

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 10 月 17 日 (17.10.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/196920 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07H 15/256 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/082400
- (22) 国际申请日: 2019 年 4 月 12 日 (12.04.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201810331882.8 2018年4月13日 (13.04.2018) CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。
- (72) 发明人: 周舟 (ZHOU, Zhou); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。徐文卫 (XU, Wenwei); 中国江苏省连云港市郁

州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。张爱明 (ZHANG, Aiming); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。张喜全 (ZHANG, Xiquan); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED); 中国北京市海淀区知春路甲48号盈都大厦A座19A, Beijing 100098 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) **Title:** CRYSTALS OF GLYCYRRHIZIC ACID DERIVATIVES, CRYSTALLINE COMPOSITIONS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 甘草酸衍生物的结晶、其结晶组合物、药物组合物及用途

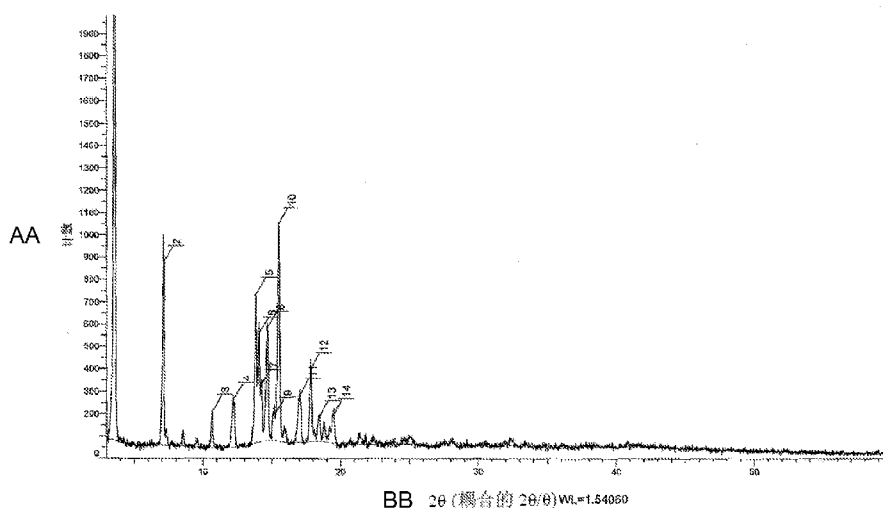


图 1

AA Count
BB 2θ (coupled 2θ/h)

(57) **Abstract:** The present application falls within the field of medical technology, and relates to crystals of glycyrrhizic acid derivatives, crystalline compositions, pharmaceutical compositions and uses thereof, in particular relates to type A crystal, type B crystal, type C crystal, type D crystal and type E crystal of magnesium isoglycyrrhizinate, and preparation methods for the crystals, crystalline compositions and pharmaceutical compositions comprising the crystals and the uses thereof. The crystals prepared by the present application overcome the shortcomings of the compound of formula I prepared according to the prior art, such as solid caking, difficulty in filtration and drying, and poor clarity, are suitable for industrial production and improve product safety.

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本申请属于医药技术领域, 涉及甘草酸衍生物的结晶、其结晶组合物、药物组合物及用途, 具体涉及异甘草酸镁的A型结晶、B型结晶、C型结晶、D型结晶、E型结晶, 以及所述结晶的制备方法、包含所述结晶的结晶组合物和药物组合物以及它们的用途。本申请制备得到的结晶, 克服了按照现有技术制备得到的式I化合物固体结块、难于过滤及干燥、澄清度差等缺点, 适合工业化生产, 并提高产品的安全性。

甘草酸衍生物的结晶、其结晶组合物、药物组合物及用途

相关申请的交叉引用

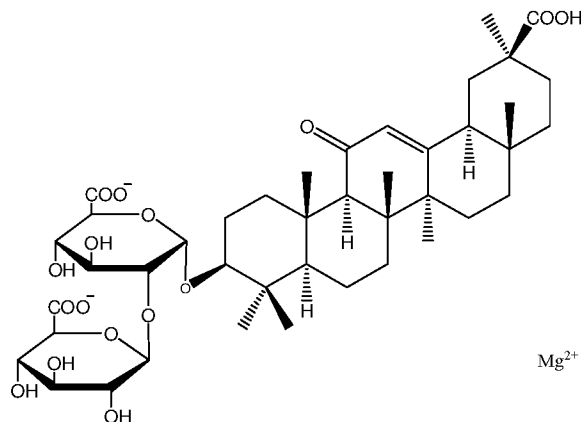
本申请要求于 2018 年 4 月 13 日向中国国家知识产权局提交的第 201810331882.8 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请属于医药技术领域，具体涉及甘草酸衍生物的结晶，尤其涉及异甘草酸镁的结晶，以及所述结晶的制备方法、包含所述结晶的结晶组合物和药物组合物以及它们的用途。

背景技术

甘草（*Glycyrrhiza*）是一种常用的药用植物，其主要活性成分为甘草酸类物质，即 18- β 构型的甘草酸和 18- α 构型的甘草酸（也称为异甘草酸）。中国专利 ZL02111693.8 公开了一种新的化合物异甘草酸镁（结构如式 I 所示，分子量 845），经大量的药理、生化研究证明，其在不同肝毒剂引起肝损伤的动物模型中，能明显阻止动物血清转氨酶升高，减轻肝细胞变性、坏死及炎症细胞浸润，并促进肝细胞再生作用，异甘草酸镁抗肝损伤作用明显优于天然甘草酸。



式 I

药用化合物晶型的变化通常导致化合物具有不同的熔点、溶解度、稳定性、生物活性等，这些均是影响药物制备的难易、储存稳定性、制剂难易和生物利用度等的重要因素。当化合物存在多晶型时，由于特定多晶型物具有特异性的热力学性质和稳定性，因此在制备的过程中，了解在各个剂型中应用的化合物的晶型是重要的，以保证生产过程应用相同形态的药物。因此，保证化合物是单一的晶型或是一些晶型的已知混和物是必要的。

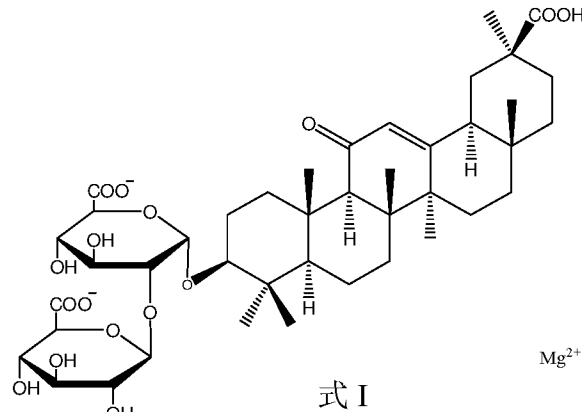
在判断何种多晶型物是优选的时候，必须比较他们的许多性质并且优选的多晶型物是基于许多物理性质做出选择的。完全可能的是一种多晶型在某些方面如制备的难易、稳定性等被认为是关键性的条件下是优选的。在其它情况下，不同的多晶型物可能因更高的溶解度或优良的药代动力学而优选。

药用化合物的新的多晶型物的发现提供了改善药物物理特性的机会，即扩展了物质的全部性质，从而可以更好地指导化合物及其制剂的研究。当发现一个药物有几种多晶型存在时，必须仔细研究生成每一种晶型的条件。这样，批与批之间都能保持一定的结晶条件，以保证原料、药物制剂具有均匀一致的晶型。重结晶用溶剂、结晶速率或其它因素的改变可能导致

一种晶型占优势的现象。因此本申请提供的异甘草酸盐的结晶及含所述结晶的药物组合物在药物的制造及其它应用中有商业价值。

发明内容

第一方面，本申请提供了式 I 化合物的 A 型结晶（以下简称为 A 型结晶），



其中使用 Cu-K α 辐射，A 型结晶在 X-射线粉末衍射（XRD）图谱中，在 2 θ 度数约为 3.57, 7.10, 13.83, 14.65, 15.48 处有衍射峰。

进一步典型地，所述 A 型结晶在 2 θ 度数约为 3.57, 7.10, 12.20, 13.83, 14.65, 15.48, 17.00, 17.80 处有衍射峰。

再进一步典型地，所述 A 型结晶在 2 θ 度数约为 3.57, 7.10, 10.66, 12.20, 13.83, 14.04, 14.13, 14.65, 15.48, 17.00, 17.80, 19.46 处有衍射峰。

在一些实施方案中，A 型结晶具有 7.0~10.0%重量百分比（wt%）的水含量；在一些实施方案中，其具有 7.2~9.0%重量百分比（wt%）的水含量；在一些具体的实施方案中，其具有 7.7~8.8%重量百分比（wt%）的水含量。

在一些具体的实施方案中，本申请提供了含 4 摩尔水的 A 型结晶。在一些具体的实施方案中，本申请的 A 型结晶为式 I 化合物的四水合物。

在一个具体的实施方案中，使用 Cu-K α 辐射，A 型结晶的典型的 XRD 图谱具有如下特征：

序号	2 θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
1	3.57	24.74	100.0
2	7.10	12.45	22.6
3	10.66	8.29	4.5
4	12.20	7.25	5.9
5	13.83	6.40	18.5
6	14.04	6.30	13.4
7	14.13	6.26	6.8
8	14.65	6.04	14.0
9	15.19	5.83	3.3
10	15.48	5.72	27.0

11	17.00	5.21	5.8
12	17.80	4.98	8.8
13	18.41	4.82	2.9
14	19.46	4.56	3.4

在一个具体实施方案中,式 I 化合物的 A 型结晶基本上具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

在一个特定的实施方案中, A 型结晶的热重-微商热重分析 (TG-DTG) 图谱如附图 2 所示,重量损失为 8.74%,约为 4 摩尔的水。

在一些实施方案中, A 型结晶具有 $\leq 1.0 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积;在一些实施方案中,其具有 $\leq 0.5 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积。在一个具体的实施方案中, A 型结晶具有约 $0.4 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积。

在一些实施方案中, A 型结晶具有 $\leq 1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 的比表面积;在一些实施方案中,其具有 $\leq 0.8 \text{ m}^2/\text{g}$ 的比表面积;在一些实施方案中,其具有 $\leq 0.7 \text{ m}^2/\text{g}$ 的比表面积。在一个具体的实施方案中, A 型结晶具有约 $0.6 \text{ m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

在一些实施方案中, A 型结晶具有特征如下所示的粒径分布,其具有:(i) 约 3 微米到 10 微米的 X_{10} 值,或 5 微米到 8 微米的 X_{10} 值,或 6 微米到 6.5 微米的 X_{10} 值;(ii) 约 30 微米到 55 微米的 X_{50} 值,或 40 微米到 47 微米的 X_{50} 值,或 42 微米到 45 微米的 X_{50} 值;或者 (iii) 约 80 微米到 120 微米的 X_{90} 值,或 90 微米到 100 微米的 X_{90} 值,或 91 微米到 98.5 微米的 X_{90} 值;或者 (i)、(ii) 及 (iii) 中的两种以上的任意组合。在一些实施方案中,其粒径分布为 6 微米到 6.5 微米的 X_{10} 值,42 微米到 45 微米的 X_{50} 值,91 微米到 98.5 微米的 X_{90} 值。

第二方面,本申请提供了式 I 化合物的 B 型结晶(以下简称为 B 型结晶),其中使用 Cu-K α 辐射,B 型结晶在 X-射线粉末衍射(XRD)图谱中,在 2θ 度数约为 4.09, 7.95, 11.82, 14.71, 15.71, 19.64, 23.55, 27.51 处有衍射峰。

进一步典型地,所述 B 型结晶在 2θ 度数约为 3.97, 4.09, 7.95, 11.82, 12.97, 14.71, 15.71, 16.63, 19.64, 21.67, 23.55, 27.51 处有衍射峰。

再进一步典型地,所述 B 型结晶在 2θ 度数约为 3.97, 4.09, 7.95, 11.11, 11.82, 12.97, 13.59, 14.71, 15.71, 16.18, 16.63, 17.96, 19.64, 21.67, 23.55, 27.51, 31.50 处有衍射峰。

在一些实施方案中, B 型结晶具有 0~20%重量百分比 (wt%) 的乙醇和/或 9.0~20.0%重量百分比 (wt%) 的水含量。

在一些实施方案中,其具有 9.5~10.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中,其具有 10.5~11.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中,其具有 11.5~13.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中,其具有 13.5~15.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中,其具有 15.5~16.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中,其具有 16.5~18.0%重量百分比 (wt%) 的水含量。

在一个具体的实施方案中,本申请提供了含 5~10 摩尔水的式 I 化合物的 B 型结晶。在一些实施方案中,所述的 B 型结晶为五水合物;在一些实施方案中,所述的 B 型结晶为六水合

物；在一些实施方案中，所述的 B 型结晶为七水合物；在一些实施方案中，所述的 B 型结晶为八水合物；在一些实施方案中，所述的 B 型结晶为九水合物；在一些实施方案中，所述的 B 型结晶为十水合物。

在一个具体的实施方案中，使用 Cu-K α 辐射，B 型结晶的典型的 XRD 图谱具有如下特征：

序号	2 θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
1	3.97	22.24	4.2
2	4.09	21.60	100.0
3	7.42	11.90	0.6
4	7.95	11.11	12.4
5	11.11	7.96	0.8
6	11.82	7.48	11.2
7	12.73	6.95	0.3
8	12.97	6.82	0.9
9	13.59	6.51	0.6
10	14.71	6.02	4.0
11	15.71	5.64	11.3
12	16.18	5.47	0.7
13	16.63	5.33	1.8
14	17.26	5.13	0.2
15	17.96	4.94	0.5
16	19.64	4.52	5.2
17	20.35	4.36	0.1
18	20.86	4.26	0.3
19	21.67	4.10	1.1
20	22.08	4.02	0.2
21	23.55	3.77	7.6
22	24.55	3.77	0.1
23	25.37	3.51	0.3
24	27.25	3.27	0.2
25	27.51	3.24	8.0
26	31.50	2.81	1.3

在一个具体实施方案中，式 1 化合物的 B 型结晶基本上具有如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

第三方面，本申请提供了式 I 化合物的 C 型结晶（以下简称为 C 型结晶），其中使用 Cu-K

α 辐射, C 型结晶在 X-射线粉末衍射(XRD)图谱中, 在 2θ 度数约为 3.68, 3.95, 7.17, 7.29, 7.85, 11.72, 15.60, 16.51, 19.57, 23.47, 27.42 处有衍射峰。

进一步典型地, 所述 C 型结晶在 2θ 度数约为 3.68, 3.93, 3.95, 7.17, 7.29, 7.85, 11.02, 11.72, 14.58, 15.60, 16.06, 16.51, 19.57, 23.47, 27.42 处有衍射峰。

再进一步典型地, 所述 C 型结晶在 2θ 度数约为 3.68, 3.93, 3.95, 7.17, 7.29, 7.85, 11.02, 11.72, 14.58, 15.60, 16.06, 16.51, 17.84, 19.57, 23.47, 27.42, 31.79 处有衍射峰。

在一些实施方案中, C 型结晶具有 10.0~17.0%重量百分比 (wt%) 的水含量; 在一些实施方案中, C 型结晶具有 10.0~14.0%重量百分比 (wt%) 的水含量; 在一些实施方案中, 其具有 10.5~11.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中, 其具有 11.5~12.8%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中, 其具有 12.8~13.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些具体的实施方案中, 其具有 14.5~14.9%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中, 其具有 16.0~16.3%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中, 其具有 14.9~16.0%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一个具体实施方案中, 其具有 15.6%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一个具体的实施方案中, 其具有 11.1%重量百分比 (wt%) 的水含量。

在一个具体的实施方案中, 本申请提供了含 6~9 摩尔水的式 I 化合物的 C 型结晶。在一些实施方案中, 所述的 C 型结晶为六水合物; 在一些实施方案中, 所述的 B 型结晶为七水合物; 在一些实施方案中, 所述的 B 型结晶为八水合物; 在一些实施方案中, 所述的 B 型结晶为九水合物。

在一个具体的实施方案中, 使用 Cu-K α 辐射, C 型结晶的典型的 XRD 图谱具有如下特征:

序号	2θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
1	3.68	24.01	25.5
2	3.93	22.46	76.1
3	3.95	22.35	100.0
4	7.17	12.32	5.5
5	7.29	12.12	4.2
6	7.85	11.26	37.5
7	10.63	8.31	2.8
8	11.02	8.03	6.1
9	11.72	7.54	35.9
10	12.89	6.87	3.9
11	13.52	6.55	5.2
12	13.89	6.37	3.1
13	14.13	6.26	4.4
14	14.58	6.07	17.2
15	15.60	5.68	39.2

16	16.06	5.52	8.0
17	16.51	5.36	34.0
18	17.84	4.97	3.8
19	19.12	4.64	2.8
20	19.57	4.32	26.5
21	20.74	4.28	2.3
22	21.52	4.13	3.2
23	23.47	3.79	36.6
24	23.71	3.75	2.2
25	25.27	3.52	3.3
26	27.42	3.25	38.5
27	31.41	2.85	5.7
28	31.79	2.81	10.9

在一个具体实施方案中,式 I 化合物的 C 型结晶基本上具有如图 4 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

第四方面,本申请提供了式 I 化合物的 D 型结晶(以下简称为 D 型结晶),其中使用 Cu-K α 辐射,D 型结晶在 X-射线粉末衍射(XRD)图谱中,在 2 θ 度数约为 3.66, 3.99, 7.18, 7.85, 10.72, 11.72, 15.57, 17.85, 19.56, 23.45, 27.40 处有衍射峰。

进一步典型地,所述 D 型结晶在 2 θ 度数约为 3.66, 3.99, 7.18, 7.85, 10.72, 11.72, 12.26, 13.91, 14.22, 14.69, 15.57, 17.85, 19.56, 23.45, 27.40 处有衍射峰。

在一些实施方案中,D 型结晶具有 8.5~11.5%重量百分比(wt%)的水含量。在一些实施方案中,其具有 9.0~9.8%重量百分比(wt%)的水含量。在一些实施方案中,其具有 11.1~11.5%重量百分比(wt%)的水含量。在一些实施方案中,其具有 9.8~11.1%重量百分比(wt%)的水含量。在一个具体的实施方案中,其具有 10.1%重量百分比(wt%)的水含量。

在一个具体的实施方案中,本申请提供了含 5~6 摩尔水的式 I 化合物的 D 型结晶,在一些实施方案中,D 型结晶为五水合物;在一些实施方案中,D 型结晶为六水合物。

在一个具体的实施方案中,使用 Cu-K α 辐射,D 型结晶的典型的 XRD 图谱具有如下特征:

序号	2 θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
1	3.66	24.15	100
2	3.99	22.14	52.5
3	7.18	12.30	17.8
4	7.85	11.25	5.7
5	10.72	8.25	4.2
6	11.72	7.54	6.3

7	12.26	7.22	1.8
8	12.89	6.87	1.1
9	13.50	6.55	1.5
10	13.91	6.36	4.9
11	14.22	6.22	4.0
12	14.69	6.02	6.0
13	15.23	5.81	1.4
14	15.57	5.69	16.1
15	17.08	5.19	2.7
16	17.85	4.96	9.5
17	19.56	4.54	3.9
18	19.66	4.51	1.6
19	23.45	3.79	5.4
20	27.40	3.25	7.0
21	31.39	2.84	1.0

在一个具体实施方案中，式 I 化合物的 D 型结晶基本上具有如图 6 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

第五方面，本申请提供了式 I 化合物的 E 型结晶(以下简称为 E 型结晶)，其中使用 Cu-K α 辐射，E 型结晶在 X-射线粉末衍射 (XRD) 图谱中，在 2 θ 度数约为 3.78, 11.23, 11.86, 12.72, 18.53 处有衍射峰。

进一步典型地，所述 E 型结晶在 2 θ 度数约为 3.78, 9.46, 11.23, 11.86, 12.72, 17.02, 17.30, 18.53 处有衍射峰。

再进一步典型地，所述 E 型结晶在 2 θ 度数约为 3.78, 9.46, 11.23, 11.86, 12.72, 13.58, 17.02, 17.30, 18.53, 19.08, 20.43 处有衍射峰。

在一些实施方案中，E 型结晶具有 7.0~20.0%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中，其具有 7.5~9.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中，其具有 9.5~10.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中，其具有 10.5~11.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中，其具有 11.5~13.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。在一些实施方案中，其具有 13.5~15.5%重量百分比 (wt%) 的水含量。

在一个具体的实施方案中，本申请提供了含 4~8 摩尔水的式 I 化合物的 E 型结晶，在一些实施方案中，所述的 E 型结晶为四水合物；在一些实施方案中，所述的 E 型结晶为五水合物；在一些实施方案中，所述的 E 型结晶为六水合物；在一些实施方案中，所述的 E 型结晶为七水合物；在一些实施方案中，所述的 E 型结晶为八水合物。

在一个具体的实施方案中，使用 Cu-K α 辐射，E 型结晶的典型的 XRD 图谱具有如下特征：

序号	2 θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
----	----------------	---------	----------

1	3.78	23.37	100.0%
2	9.46	9.34	4.5%
3	11.23	7.87	21.8%
4	11.86	7.46	20.6%
5	12.72	6.95	10.5%
6	13.58	6.52	7.7%
7	17.02	5.21	8.0%
8	17.30	5.12	8.5%
9	18.53	4.78	14.7%
10	19.08	4.65	6.5%
11	20.43	4.34	4.5%

在一个具体实施方案中，式 I 化合物的 E 型结晶基本上具有如图 7 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

第六方面，本申请提供了式 I 化合物的结晶，其具有 $\leq 1.0 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积，在一些实施方案中其具有 $\leq 0.5 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积，所述结晶例如是上述的 A 型结晶、B 型结晶、C 型结晶、D 型结晶、其中两种以上的任意组合。

本申请还提供了式 I 化合物的结晶，其具有 $\leq 1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 的比表面积，在一些实施方案中其具有 $\leq 0.8 \text{ m}^2/\text{g}$ 的比表面积，在一些实施方案中其具有 $\leq 0.7 \text{ m}^2/\text{g}$ 的比表面积。在一个具体的实施方案中，式 I 化合物的结晶具有约 $0.6 \text{ m}^2/\text{g}$ 的比表面积，所述结晶例如是上述的 A 型结晶、B 型结晶、C 型结晶、D 型结晶、其中两种以上的任意组合。

在一些实施方案中，式 I 化合物的结晶包括上述的 A 型结晶、B 型结晶、C 型结晶、D 型结晶、和其中两种以上的任意组合。

在一些实施方案中，所述结晶具有特征如下所示的粒径分布，其具有：(i) 约 3 微米到 10 微米的 X_{10} 值，优选 5 微米到 8 微米的 X_{10} 值，较优选 6 微米到 6.5 微米的 X_{10} 值；(ii) 约 30 微米到 55 微米的 X_{50} 值，优选 40 微米到 47 微米的 X_{50} 值，较优选 42 微米到 45 微米的 X_{50} 值；或 (iii) 约 80 微米到 120 微米的 X_{90} 值，优选 90 微米到 100 微米的 X_{90} 值，较优选 91 微米到 98.5 微米的 X_{90} 值；或者 (i)、(ii) 及 (iii) 中两种以上的任意组合。在一些实施方案中，其粒径分布为 6 微米到 6.5 微米的 X_{10} 值，42 微米到 45 微米的 X_{50} 值，91 微米到 98.5 微米的 X_{90} 值。

第七方面，本申请提供了一种制备式 I 化合物结晶的方法，包括：

- (1) 将式 I 化合物与溶剂混合，并加热，得到溶液；
- (2) 将上述溶液逐渐冷却，获得结晶；
- (3) 过滤，分离得到所述结晶。

其中，步骤 (1) 中，视需要，可加入活性炭并趁热过滤所得溶液；在一些实施方案中，所述的溶剂为有机溶剂（包括但不限于乙醇、异丙醇）与水的混合物，例如乙醇/水。在一些实施方案中，有机溶剂与水的体积比 (v/v) 为 0.5~2:1，优选为 1:1；在一些实施方案中，

有机溶剂与水的质量比 (m/m) 为 1~2 : 1, 优选为 1.2~1.5 : 1。在一些实施方案中, 式I化合物与所述溶剂的质量体积比 (m/v) 为 1 : 8~12, 优选为 1 : 10。在一些实施方案中, 加热至回流, 得到式I化合物的溶液。

步骤 (2) 的一些实施方案中, 先将步骤 (1) 的溶液冷却至一定温度后, 再将所得混合物逐渐冷却, 获得结晶; 在一些实施方案中, 先将步骤 (1) 的溶液冷却至 60~70℃并维持一段时间后, 再将所得混合物逐渐冷却, 获得结晶; 在一些实施方案中, 先将步骤 (1) 的溶液冷却至 60~70℃并维持约 4~20 小时后, 优选地冷却至 60~70℃并维持约 6~12 小时后, 再将所得混合物逐渐冷却, 获得结晶。在一些实施方案中, 在搅拌下获得结晶。在一些实施方案中, 所述逐渐冷却为使温度逐次下降 5℃至 25℃并保持所述下降后的温度一定时间(例如 2~20 小时)。在一些实施方案中, 所述逐渐冷却过程包括每次使温度下降 5℃、10℃、15℃、20℃和/或 25℃并在该温度下维持 2~20 小时; 在一些实施方案中, 所述混合物分别冷却到 65~70℃、60~65℃、55~60℃、50~55℃、45~50℃、40~45℃、30~40℃、20~30℃、10~20℃、5~10℃中一个或几个温度范围内, 并维持一段时间。在一些实施方案中, 混合物最终冷却至 -10℃~10℃; 在一些实施方案中, 混合物最终冷却至 0℃~5℃。在一些实施方案中, 加入晶种来获得结晶; 在一些实施方案中, 不需要加入晶种。

步骤 (3) 中, 分离晶体时可进一步用溶剂洗涤; 在一些实施方案中, 洗涤用的溶剂为乙醇/水的混合溶剂。在一些实施方案中, 分离可得到结晶; 在一些实施方案中, 视需要将分离得到的结晶进一步干燥; 在一些实施方案中, 在 50~80℃下干燥; 在一些实施方案中, 在 50~65℃下干燥; 在一些实施方案中, 在约 60℃下干燥; 在一些实施方案中, 干燥时间为 4~24 小时; 在一些具体的实施方案中, 干燥时间为 4~12 小时或者 5~10 小时; 在一些具体的实施方案中, 干燥时间为 12~15 小时, 例如 14 小时; 在一些具体的实施方案中, 干燥时间为 15~24 小时; 在一些实施方案中, 干燥时间为 18~20 小时。

在一些特定的实施方案中, 本申请提供了一种制备式I化合物结晶的方法, 包括:

(1) 将式I化合物与乙醇/水的混合溶剂混合, 加热回流, 得到溶液; (2) 将所得溶液冷却至 60~70℃并维持 4~20 小时后, 再将所得混合物逐渐冷却, 获得结晶;

(3) 过滤, 分离得到所述结晶。

其中, 步骤 (1) 中, 视需要, 可加入活性炭并趁热过滤所述溶液; 在步骤 (1) 中的一些实施方案中, 乙醇与水的体积比 (v/v) 为 0.5~2 : 1, 优选为 1 : 1。在一些实施方案中, 式I化合物与所述混合溶剂的质量体积比 (m/v) 为 1 : 8~12, 优选为 1 : 10。

步骤 (2) 的一些实施方案中, 先将步骤 (1) 的溶液冷却至 60~70℃并维持约 6~12 小时后, 再将所得混合物逐渐冷却, 获得结晶。在一些实施方案中, 在搅拌下获得结晶。在一些实施方案中, 所述逐渐冷却为使温度逐次下降 5℃至 25℃并保持所述下降后的温度一定时间(例如 2~20 小时)。在一些实施方案中, 逐渐冷却时, 每次使温度下降 5℃、10℃、15℃、20℃和/或 25℃并在该温度下维持 2~20 小时; 在一些实施方案中, 逐渐冷却过程包括将所述混合物依次冷却到 65~70℃、60~65℃、55~60℃、50~55℃、45~50℃、40~45℃、30~40℃、20~30℃、10~20℃、5~10℃中一个或几个温度范围内, 并维持约 2~20 小时。在一些实施方

案中,混合物最终冷却至 $-10^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$;在一些实施方案中,混合物最终冷却至 $0^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$ 。在一些实施方案中,不需要加入晶种;在一些实施方案中,加入晶种来获得结晶。

步骤(3)中,分离晶体时可进一步用溶剂洗涤;在一些实施方案中,洗涤用的溶剂为乙醇/水的混合溶剂。在一些实施方案中,分离可得到结晶;在一些实施方案中,视需要将分离得到的结晶进一步干燥;在一些实施方案中,在 $50\sim 80^{\circ}\text{C}$ 下干燥;在一些实施方案中,在 $50\sim 65^{\circ}\text{C}$ 下干燥;在一些实施方案中,在约 60°C 下干燥;在一些实施方案中,干燥时间为4~24小时;在一些具体的实施方案中,干燥时间为4~12小时,或5~10小时;在一些具体的实施方案中,干燥时间为12~15小时,例如14小时;在一些具体的实施方案中,干燥时间为15~24小时;在一些实施方案中,干燥时间为18~20小时。

在第七方面的一些实施方案中,所述式I化合物结晶为A型结晶、B型结晶、C型结晶、D型结晶、E型结晶、其中两种以上的任意组合。

在第七方面的一些实施方案中,所述结晶具有 $\leq 1.0\text{m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积,或者具有 $\leq 0.5\text{m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积。在一些实施方案中,所述结晶具有 $\leq 1.0\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积,或者具有 $\leq 0.8\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积,或者具有 $\leq 0.7\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。在一个具体的实施方案中,A型结晶具有约 $0.6\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

在第七方面的一些实施方案中,所述结晶具有特征如下所示的粒径分布,其具有:(i)约3微米到10微米的 X_{10} 值,优选5微米到8微米的 X_{10} 值,较优选6微米到6.5微米的 X_{10} 值;(ii)约30微米到55微米的 X_{50} 值,优选40微米到47微米的 X_{50} 值,较优选42微米到45微米的 X_{50} 值;或(iii)约80微米到120微米的 X_{90} 值,优选90微米到100微米的 X_{90} 值,较优选91微米到98.5微米的 X_{90} 值;或者(i)、(ii)及(iii)中两种以上的任意组合。在一些实施方案中,其粒径分布为6微米到6.5微米的 X_{10} 值,42微米到45微米的 X_{50} 值,91微米到98.5微米的 X_{90} 值。

在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离得到的结晶在 $50\sim 80^{\circ}\text{C}$ 下干燥15~24小时,得到A型结晶。在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离得到的结晶在 $55\sim 65^{\circ}\text{C}$ 下干燥18~20小时,得到A型结晶。在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离得到的结晶在约 60°C 下干燥18~20小时,得到A型结晶。

在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离可得到B型结晶。

在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离得到的结晶在 $50\sim 80^{\circ}\text{C}$ 下干燥4~12小时,或者5~10小时,得到C型结晶。在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离得到的结晶在 $55\sim 65^{\circ}\text{C}$ 下干燥4~12小时或者5~10小时,得到C型结晶。在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离得到的结晶在约 60°C 下干燥5~10小时,得到C型结晶。

在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离得到的结晶在 $50\sim 80^{\circ}\text{C}$ 下干燥12~15小时,或者14小时,得到D型结晶。在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离得到的结晶在 $55\sim 65^{\circ}\text{C}$ 下干燥12~15小时,例如14小时,得到D型结晶。在一些具体的实施方案中,步骤(3)分离得到的结晶在约 60°C 下干燥12~15小时,例如14小时,得到D型结晶。

此外,A型结晶也可由B型结晶来制备,在一些实施方案中,B型结晶在 $50\sim 80^{\circ}\text{C}$ 下干

干燥 15~24 小时, 得到 A 型结晶; 在一个特定的实施方案中, B 型结晶在 55-65℃ 下干燥, 15~24 小时, 或者 18~20 小时, 得到 A 型结晶; 在一个特定的实施方案中, 所述的 B 型结晶在约 60℃ 下干燥, 15~24 小时, 或者 18~20 小时, 得到 A 型结晶。

此外, A 型结晶也可由 C 型结晶来制备, 在一些实施方案中, C 型结晶在 50~80℃ 下干燥 5~19 小时, 得到 A 型结晶; 在一个特定的实施方案中, C 型结晶在 55-65℃ 下干燥 12~19 小时, 或者在 55-65℃ 下干燥 13~15 小时, 得到 A 型结晶; 在一个特定的实施方案中, 所述的 C 型结晶在 55-65℃ 下干燥 5~12 小时, 或者 55-65℃ 下干燥 8~11 小时, 得到 A 型结晶。

此外, A 型结晶也可由 D 型结晶来制备, 在一些实施方案中, D 型结晶在 50~80℃ 下干燥 1~10 小时, 得到 A 型结晶; 在一个特定的实施方案中, D 型结晶在 55-65℃ 下干燥 1~10 小时, 或者 4~6 小时, 得到 A 型结晶; 在一个特定的实施方案中, 所述的 D 型结晶在约 60℃ 下干燥 1~10 小时, 或者 4~6 小时, 得到 A 型结晶。

在一些特定的实施方案中, 本申请提供了一种制备式 I 化合物 E 型结晶的方法, 包括:

(1) 将式 I 化合物与异丙醇/水的混合溶剂混合, 加热回流, 得到溶液; (2) 冷却至 60~70℃ 并维持 4~20 小时后, 再将所得混合物逐渐冷却, 获得结晶;

(3) 过滤, 分离, 得到所述结晶。

其中, 步骤 (1) 中, 视需要, 加入活性炭并趁热过滤所述溶液; 步骤 (1) 中的一些实施方案中, 异丙醇与水的质量比 (m/m) 为 1~2:1, 优选为 1.2~1.5:1。步骤 (2) 的一些实施方案中, 先将步骤 (1) 的溶液冷却至 60~70℃ 并维持约 6~12 小时后, 再将所得混合物逐渐冷却, 获得结晶。在一些实施方案中, 在搅拌下获得结晶; 在一些实施方案中, 所述逐渐冷却为使温度逐次下降 5℃ 至 25℃ 并保持所述下降后的温度一定时间例如 2~20 小时)。在一些实施方案中, 逐渐冷却时, 每次使温度下降 5℃、10℃、15℃、20℃ 和/或 25℃ 并在该温度下维持 2~20 小时; 在一些实施方案中, 所述混合物依次冷却到 65~70℃、60~65℃、55~60℃、50~55℃、45~50℃、40~45℃、30~40℃、20~30℃、10~20℃、5~10℃ 中一个或几个温度范围内, 并维持约 2~20 小时。在一些实施方案中, 混合物最终冷却至 -10℃~10℃; 在一些实施方案中, 混合物最终冷却至 0℃~5℃。在一些实施方案中, 不需要加入晶体。在一些实施方案中, 加入晶种来获得结晶。

步骤 (3) 中, 分离晶体时可进一步用溶剂洗涤; 在一些实施方案中, 洗涤用的溶剂为异丙醇/水的混合溶剂; 在一些实施方案中, 分离可得到 E 型结晶; 在一些实施方案中, 视需要将分离得到的结晶进一步干燥得到 E 型结晶; 在一些实施方案中, 在 50~80℃ 下干燥或者在 55-65℃ 下干燥。在一些实施方案中, 在约 60℃ 下干燥; 在一个特定的实施方案中, 干燥时间为 10~12 小时。

第八方面, 本申请提供了上述 A、B、C、D 和 E 型结晶的结晶组合物。其中 A 型结晶的结晶组合物是指, 组合物中 A 型结晶占组合物重量的 50% 以上, 或者 70% 以上, 或者 90% 以上, 或者 95% 以上, 该组合物中可含有少量式 I 化合物的其它结晶或无定型物。

B 型结晶的结晶组合物是指, 组合物中 B 型结晶占组合物重量的 50% 以上, 在或者 70% 以上, 或者 90% 以上, 或者 95% 以上, 该组合物中可含有少量式 I 化合物的其它结晶或无定

型物。

C 型结晶的结晶组合物是指，组合物中 C 型结晶占组合物重量的 50% 以上，或者 70% 以上，或者 90% 以上，或者 95% 以上，该组合物中可含有少量式 I 化合物的其它结晶或无定型物。

D 型结晶的结晶组合物是指，组合物中 D 型结晶占组合物重量的 50% 以上，或者 70% 以上，或者 90% 以上，或者 95% 以上，该组合物中可含有少量式 I 化合物的其它结晶或无定型物。

E 型结晶的结晶组合物是指，组合物中 E 型结晶占组合物重量的 50% 以上，或者 70% 以上，或者 90% 以上，或者 95% 以上，该组合物中可含有少量式 I 化合物的其它结晶或无定型物。

本申请所述的 A 型结晶或 A 型结晶的结晶组合物、B 型结晶或 B 型结晶的结晶组合物、C 型结晶或 C 型结晶的结晶组合物、D 型结晶或 D 型结晶的结晶组合物和 E 型结晶或 E 型结晶的结晶组合物，在下文中总称为“本申请活性物质”。

本申请活性物质可以通过任何适合所治疗疾病的途径给药，包括通过口服、局部(如口腔、舌下等)、非胃肠(如皮下、肌肉、静脉内、脊髓、皮内、鞘内等)、直肠、阴道等途径给药。优选的给药方式是静脉滴注给药。

再一方面，本申请提供了药物组合物，其包含上述 A 型结晶、B 型结晶、C 型结晶、D 型结晶、E 型结晶或结晶组合物。

虽然本申请活性物质能够以纯物质的形式给药，但通常以药物组合物的形式给药。本申请活性物质的药物组合物还可以包含一种或多种药学可接受的辅料，例如载体、稀释剂或赋形剂，视需要，还可包含其它治疗活性成分。

适合非胃肠给药的药物组合物包括注射的形式，如无菌溶液、悬浮液或乳液，优选为无菌溶液。适合口服的药物组合物包括片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、滴丸、糊剂、散剂、酏剂、持续释放剂、溶液、悬浮液等，优选片剂和胶囊剂。其中片剂可以是普通片剂、分散片、泡腾片、缓释片、控释片或肠溶片，胶囊剂可以是普通胶囊、缓释胶囊、控释胶囊或肠溶胶囊。

本申请药物组合物可使用本领域公知的常规药用辅料通过常规方法制得。常规的药用辅料包括填充剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、载体、稀释剂、等渗调节剂、酸碱度调节剂等。填充剂包括淀粉、乳糖、甘露醇、微晶纤维素等；吸收剂包括硫酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙、氧化镁等；润湿剂包括水、乙醇等；粘合剂包括羟丙甲纤维素、聚维酮、微晶纤维素等；崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、表面活性剂、低取代羟丙基纤维素等；润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁、微粉硅胶、滑石粉等；载体选自乳糖、甘露醇、海藻糖或甘氨酸等；稀释剂选自含水溶剂，例如蒸馏水和/或无菌注射用水，任选包含对羟基苯甲酸甲酯和/或对羟基苯甲酸丙酯和/或 0.9% 苄醇的抑菌注射用水，或生理盐水，例如 0.9% 氯化钠溶液，或 0.45% 或 0.225% 氯化钠溶液，或林格氏液，和/或乳酸林格氏液等；等渗调节剂选自葡萄糖、氯化钠、氯化钾、甘露醇；酸碱度调节剂选自

氢氧化钠、氨水、盐酸、碳酸钠、碳酸氢钠、稀硫酸、枸橼酸、枸橼酸钠、醋酸、酒石酸、醋酸钠或磷酸氢二钠；药用辅料还包括着色剂、甜味剂等。

另一方面，本申请提供一种预防或者治疗肝病的方法，其中包括给予有需要的个体治疗有效量的本申请活性物质或其药物组合物。在一些实施例中，该方法包括给予需要所述治疗的个体治疗有效量的本申请活性物质。

又一方面，本申请提供了上述 A 型结晶、B 型结晶、C 型结晶、D 型结晶、E 型结晶、其结晶组合物或药物组合物在制备用于预防或者治疗肝病的药物中的用途。

还一方面，本申请提供了用于预防或治疗肝病的上述 A 型结晶、B 型结晶、C 型结晶、D 型结晶、E 型结晶、其结晶组合物或药物组合物。

再一方面，本申请提供一种试剂盒，其包含本申请活性物质或其药物组合物。在一些实施例中，所述试剂盒还包括说明书以及合适的包装。在一些实施例中，说明书涉及预防或治疗肝病(例如慢性病毒性肝炎和/或急性药物性肝损伤)的方法，包括给予有需要的个体治疗有效量的本申请活性物质。

在上述任一方面的一些实施方案中，所述肝病包括但不限于慢性病毒性肝炎和/或急性药物性肝损伤。

需要说明的是，在 X-射线衍射光谱 (XRD) 中，由结晶化合物得到的衍射谱图对于特定的晶体往往是特征性的，其中谱带的相对强度可能会因为结晶条件、粒径和其它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此，衍射峰的相对强度对所针对的晶体并非是特征性的，判断是否与已知的晶体相同时，更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。此外，对任何给定的晶体而言，峰的位置可能存在轻微误差，这在结晶学领域中也是公知的。例如，由于分析样品时温度的变化、样品移动或仪器的标定等，峰的位置可以移动， 2θ 值的测定误差通常为 $\pm 0.2^\circ$ 。因此，在确定每种晶体结构时，应该将此误差考虑在内。在 XRD 图谱中通常用 2θ 角或晶面距 d 表示峰位置，两者之间具有简单的换算关系： $d = \lambda / 2 \sin \theta$ ，其中 d 代表晶面距， λ 代表入射 X 射线的波长， θ 为衍射角。

本申请所述的“ X_{10} ”是指颗粒粒径分布为 10% 的粒径，即小于此粒径的颗粒体积含量占全部颗粒的 10%；“ X_{50} ”是指颗粒粒径分布为 50% 的粒径，即小于此粒径的颗粒体积含量占全部颗粒的 50%；“ X_{90} ”是指颗粒粒径分布为 90% 的粒径，即小于此粒径的颗粒体积含量占全部颗粒的 90%。

S_v 、 S_m 表示比表面积，分别指单位体积物料所具有的总面积 (S_v)、单位质量物料所具有的总面积 (S_m)。

术语“个体”包括人和动物，例如，哺乳动物(如灵长类动物，牛，马，猪，狗，猫，小鼠，大鼠，兔，山羊，绵羊以及禽类等)。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。

本申请制备得到的 A 型结晶、B 型结晶、C 型结晶、D 型结晶、E 型结晶具有结晶度高、纯度高、稳定性好、吸湿度小、流动性好等优点，且容易复溶，复溶后澄清度高，尤其适用

于制备注射用制剂，克服了按照现有技术制备得到的式 I 化合物固体结块、难于过滤及干燥、澄清晰度差等缺点，适合工业化生产，并提高产品的安全性。

附图说明

图 1 A 型结晶的 XRD 图谱

图 2 A 型结晶的 TG-DTG 图谱

图 3 B 型结晶的 XRD 图谱

图 4 实施例 2 制备得到的 C 型结晶的 XRD 图谱

图 5 实施例 3 制备得到的 C 型结晶的 XRD 图谱

图 6 D 型结晶的 XRD 图谱

图 7 E 型结晶的 XRD 图谱

图 8 A 型结晶粒径分布图

具体实施方式

以具体的实施例说明本申请的技术方案，但本申请的保护范围不限于下述的实施例范围。所采用的试剂均为市售产品。

采集数据所用的仪器及方法：

X-射线粉末衍射光谱（XRD）在下述条件下测定，仪器及其型号：D/Max-RA 日本 RigakuXMiniFlex II X-射线粉末衍射仪；射线：单色 Cu-K α 射线 ($\lambda=1.5418\text{\AA}$)；扫描方式： $\theta/2\theta$ ，扫描范围：0~40°，电压：30Kv，电流 15mA；检测环境条件：温度：23.9℃，湿度：38.6%。

热重分析（TGA）在下述条件下测定，仪器及其型号：TG 209 F3 热重分析仪；扫描速率：10℃/min；扫描范围：30℃~300℃；保护气体：氮气。

微商热重（DTG）曲线是 TG 曲线对温度的一次微分曲线。在等速升温条件下，测定试样失重变化率与温度的关系。

水分测定方法为卡尔费休水分测定法。

采用激光法测定物料的粒度分布，仪器及其型号：全自动干湿二合一激光粒度仪，VIBRI (HELOSBR)。

实施例 1 B 型结晶的制备方法

取异甘草酸镁粗品 15.0g，加入 75ml 水及 75ml 无水乙醇，加热，升温至回流，回流下搅拌至溶清，趁热过滤，滤液降温至 60~65℃维持约 12 小时，降温至 40~45℃搅拌析晶 6 小时，再降温至室温搅拌析晶 12 小时，最后降温至 0~5℃搅拌析晶 12 小时以上。过滤滤饼，体积分数为 50%的乙醇水溶液分两次淋洗，收集滤饼，得到结晶 B，使用 Cu-K α 辐射，得到其 X 射线粉末衍射（XRD）图谱如附图 3 所示。

实施例 2 C 型结晶的制备方法

将实施例 1 所得滤饼 60℃鼓风干燥 5h，得到 C 型结晶，测得其水分含量为 15.56%，使用 Cu-K α 辐射，得到其 X 射线粉末衍射（XRD）图谱如附图 4 所示。

实施例 3 C 型结晶的制备方法

将实施例 1 所得滤饼 60℃鼓风干燥 10h，得到 C 型结晶，测得其水分含量为 11.14%，使

用 Cu-K α 辐射, 得到其 X 射线粉末衍射 (XRD) 图谱如附图 5 所示。

实施例 4 D 型结晶的制备方法

将实施例 1 所得滤饼 60℃ 鼓风干燥 14h, 得到 D 型结晶, 测得其水分含量为 10.09%, 使用 Cu-K α 辐射, 得到其 X 射线粉末衍射 (XRD) 图谱如附图 6 所示。

实施例 5 A 型结晶的制备方法

将实施例 1 所得滤饼 60℃ 鼓风干燥 19h, 得异甘草酸镁 A 型结晶 12.6g, 测得其水分含量为 8.78%, 使用 Cu-K α 辐射, 得到其 X 射线粉末衍射 (XRD) 图谱如附图 1 所示; 其热重-微商热重分析 (TG-DTG) 图谱如附图 2 所示, 重量损失为 8.74%, 约为 4 摩尔的水。

实施例 6 E 型结晶的制备方法

取异甘草酸镁粗品 20g, 加入异丙醇 60g, 水 50g 升温至回流, 保温搅拌至溶清, 加入活性炭脱色, 趁热过滤, 滤液降温至 60~65℃ 搅拌析晶 6 小时, 降温至 40~45℃ 搅拌析晶 6 小时, 再降温至室温搅拌析晶 12 小时, 最后降温至 0~5℃ 搅拌析晶 12 小时以上, 过滤滤饼, 异丙醇分两次淋洗, 收集滤饼 80g, 60℃ 干燥 10~12 小时, 得到 E 型结晶 16.8g, 使用 Cu-K α 辐射, 得到其 X 射线粉末衍射 (XRD) 图谱如附图 7 所示。

实施例 7 溶液颜色和澄清度检查

“溶液颜色和澄清度检查”对用于注射用制剂的原料特别重要, 也是必检项目。取实施例 5 得到的 A 型结晶 0.5g, 加稀氨溶液 (1→100) 10ml 溶解后, 溶液澄清无色; 如显色, 与黄色 2 号标准比色液 (《中国药典》通则 0901 第一法) 比较, 不得更深。如显浑浊, 与浊度 0.5 号标准液 (《中国药典》通则 0902 第一法) 比较, 不得更浓。

溶液颜色和澄清度检查实验结果如下表 1:

表 1 溶液颜色和澄清度检查结果

溶液颜色检查	澄清度检查
溶液无色, 浅于黄色 2 号标准比色液	溶液澄清, 浅于浊度 0.5 号标准液

实施例 8 粒径分布和比表面积测定

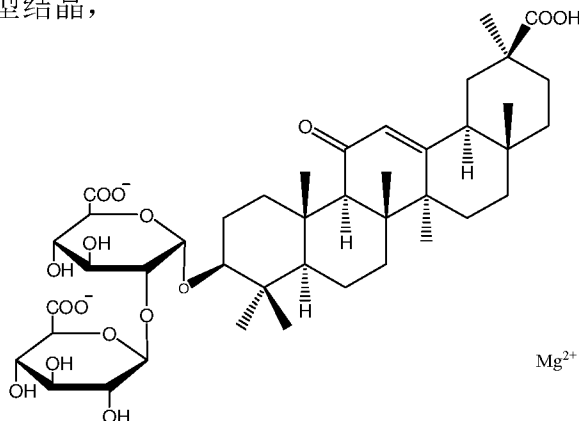
取实施例 5 得到的 A 型结晶, 测定其粒径和比表面积, 得到其粒径分布图如附图 8 所示, 得到的粒径、比表面积数据如下表 2 所示:

表 2 粒径和比表面积测定结果

X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	S _v	S _m
6.19 μ m	42.18 μ m	91.80 μ m	0.44m ² /cm ³	0.64m ² /g

权利要求书

1. 式 I 所示化合物的 A 型结晶，

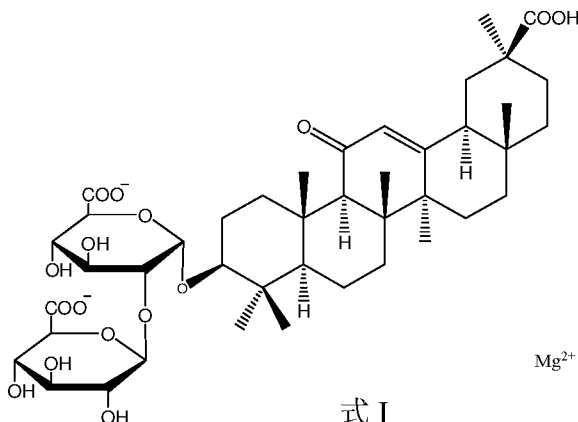


式 I

其特征在于，所述 A 型结晶的 X-射线粉末衍射在 2θ 度数约 3.57, 7.10, 13.83, 14.65, 15.48 处有衍射峰；或者，在 2θ 度数约为 3.57, 7.10, 12.20, 13.83, 14.65, 15.48, 17.00, 17.80 处有衍射峰；或者，在 2θ 度数约为 3.57, 7.10, 10.66, 12.20, 13.83, 14.04, 14.13, 14.65, 15.48, 17.00, 17.80, 19.46 处有衍射峰；或者，所述 A 型结晶基本具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

2. 根据权利要求 1 所述的 A 型结晶，所述 A 型结晶具有 7.0~10.0%重量百分比的水含量，任选地具有 7.2~9.0%重量百分比的水含量，任选地具有 7.7~8.8%重量百分比的水含量；任选地，所述 A 型结晶为式 I 化合物四水合物。

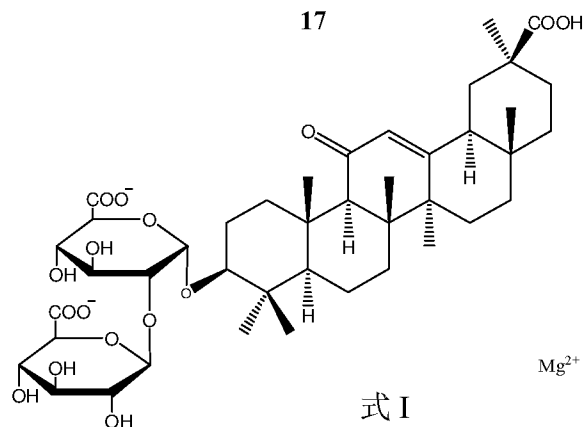
3. 式 I 所示化合物的结晶，



式 I

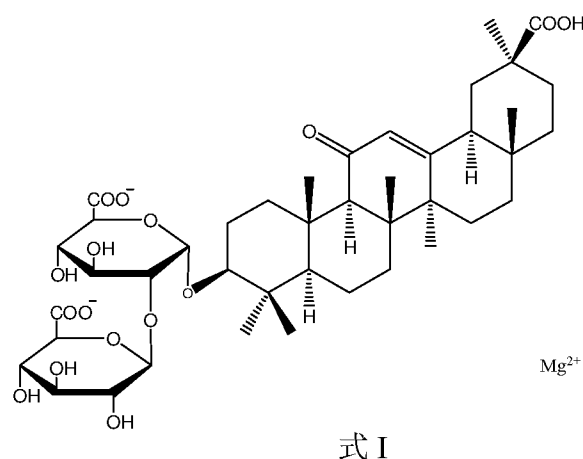
其特征在于，所述结晶具有 $\leq 1.0 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积，任选地具有 $\leq 0.5 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积，任选地具有约 $0.4 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 的比表面积。

4. 式 I 所示化合物的结晶，



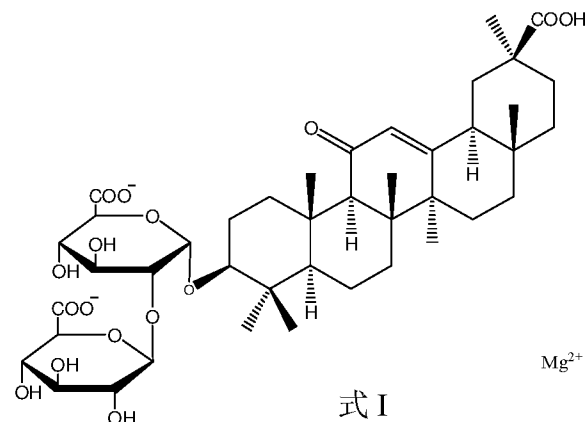
其中，所述结晶具有特征如下所示的粒径分布：(i) 约 3 微米到 10 微米的 X_{10} 值，任选地 5 微米到 8 微米的 X_{10} 值，任选地 6 微米到 6.5 微米的 X_{10} 值；(ii) 约 30 微米到 55 微米的 X_{50} 值，任选地 40 微米到 47 微米的 X_{50} 值，任选地 42 微米到 45 微米的 X_{50} 值；或者 (iii) 约 80 微米到 120 微米的 X_{90} 值，任选地 90 微米到 100 微米的 X_{90} 值，任选地 91 微米到 98.5 微米的 X_{90} 值；或者 (i)、(ii) 及 (iii) 中的两种以上的任意组合。

5. 式 I 所示化合物的 B 型结晶，



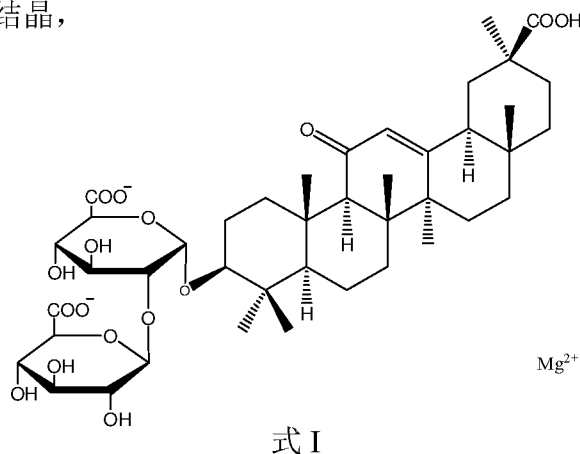
其特征在于，所述 B 型结晶的 X-射线粉末衍射在 2θ 度数约为 4.09, 7.95, 11.82, 14.71, 15.71, 19.64, 23.55, 27.51 处有衍射峰；或者，在 2θ 角度数约为 3.97, 4.09, 7.95, 11.82, 12.97, 14.71, 15.71, 16.63, 19.64, 21.67, 23.55, 27.51 处有衍射峰；或者，在 2θ 角度数约为 3.97, 4.09, 7.95, 11.11, 11.82, 12.97, 13.59, 14.71, 15.71, 16.18, 16.63, 17.96, 19.64, 21.67, 23.55, 27.51, 31.50 处有衍射峰；或者，所述 B 型结晶基本具有如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

6. 式 I 所示化合物的 C 型结晶，



其特征在于,所述 C 型结晶的 X-射线粉末衍射在 2θ 度数约为 3.68, 3.95, 7.17, 7.29, 7.85, 11.72, 15.60, 16.51, 19.57, 23.47, 27.42 处有衍射峰;或者,在 2θ 角度数约为 3.68, 3.93, 3.95, 7.17, 7.29, 7.85, 11.02, 11.72, 14.58, 15.60, 16.06, 16.51, 19.57, 23.47, 27.42 处有衍射峰;或者,在 2θ 角度数约为 3.68, 3.93, 3.95, 7.17, 7.29, 7.85, 11.02, 11.72, 14.58, 15.60, 16.06, 16.51, 17.84, 19.57, 23.47, 27.42, 31.79 处有衍射峰;或者,所述 C 型结晶基本具有如图 4 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

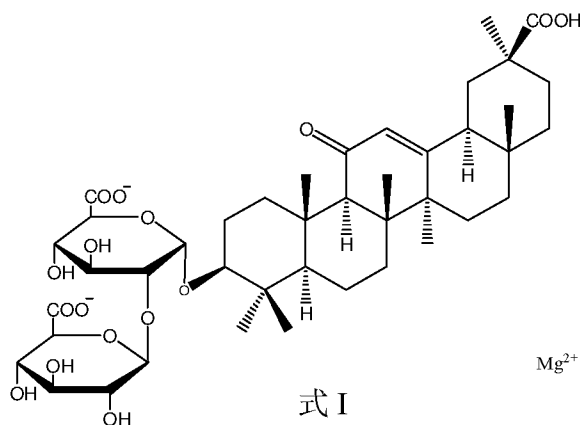
7. 式 I 所示化合物的 D 型结晶,



式 I

其特征在于,所述 D 型结晶的 X-射线粉末衍射在 2θ 度数约为 3.66, 3.99, 7.18, 7.85, 10.72, 11.72, 15.57, 17.85, 19.56, 23.45, 27.40 处有衍射峰;或者,在 2θ 角度数约为 3.66, 3.99, 7.18, 7.85, 10.72, 11.72, 12.26, 13.91, 14.22, 14.69, 15.57, 17.85, 19.56, 23.45, 27.40 处有衍射峰;或者,所述 D 型结晶基本具有如图 6 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

8. 式 I 所示化合物的 E 型结晶,



式 I

其特征在于,所述 E 型结晶的 X-射线粉末衍射在 2θ 度数约为 3.78, 11.23, 11.86, 12.72, 18.53 处有衍射峰,或者在 2θ 度数约为 3.78, 9.46, 11.23, 11.86, 12.72, 17.02, 17.30, 18.53 处有衍射峰,或者在 2θ 度数约为 3.78, 9.46, 11.23, 11.86, 12.72, 13.58, 17.02, 17.30, 18.53, 19.08, 20.43 处有衍射峰;或者,所述 E 型结晶基本具有如图 7 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

9. 制备权利要求 1-8 中任一项所述的结晶的方法,包括:

(1) 将式 I 化合物与溶剂混合,并加热,得到溶液;

(2) 上述溶液逐渐冷却,获得结晶;任选地,在进行所述逐渐冷却之前,先将步骤 (1) 的溶液冷却至一定温度并维持一定时间;

(3) 过滤，分离得到所述结晶；

任选地，所述逐渐冷却为使温度逐次下降 5℃至 25℃并保持所述下降后的温度一定时间。

10. 结晶组合物，其中权利要求 1~9 中任一项所述的结晶占所述组合物重量的 50%以上，任选地 70%以上，任选地 90%以上，任选地 95%以上。

11. 药物组合物，其含有权利要求 1~9 中任一项所述的结晶或权利要求 10 所述的结晶组合物以及一种或多种药学上可接受的辅料。

12. 权利要求 1~9 中任一项所述的结晶、或权利要求 10 所述的结晶组合物、或权利要求 11 所述的药物组合物在制备用于治疗肝病的药物中的用途，任选地，所述肝病为慢性病毒性肝炎和/或急性药物性肝损伤。

13. 预防或者治疗肝病的方法，包括给予有需要的个体治疗有效量的权利要求 1~9 中任一项所述的结晶、或权利要求 10 所述的结晶组合物、或权利要求 11 所述的药物组合物，任选地，所述肝病为慢性病毒性肝炎和/或急性药物性肝损伤。

14. 用于预防或治疗肝病的权利要求 1~9 中任一项所述的结晶、或权利要求 10 所述的结晶组合物、或权利要求 11 所述的药物组合物，任选地，所述肝病为慢性病毒性肝炎和/或急性药物性肝损伤。

15. 试剂盒，其包含权利要求 1~9 中任一项所述的结晶、或权利要求 10 所述的结晶组合物、或权利要求 11 所述的药物组合物，任选地，所述试剂盒进一步包括说明书。

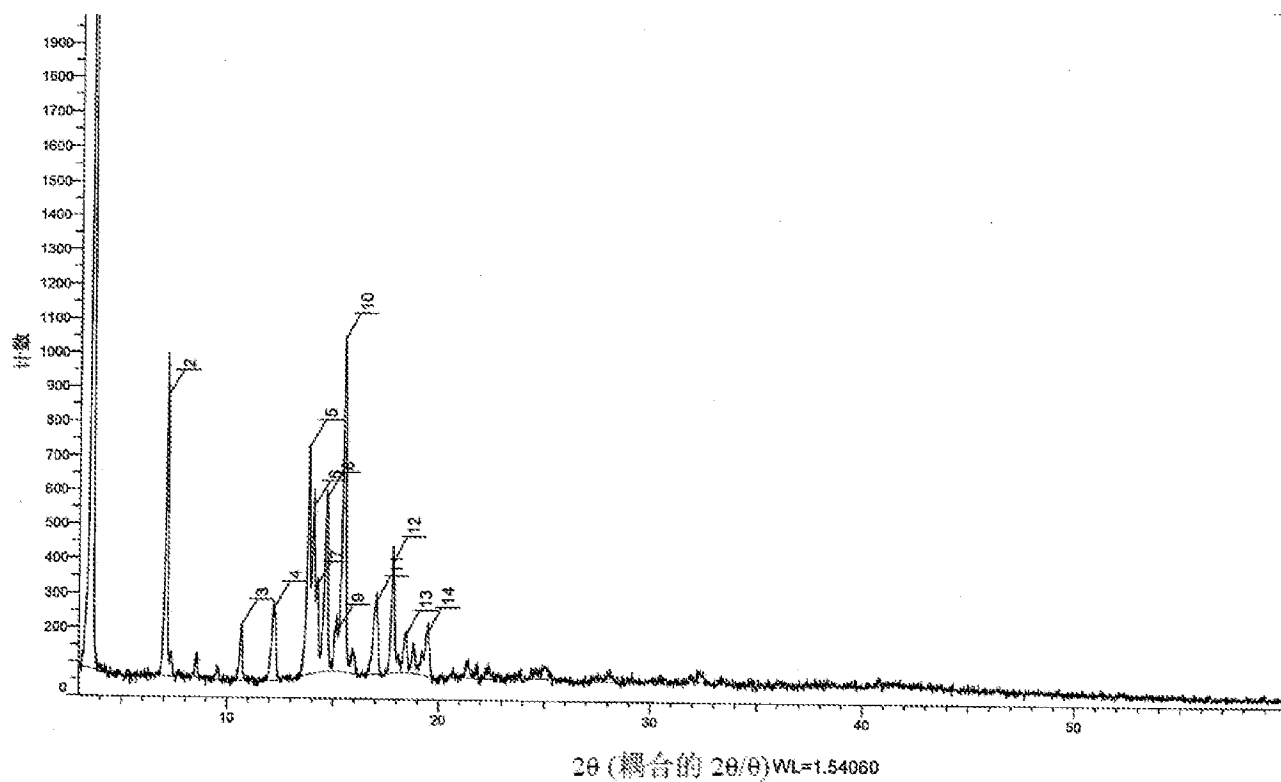


图 1

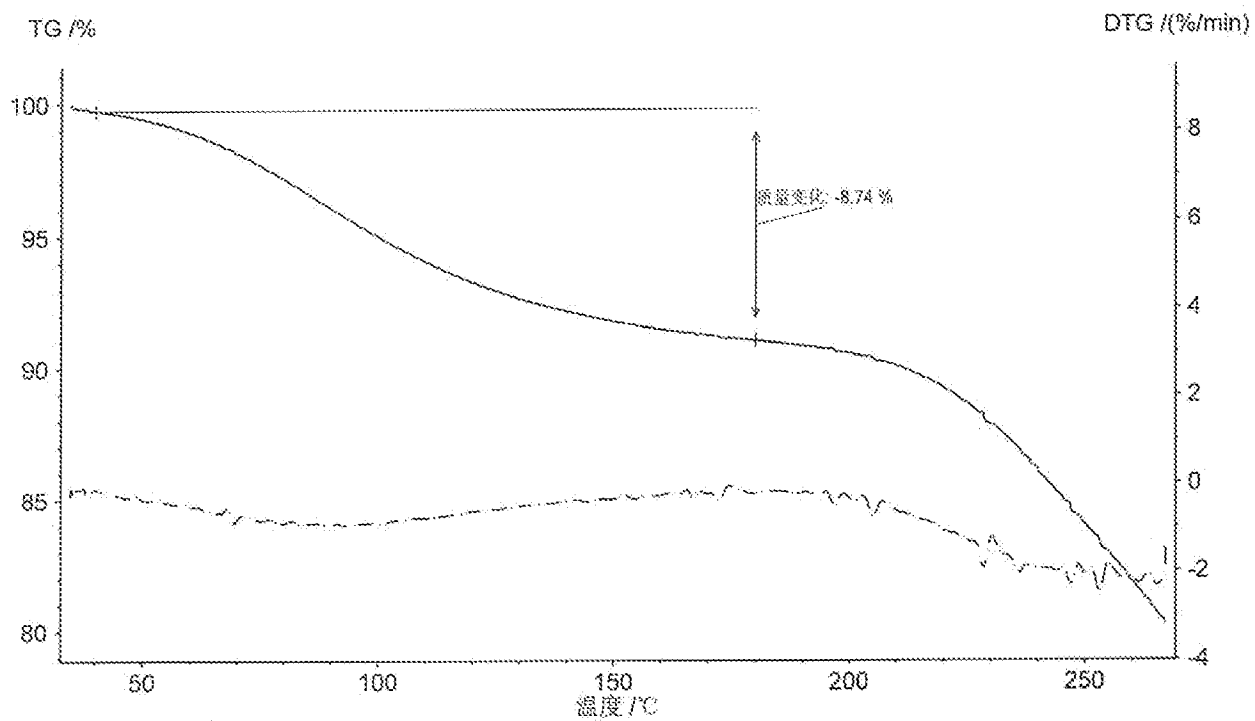


图 2

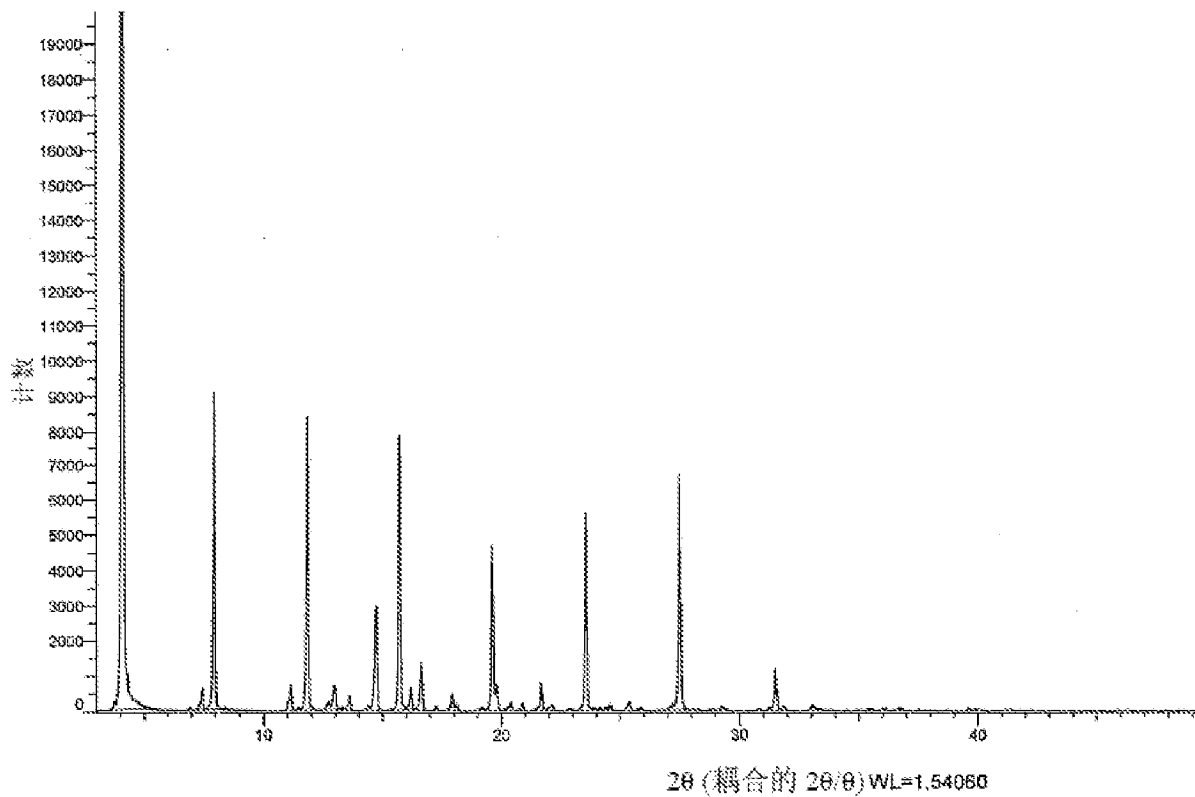


图 3

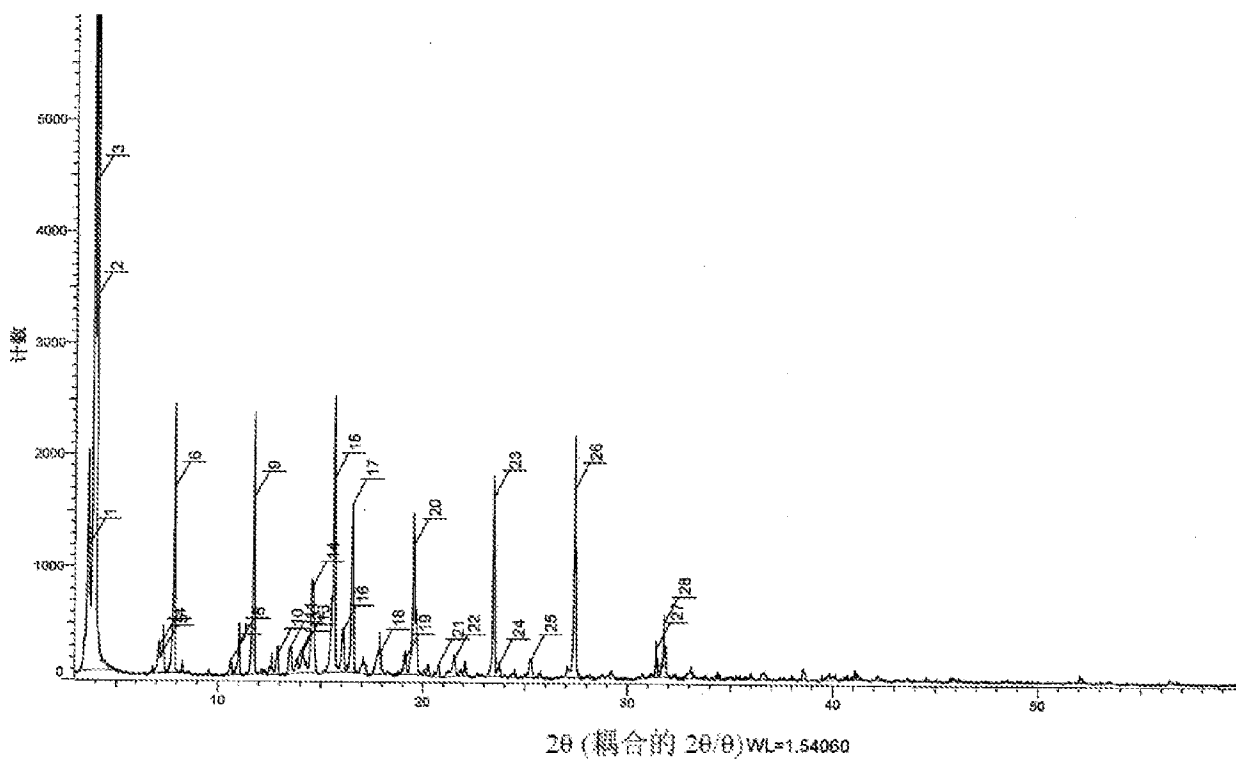


图 4

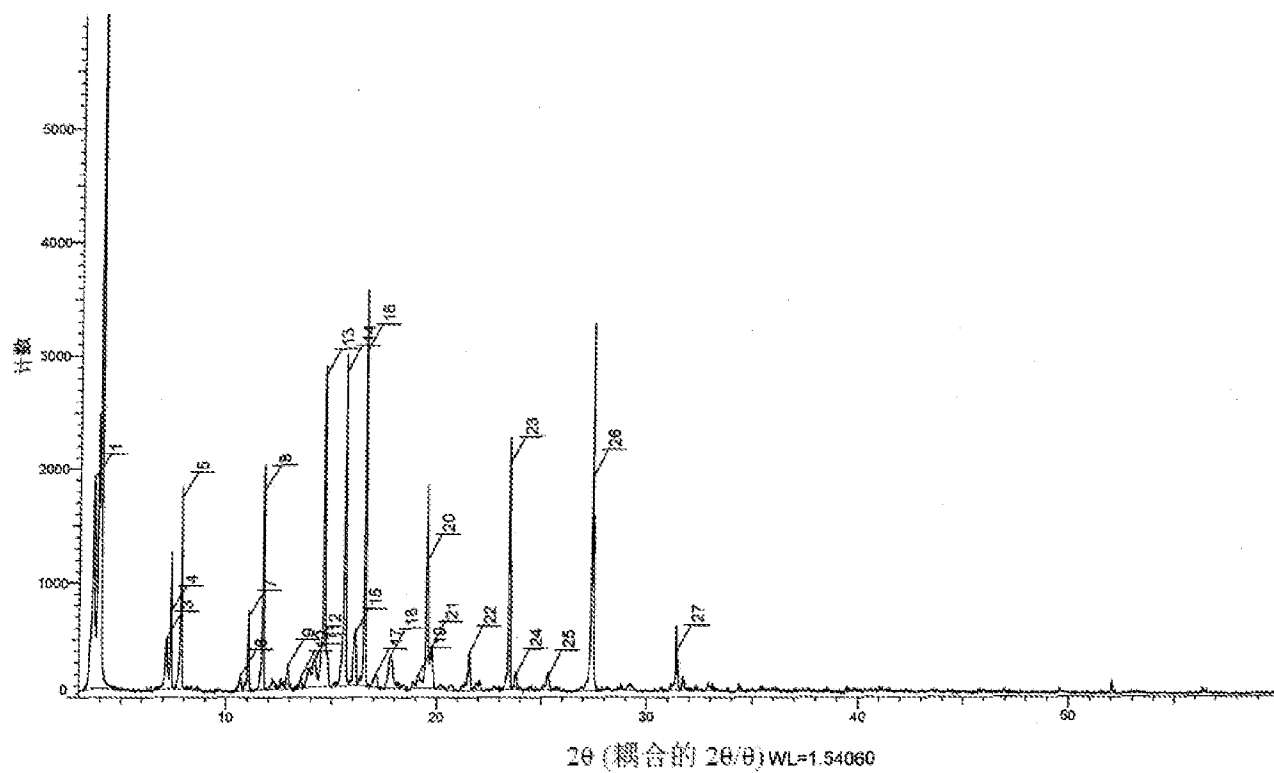


图 5

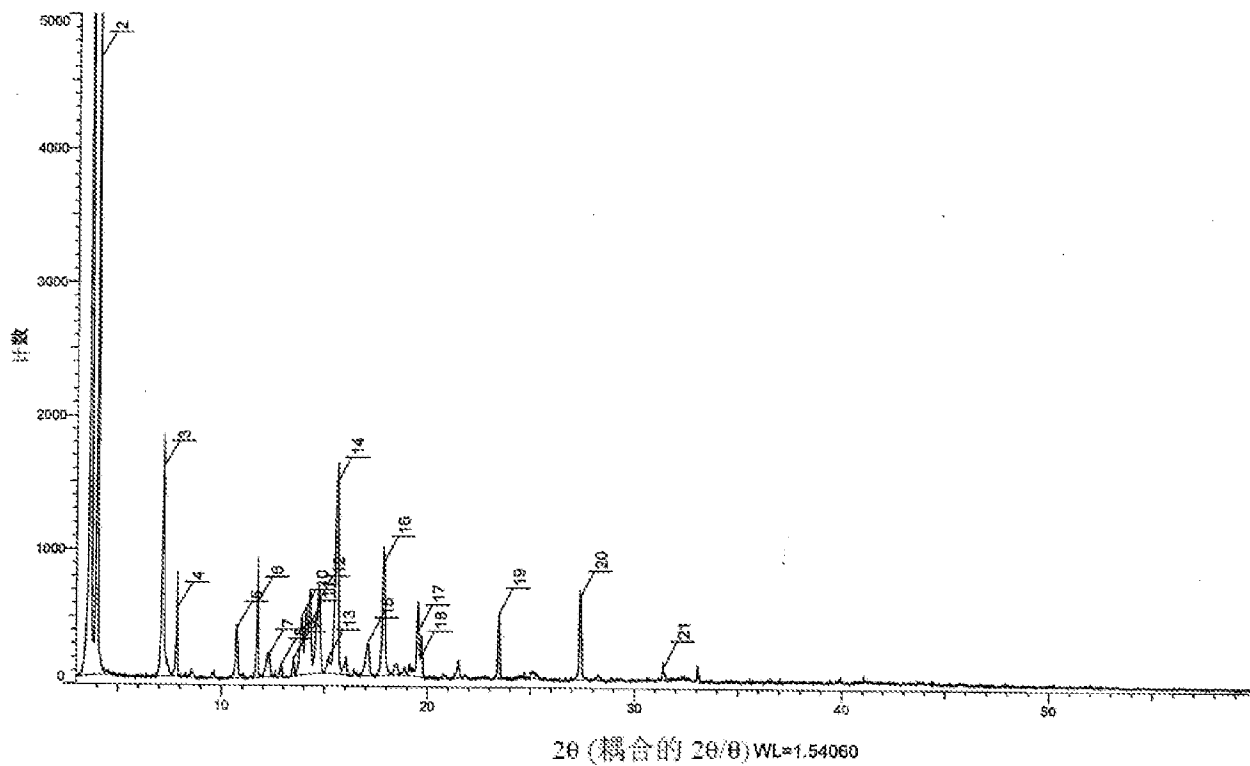


图 6

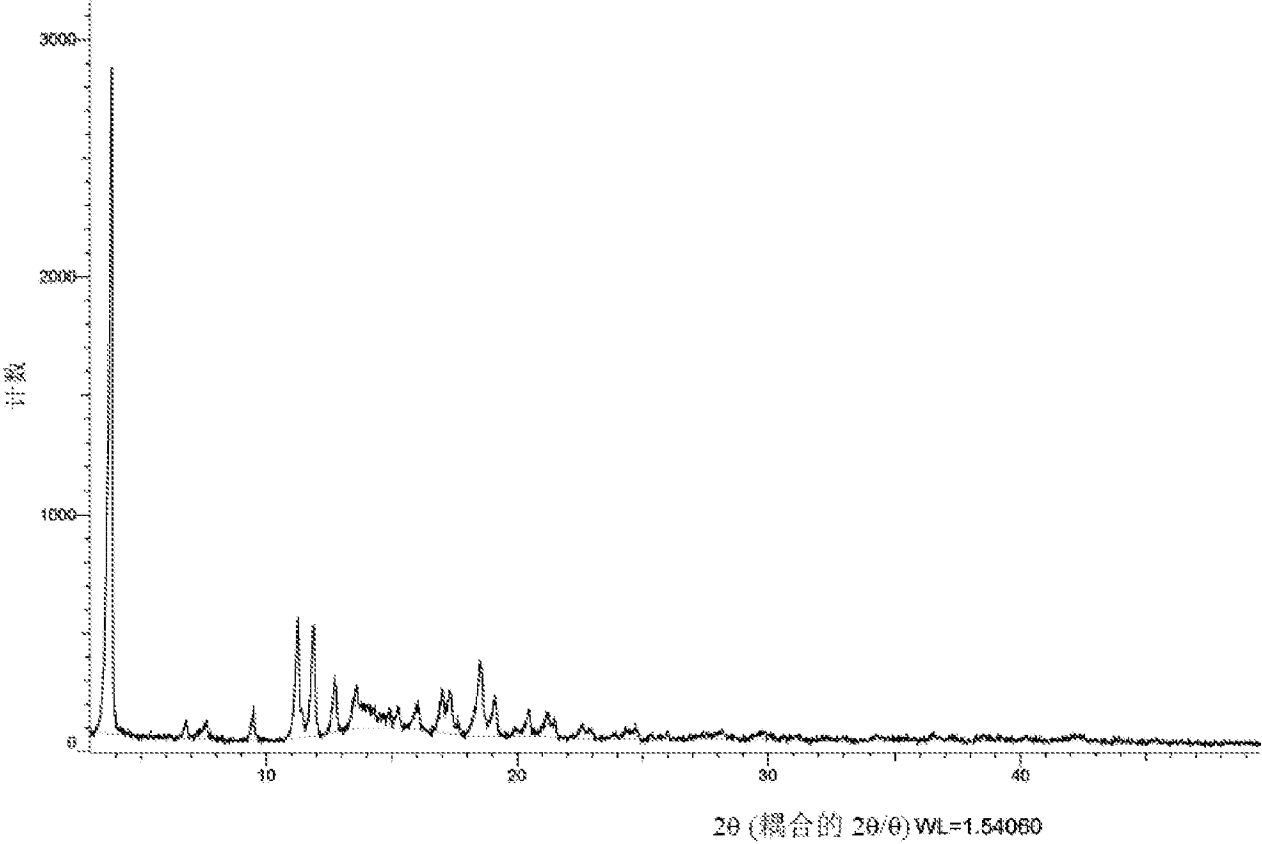


图 7

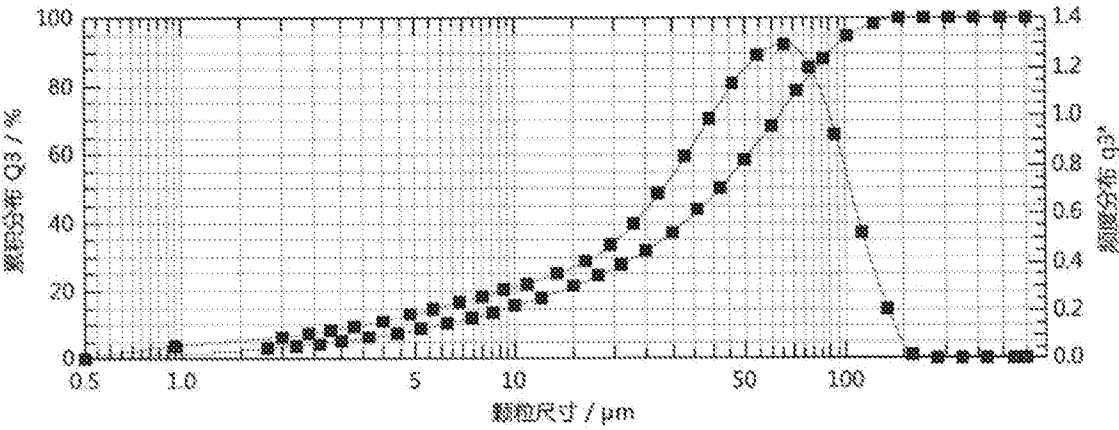


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/082400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 15/256(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY, CAPLUS, CNABS, DWPI, CNKI: 异甘草酸镁, Isoglycyrrhizinic, magnesium

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1169826 C (WU, XIMING ET AL.) 06 October 2004 (2004-10-06) description, pp. 1-3, and embodiments 1 and 2	1-15
X	CN 104861031 A (LI, YUSHAN) 26 August 2015 (2015-08-26) description, pp. 1-3 and 5	1-15
X	CN 1381462 A (WU, XIMING ET AL.) 27 November 2002 (2002-11-27) description, pp. 1-3, and embodiments 3 and 4	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 2019

Date of mailing of the international search report

30 May 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/082400

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **13**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 13 relates to a treatment method performed on a human body or animal body under PCT Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search is still conducted based on the technical subject matter of a use of the compound/composition in preparation of a corresponding drug.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/082400

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	1169826	C	06 October 2004	CN 1381463 A	27 November 2002
CN	104861031	A	26 August 2015	None	
CN	1381462	A	27 November 2002	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/082400

A. 主题的分类 C07H 15/256(2006.01) i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07H 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) REGISTRY, CAPLUS, CNABS, DWPI, CNKI 异甘草酸镁, Isoglycyrrhizinic, magnesium		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1169826 C (吴锡铭等) 2004年 10月 6日 (2004 - 10 - 06) 说明书1-3页, 实例1-2	1-15
X	CN 104861031 A (李玉山) 2015年 8月 26日 (2015 - 08 - 26) 说明书第1-3, 5页	1-15
X	CN 1381462 A (吴锡铭等) 2002年 11月 27日 (2002 - 11 - 27) 说明书1-3页, 实例3-4	1-15
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2019年 5月 21日		国际检索报告邮寄日期 2019年 5月 30日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 赵贞贞 电话号码 62086358

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 13
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求13涉及对人体或动物体实施的治疗方法（PCT细则39.1(iv)）。尽管如此，仍基于所述化合物/组合物在制备相应药物中的用途的技术主题进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/082400

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	1169826	C	2004年 10月 6日	CN 1381463 A	2002年 11月 27日
CN	104861031	A	2015年 8月 26日	无	
CN	1381462	A	2002年 11月 27日	无	