



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101574338 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 11

(21) 申请号 200810036981. X

(22) 申请日 2008. 05. 05

(73) 专利权人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市北京西路 1320 号

(72) 发明人 杨义芳 李永辉 李坤 杨念云

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司
31002

代理人 薛琦 朱水平

(51) Int. Cl.

A61K 31/352 (2006. 01)

A61K 31/19 (2006. 01)

A61K 31/20 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 5/30 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004/0048919 A1, 2004. 03. 11, 全文.

CN 1501799 A, 2004. 06. 02, 全文.

CN 1837226 A, 2006. 09. 27, 全文.

冯卫生等. 构树化学成分的研究进展.《中国新药杂志》. 2008, 第 17 卷 (第 4 期), 第 272-278 页.

张蕙等. 芳香化酶及其抑制剂在妇科肿瘤方面的研究.《中国妇产科临床》. 2001, 第 2 卷 (第 1 期), 第 50-52 页.

审查员 王菲

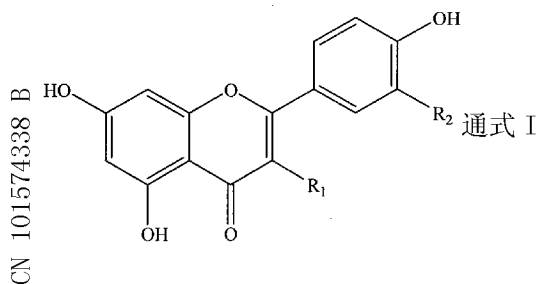
权利要求书 2 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

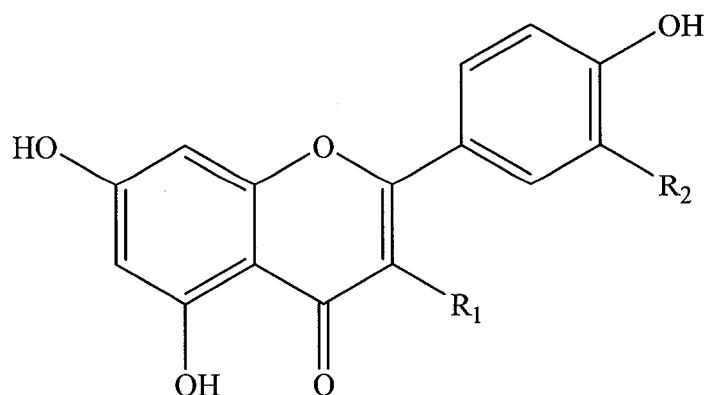
一种抑制芳香化酶活性的药物组合物及其应用

(57) 摘要

本发明公开了一种抑制芳香化酶活性的药物组合物, 包含黄酮类化合物和脂肪酸类化合物; 所述的黄酮类化合物是指具有如通式 I 的化合物, 其中取代基 R_1 选自 H 或 OH, R_2 选自 H、OH 或 OCH_3 ; 所述的脂肪酸类化合物是指分子式满足 $CH_3-(C_nH_m)-COB$, 其中 $8 < n < 24$, $2n-8 \leq m \leq 2n$ 的化合物, B 为羟基、N-羟乙基、果糖基或甘油基。本发明的药物组合物能高效抑制芳香化酶活性, 可用于制备治疗或预防雌激素依赖性药物。



1. 一种抑制芳香化酶活性的药物组合物,其特征在于,其包含黄酮类化合物和脂肪酸类化合物;所述的黄酮类化合物是指具有如通式 I 的化合物,其中取代基 R_1 选自 H 或 OH, R_2 选自 H、OH 或 OCH_3 ;所述的脂肪酸类化合物选自顺-15-二十四碳烯酸、亚麻酸酰胺酯、亚麻酸甘油酯、亚麻酸甾醇酯和二羟基亚油酸中的一种或几种;



通式 I。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述的黄酮类化合物和脂肪酸类化合物的重量比为 1 : 10 ~ 10 : 1。

3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物,其特征在于,所述的黄酮类化合物和脂肪酸类化合物的重量比为 1 : 3 ~ 3 : 1。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述的黄酮类化合物选自山奈酚、槲皮素、异鼠李素和芹菜素中的一种或几种。

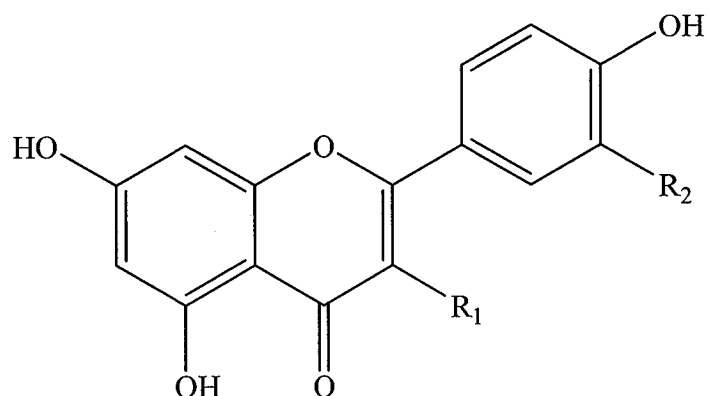
5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述的黄酮类化合物和脂肪酸类化合物,由包括以下步骤的方法制得:将破壁花粉采用超临界二氧化碳提取,然后用大孔树脂富集得到脂肪酸类化合物部分;将破壁花粉采用超临界二氧化碳提取后的残渣部分,采用醇溶剂提取,得到黄酮类化合物部分。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,所述的破壁花粉为破壁的油菜花粉。

7. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,所述的醇溶剂为乙醇。

8. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,还包括药学上可接受的载体。

9. 一种抑制芳香化酶活性的药物组合物在制备预防或治疗乳腺癌、子宫内膜异位症或前列腺增生症的药物中的应用,其特征在于,所述的药物组合物包含黄酮类化合物和脂肪酸类化合物;所述的黄酮类化合物是指具有如通式 I 的化合物,其中取代基 R_1 选自 H 或 OH, R_2 选自 H、OH 或 OCH_3 ;所述的脂肪酸类化合物选自辛酸、亚麻酸、亚油酸、棕榈酸、顺-15-二十四碳烯酸、亚麻酸酰胺酯、亚麻酸甘油酯、亚麻酸甾醇酯和二羟基亚油酸中的一种或几种;



通式 I。

10. 根据权利要求 9 所述的应用,其特征在于,所述的黄酮类化合物和脂肪酸类化合物的重量比为 1 : 10 ~ 10 : 1。

11. 根据权利要求 10 所述的应用,其特征在于,所述的黄酮类化合物和脂肪酸类化合物的重量比为 1 : 3 ~ 3 : 1。

12. 根据权利要求 9 所述的应用,其特征在于,所述的黄酮类化合物选自山奈酚、槲皮素、异鼠李素和芹菜素中的一种或几种。

13. 根据权利要求 9 所述的应用,其特征在于,所述的黄酮类化合物和脂肪酸类化合物,由包括以下步骤的方法制得:将破壁花粉采用超临界二氧化碳提取,然后用大孔树脂富集得到脂肪酸类化合物部分;将破壁花粉采用超临界二氧化碳提取后的残渣部分,采用醇溶剂提取,得到黄酮类化合物部分。

14. 根据权利要求 13 所述的应用,其特征在于,所述的破壁花粉为破壁的油菜花粉。

15. 根据权利要求 13 所述的应用,其特征在于,所述的醇溶剂为乙醇。

16. 根据权利要求 9 所述的应用,其特征在于,所述的药物组合物还包括药学上可接受的载体。

一种抑制芳香化酶活性的药物组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物组合物领域,特别涉及一种抑制芳香化酶活性的药物组合物及其应用。

背景技术

[0002] 雌激素是一类重要的性激素,与机体众多的生理、病理过程密切相关。绝经后的妇女及男性体内的雌激素主要由肾上腺分泌的雄激素前体转化而来,转化部位发生在脂肪组织、肝脏、肾脏等处,通过旁分泌和(或)自分泌的方式,主要在局部发挥作用。芳香化酶 P450 是这一转变过程的关键酶、限速酶,在多种生理、病理过程中发挥着重要的作用,从而成为预防与治疗雌激素依赖性疾病的一个重要靶点。

[0003] 黄酮类化合物、脂肪酸类化合物广泛存在于自然界中,具有多种生理活性。文献报道,黄酮类化合物、脂肪酸类化合物、香豆素类化合物和萜类化合物等均具有芳香化酶抑制活性,均分别被单独地用作抑制芳香化酶活性的药物组合物中的活性成分,但这些药物组合物的药效较低。

发明内容

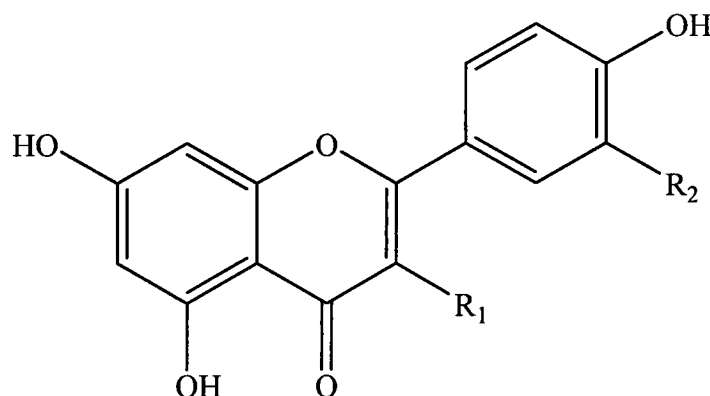
[0004] 本发明要解决的技术问题就是针对现有的抑制芳香化酶活性的药物组合物药效较低的不足,提供一种抑制芳香化酶活性的药物组合物及其制备方法和应用,该药物组合物的活性明显优于现有的包含一类活性成分的药物组合物。

[0005] 目前尚未有报道公开黄酮类化合物、香豆素类化合物、萜类化合物和脂肪酸类化合物对芳香化酶的抑制活性彼此之间是否具有协同作用。本发明人经过诸多试验,惊喜地发现具有芳香化酶抑制活性的黄酮类化合物、脂肪酸类化合物彼此之间具有协同作用,包含这两类化合物的组合物的活性明显优于只包含其中一类化合物的组合物的活性,因而完成了本发明。

[0006] 本发明解决上述技术问题所采用的技术方案是:一种抑制芳香化酶活性的药物组合物,包含黄酮类化合物和脂肪酸类化合物。

[0007] 本发明中所述的“黄酮类化合物”是指具有如通式 I 的化合物,

[0008]



[0009] 通式 I

[0010] 其中取代基 R_1 选自 H 或 OH, R_2 选自 H、OH 或 OCH_3 。

[0011] 本发明中所述的“脂肪酸类化合物”是指分子式满足 $CH_3-C_nH_m-COB$, 其中 $8 < n < 24$, $2n-8 \leq m \leq 2n$ 的化合物, B 为羟基、N- 羟乙基、果糖基或甘油基。

[0012] 本发明中, 所述的黄酮类化合物和脂肪酸类化合物的重量比较佳的为 1 : 10 ~ 10 : 1, 更好的为 1 : 3 ~ 3 : 1。

[0013] 本发明中, 所述的黄酮类化合物较佳的选自山奈酚、槲皮素、异鼠李素和芹菜素中的一种或几种。在通式 I 中, 槲皮素 : $R_1 = OH, R_2 = OH$; 山奈酚 : $R_1 = OH, R_2 = H$; 异鼠李素 : $R_1 = OH, R_2 = OCH_3$; 芹菜素 : $R_1 = H, R_2 = H$ 。

[0014] 本发明中, 所述的脂肪酸类化合物较佳的选自辛酸、亚麻酸、亚油酸、棕榈酸、顺-15-二十四碳烯酸及其衍生物中的一种或几种。所述的衍生物是指以所述的脂肪酸类化合物为母核的化合物, 包括脂肪酸的酯, 如亚麻酸酰胺酯、亚麻酸甘油酯、亚麻酸果糖酯和亚麻酸甾醇酯; 脂肪酸双键上的为取代基的化合物, 如二羟基亚油酸。所述的衍生物较佳的选自亚麻酸酰胺酯、亚麻酸甘油酯、亚麻酸甾醇酯和二羟基亚油酸。

[0015] 所述的黄酮类化合物和脂肪酸类化合物较佳的可由包括以下步骤的方法制得 : 将破壁花粉采用超临界二氧化碳 (CO_2) 提取、然后用大孔树脂富集得到脂肪酸类化合物部分; 将破壁花粉采用超临界二氧化碳 (CO_2) 提取后的残渣部分, 采用醇溶剂提取, 得到黄酮类化合物部分; 将这两部分混合。所述破壁花粉更佳的为破壁后的油菜花粉, 所述醇溶剂更佳的为乙醇。该化合物的制备可参见申请号为 200710043856.7 的中国专利申请, 该专利申请全文为本发明所引用。

[0016] 本发明的药物组合物, 还可包括药学上可接受的载体。所述的药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体, 其中, 稀释剂、赋形剂如水等; 粘合剂如纤维素衍生物、明胶或聚乙烯吡咯烷酮等; 填充剂如淀粉等; 崩裂剂如碳酸钙或碳酸氢钠; 另外, 还可以在该药物组合物中加入其他辅助剂如香味剂和 / 或甜味剂。该复合肥物的活性成分治疗有效量的任一种上述的本发明的包含黄酮类化合物和脂肪酸类化合物的药物组合物。该药物组合物可采用医学领域常规的方法, 将所述的活性成分与药学上可接受的载体制成各种剂型。当用于口服时, 可将其制备成常规的固体制剂如片剂、粉剂或胶囊剂等; 用于注射时, 可将其制备成注射液。在各种制剂中, 活性成分的重量含量为 20% ~ 90%, 优选的重量含量为 40% ~ 70%。

[0017] 本发明的各药物组合物可以按剂型通过静脉注射、皮下注射或口服的形式施加于需要这种治疗的患者。施加给需要治疗的患者的一般的剂量为 1.0 ~ 5.0mg/ 公斤体重 / 天, 具体可根据患者的年龄、病情等进行变化。

[0018] 本发明中述及的各原料或试剂除本发明中特别指出的之外, 均市售可得。

[0019] 本发明药物组合物的制备方法可以是将现有的市售可得的原料按上述组分采用本领域的常规方法混合。

[0020] 本发明还提供上述任一种本发明药物组合物在制备抑制芳香化酶活性或通过抑制芳香化酶活性治疗的疾病的治疗或预防的药物中的应用。所述的疾病优选的为雌激素依赖性疾病, 可以是乳腺癌、子宫内膜异位症或前列腺增生症等。

[0021] 相比于现有技术, 本发明的有益效果如下 : 本发明的抑制芳香化酶活性的药物组

合物包含黄酮类化合物和脂肪酸类化合物两类化合物,利用黄酮类化合物和脂肪酸类化合物之间的协同作用,其的活性明显优于现有的任一种包含其中一类化合物的药物组合物的活性,能高效抑制芳香化酶活性,可用于制备治疗或预防雌激素依赖性疾病药物。

具体实施方式

[0022] 下面用实施例来进一步说明本发明,但本发明并不受其限制。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。

[0023] 实施例 1

[0024] 将市售的油菜破壁花粉(安徽省宣城市百康蜂业生产)60℃减压干燥 24 小时,然后将干燥后的破壁花粉在 40℃,萃取釜压力 40MPa,分离釜 I 温度 35℃、压力 12MPa,分离釜 II 温度 25℃、压力 5MPa,以花粉重量 8%重的浓度为 95v/v%乙醇为夹带剂进行超临界二氧化碳(45L/小时的循环用量)萃取 2.0 小时,得到超临界萃取部分,收集超临界萃取物。

[0025] 将获得的超临界萃取物蒸至无醇味,取装柱量 20~60%(v/v)的大孔树脂与萃取物一起搅拌均匀,使其充分吸附,将拌样后的大孔树脂装入大孔树脂柱顶端,其中大孔树脂选用极性大孔树脂 DA201(生产厂商:天津市海光化工有限公司),用 50%(v/v)的乙醇洗脱,收集洗脱液,干燥,即得到脂肪酸部分(i)。

[0026] 用 HPLC 检测该脂肪酸部分(i),其含有如下重量百分比的成分:亚麻酸 15%~30%,亚麻酸酰胺酯 20%~40%,亚麻酸甘油酯 20%~40%,亚麻酸果糖酯 1%~10%,亚麻酸甾醇酯 1%~5%,棕榈酸 10%~30%。

[0027] 将超临界二氧化碳提取后的残渣部分,用 75%~100%(v/v)的乙醇提取,得到黄酮部分(ii)。

[0028] 用 HPLC 检测该黄酮部分(ii),其含有如下重量百分比的成分:山奈酚 40%~60%,槲皮素 20%~50%,异鼠李素 10%~20%,芹菜素 5%~10%。

[0029] 将上述两部分分别按照脂肪酸部分(i)和黄酮部分(ii)重量比为 1:10、1:5、1:1、5:1 和 10:1 混合,即得本发明的药物组合物 A、B、C、D 和 E。

[0030] 实施例 2

[0031] 将分别购自于 sigma 公司的山奈酚、槲皮素、异鼠李素、芹菜素、辛酸、棕榈酸、二羟基亚油酸、顺-15-二十四碳烯酸、亚麻酸酰胺酯、亚麻酸甘油酯和亚麻酸甾醇酯按表 1 中所述的组分及含量混合即得本发明的药物组合物 F、G、H 和 I。

[0032] 表 1. 本发明的药物组合物 F、G 和 H 的组分

[0033]

组合物	组 分			
	黄酮类化合物		脂肪酸类化合物	
F	山奈酚		亚麻酸甘油酯	二羟基亚油酸 棕榈酸
G	山奈酚	槲皮素 芹菜素	亚麻酸甾醇酯	
H	异鼠李素	槲皮素	亚麻酸酰胺酯	
I	芹菜素		顺-15-二十四碳烯酸	辛酸

其中，各化合物都是以相同重量混合

[0034] 下面通过效果实施例来进一步说明本发明的有益效果。

[0035] 效果实施例 1

[0036] 采用文献（全海天，楼丽广．芳香化酶抑制剂筛选模型的建立．中国药理学通报，2004，20（10）：1189-1192）的方法，用胎盘的微粒体作为芳香化酶的酶源，以 $[1\beta-^3\text{H}]$ 雄烯二酮作为反应底物，通过测得产物 $^3\text{H}_2\text{O}$ 的放射能来检测芳香化酶的活性，以液体闪烁计数器计数 $^3\text{H}_2\text{O}$ 的放射率，计算样品对芳香化酶的抑制作用。所用样品为实施例 1 制备所得的各药物组合物 A、B、C、D 和 E，其中以脂肪酸混合物和黄酮混合物为对照样品，脂肪酸混合物和黄酮混合物分别为实施例 1 的脂肪酸部分（i）和黄酮部分（ii）。各样品及其对芳香化酶的抑制率见表 2。

[0037] 表 2. 所用样品及其对芳香化酶的抑制率

	样品	样品组分	100ug/mL 抑制率
	i	脂肪酸混合物	80.6%
[0038]	ii	黄酮混合物	69.7%
	A	脂肪酸：黄酮 1：10	81.5%
	B	脂肪酸：黄酮 1：5	84.1%
	C	脂肪酸：黄酮 1：1	91.8%
	D	脂肪酸：黄酮 5：1	87.1%
	E	脂肪酸：黄酮 10：1	85.6%
	F	脂肪酸：黄酮 3：1	86.1%
	G	脂肪酸：黄酮 1：3	85.2%
	H	脂肪酸：黄酮 1：2	82.6%
	I	脂肪酸：黄酮 2：1	84.9%