植部位，主要粘附在粘液层。因此，胃炎、胃和十二指肠消化性溃疡的治疗方案中，采用抗 Hp 的药物是重要和关键的措施。

除了抗 Hp 感染药物外，目前治疗胃炎和消化性溃疡的主要药物还包括制酸和抗酸分泌药、胃粘膜保护药、促进胃动力药等。其中抗 Hp 药物多数对 Hp 的清除率高，但根除率低，联合方法可提高根除率，但不良反应率和程度亦增高。有些抗 Hp 药物在治疗过程中 Hp 可对其产生抗药性，亦可对某些抗 Hp 药物产生交叉抗药性。Hp 定居在胃上皮细胞表面和胃粘液层间，主要在胃内发挥作用的药物必须考虑能否穿过粘液层在局部达到有效杀菌浓度及制剂应具备抗胃排空的能力以维持较高的局部浓度和较长的作用时间的特点。Hp 抗药物的理化性质和稳定性必须符合胃内低 pH 环境的要求。

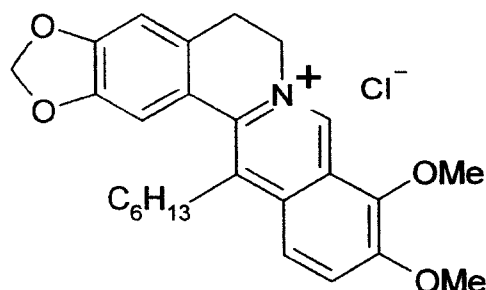
胃炎和消化性溃疡的病理生理改变还包括一系列致炎细胞因子和炎症介质 IL-1、TNF- α 、IL-2、IFN- γ 、IL-8、iNOs、ICAM-1、PLA₂、PGE₂ 的高表达，促进胃和十二指肠粘膜炎症。

通常的治疗方案为各类抗溃疡药的二联或三联疗法，以 Hp 根除率和病人依从性为指标，改善药物疗效的主要努力是寻找疗效好、不良反应少的抗菌药物，与其它抗溃疡药物来执行联合疗法。

众所周知，盐酸小檗碱（下称 Bo）是从黄连等植物中提取的黄连总生物碱中分离出的一种单体，Bo 有抗痢疾菌及抗伤寒杆菌、肺炎球菌、金葡萄球菌的活性，已被用于主治胃肠炎、菌痢、伤寒等疾病。也有报导其口服给药有较弱的抗大鼠炎症模型作用，但未见实用性报告。

盐酸 13-己基小檗碱（简称 HB-13）是由母体化合物盐酸小檗碱（下简称 Bo）分子中第 13 位-H 被己基-C₆H₁₃ 取代而得的衍生物，分子式 C₂₆H₃₁NO₄•HCl，分

子量 457.98，具有如下化学结构式：



化合物 HB-13 采用 Bo 在水介质中与硼氢化钠稀碱液反应得二氢小檗碱，再用正己醛与二氢小檗碱在醋酸乙醇液中反应生成粗品 HB-13，然后进一步精制而得。

Bo 的衍生物 HB-13 目前尚未开发成为药品，亦未见其具有抗 Hp 及抗厌氧菌方面的活性报道。

此外，已有报告黄连（含 7%小檗碱及 3%黄连碱）有抗消化性溃疡功效。亦有报告以 Bo 替代抗 Hp 药物与其它抗溃疡药联合服用的临床应用，对改善消化性溃疡的细菌、病理和临床症状有较好的效果。其作用机理可能与抗 Hp 和抗炎、参与炎症细胞因子调节有关，但尚无实验研究报告。在黄连抗消化性溃疡的研究报告中，亦提到其机制可能还涉及黄连有良好的胃粘膜动力学（吸附、分布等）特点，并可能对改善胃粘膜血流、抑制质子泵及胃酸分泌等方面有积极的影响。上述背景资料需要进一步用实验确证实。

发明内容

本发明的目的是提供一种化合物 HB-13 制备治疗与 Hp 相关的胃炎和消化性胃溃疡的药物应用。

本发明依据 HB-13 的原代化合物 Bo 及其原生药材黄连的化学、药理及临床与治疗消化性溃疡有关的文献资料，对化合物 HB-13 及 Bo 作了相关的实验室研究。

研究证明，用固体微需氧培养法试验测得 HB-13 抗 Hp 作用的 MIC 为 $2\mu\text{g/ml}$ ，而 Bo 抗 Hp 的 MIC 为 $64\mu\text{g/ml}$ 。用大鼠及小鼠口服及静脉给药测定 HB-13 的生物利用度证实本化合物口服后生物利用度不高，主要分布于胃肠道，系统吸收较少，这有利于减少系统不良反应。HB-13 的理化性质研究已证实其结构在酸性环

境下稳定，能稳定地在局部胃粘膜发挥抗 Hp 作用。

另一组研究表明，在体外用大鼠腹腔巨噬细胞、大鼠脾细胞、人外周血单个核细胞分别在相关诱导剂作用下检测 HB-13 对上述细胞对炎症相关细胞因子和炎症介质的影响，发现 HB-13 在 5~20 μ g/ml 浓度范围内有抗 IL-1、IL-8、IFN- γ 及 TNF- α 等炎症细胞因子和介质活性；因此 HB-13 有较 Bo 更强的抗消化性溃疡相关作用，其治疗价值更大和更明确。

实验结果还发现，HB-13 对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、化脓性链球菌、绿脓杆菌、肺炎球菌、肠道大肠杆菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌，以及各类厌氧菌有较强的抗菌活性（MIC₅₀ 为 1.56~3.125 μ g/ml）比其母体化合物 Bo 的抗菌作用更广（已知 Bo 只对需氧菌有抗菌活性）和更强（效价增强几倍到十几倍），所以比 Bo 有更高的治疗细菌性肠炎的价值。

因此可以认为，化合物 HB-13 对 Hp 有前所未有的抗消化性溃疡相关活性及抗各类厌氧菌活性，以及比 Bo 更强的抗需氧化脓菌和肠道感染菌活性。

根据以上实验，本发明发现用 HB-13 制成口服片剂和胶囊剂用于治疗与幽门螺杆菌（Hp）相关的胃炎和消化性胃溃疡，以及各类细菌性胃肠炎比用原代化合物 Bo 及其原生药材有更好和更明确的疗效。

具体实施方式

实施例一 片剂的制备

称取：	HB-13	0.005g,
	微晶纤维素(100 目)	0.025 g
	淀粉(120 目)	0.008 g
	LU 镁粉(100 目)	0.015 g
	滑石粉	0.008 g
	硬脂酸镁	0.004 g

将辅料混合，100℃烘干备用，然后将主料 HB-13 混入，压片。

实施例二 胶囊剂的制备

称取：	HB-13	0.005g
	淀粉	0.20 g
	乳糖	0.05 g

混合后灌 4 号胶囊。