



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106074496 A

(43)申请公布日 2016.11.09

(21)申请号 201610421213.0

A61P 19/06(2006.01)

(22)申请日 2016.06.14

(71)申请人 云南瑞酚生物科技有限公司

地址 650221 云南省昆明市五华区龙泉路
上马村泰旻欣城A幢2707

(72)发明人 陈天睿 胡瀚月

(74)专利代理机构 昆明协立知识产权代理事务
所(普通合伙) 53108

代理人 谢嘉

(51)Int.Cl.

A61K 31/353(2006.01)

A61K 31/352(2006.01)

A61K 31/05(2006.01)

A61K 31/192(2006.01)

A61K 36/60(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

大麻酚类化合物在制备治疗痛风药物中的
应用

(57)摘要

本发明公开了大麻酚类化合物在制备治疗
痛风药物中的应用。发明人首次发现大麻酚类化
合物具有很强的抗痛风作用,能显著降低高尿酸血
症小鼠血清尿酸水平,对正常小鼠血清尿酸水平
无显著影响,可显著抑制由尿酸钠诱导的足趾
肿胀,活性优于别嘌呤醇,毒副作用小。本发明还
提供了大麻酚类化合物治疗痛风的药物制剂及
其相应的药物剂型,以常规的制备方法,即可制
成在临床上使用的各种不同剂型的药物,使用方
便。

1. 大麻酚类化合物在制备治疗或预防痛风的药物中的应用,所述的大麻酚类化合物中大麻二酚的含量为0.3%~99.7%,其他成分为四氢大麻酚,大麻酚,大麻萜酚,大麻环酚,大麻酚酸,四氢大麻酚酸,大麻二酚酸,大麻萜酚酸,六氢次大麻呔酚酸,次大麻酚,次大麻二酚,四氢次大麻酚,大麻色烯和次大麻色烯中的一种或几种的混合物。

2. 大麻酚类化合物在制备降尿酸药物中的应用,所述的大麻酚类化合物中大麻二酚的含量为0.3%~99.7%,其他成分为四氢大麻酚,大麻酚,大麻萜酚,大麻环酚,大麻酚酸,四氢大麻酚酸,大麻二酚酸,大麻萜酚酸,六氢次大麻呔酚酸,次大麻酚,次大麻二酚,四氢次大麻酚,大麻色烯和次大麻色烯中的一种或几种的混合物。

3. 大麻酚类化合物在制备治疗或预防高尿酸血症药物中的应用,所述的大麻酚类化合物中大麻二酚的含量为0.3%~99.7%,其他成分为四氢大麻酚,大麻酚,大麻萜酚,大麻环酚,大麻酚酸,四氢大麻酚酸,大麻二酚酸,大麻萜酚酸,六氢次大麻呔酚酸,次大麻酚,次大麻二酚,四氢次大麻酚,大麻色烯和次大麻色烯中的一种或几种的混合物。

大麻酚类化合物在制备治疗痛风药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及从大麻中提取的大麻酚类化合物在医学中的新用途,具体地说是涉及大麻酚类化合物在制备治疗痛风药物中的应用。

背景技术

[0002] 痛风病是体内嘌呤代谢紊乱引起的一类疾病,嘌呤经过一系列代谢变化,最终形成的产物叫尿酸。尿酸在人体里没有什么生理功能,在正常情况下,体内产生的尿酸2/3由肾脏排出,1/3由大肠排出。体内的尿酸是在不断地生成和排泄,因此它在血液中维持一定的浓度。在嘌呤的合成与分解过程中,有多种酶的参与,由于酶的先天性异常代谢发生紊乱,使尿酸的合成增加或排出减少,均可引起高尿酸血症。当血尿酸浓度过高时,尿酸即以钠盐的形式沉积在关节、软组织、软骨和肾脏中,引起组织的异物炎症反应成了引起痛风的祸根。如治疗不彻底可致关节肿大、畸形、僵硬、关节周围瘀斑、结节、并发痛风性肾结石、痛风性肾功能衰竭,痛风性冠心病、高血脂、高血压、泌尿系统结石等脏腑病症威胁患者的生命直致生命的终止。

[0003] 随着我国人民生活水平的提高、寿命的延长、饮食结构的改变(富含核蛋白的食物增多)、肥胖者的增加,以及对本病的重视程度加强等,痛风已不再是国人的罕见病,其患病率较15年前增长约15~30倍。痛风好发于中老年男性中,但是目前中老年女性和青年男性的发病率也有所上升。发病年龄多在50岁以上(63%);在老年患者中,女性发病率高于男性,且发病率由60岁前的7%提高至60岁后的29%。中国疾病预防控制中心最新报告显示,我国痛风的发病率高于世界平均水平,全国痛风患者超过七千万人,全球痛风病患者高达1.3亿。

[0004] 抗痛风药目前品种不多,临床治疗主要以秋水仙碱、非甾体类抗炎药、激素、促进尿酸排泄药(如丙磺舒、磺吡酮及苯溴马隆)和抑制尿酸合成药(如别嘌呤醇)为主。急性发病期主要应用秋水仙碱、非甾体类抗炎药、激素,缓解期主要应用促进尿酸排泄药、抑制尿酸合成药。这些药物在治疗上都有缺陷。疗效差、副作用大成为其临床应用的瓶颈,而且不能长期使用。现在市场上也常见一些中成药制剂来治疗痛风,但药效较低。所以目前急需研制和开发选择性强,无副作用,高效并且不会使痛风在停药后产生反弹的抗痛风新药。

[0005] 大麻中含有多种大麻酚类化合物。大麻酚类化合物是一类萜烯酚类化合物,现已分离到70种以上,其中较重要的有:大麻酚、大麻二酚、四氢大麻酚、大麻酚酸、大麻二酚酸、四氢大麻酚酸等。其中最主要且含量最高的是大麻二酚、四氢大麻酚和大麻酚,其具有消炎、镇痛、止呕、抗肿瘤、抗痉挛、抗焦虑等作用。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供大麻酚类化合物的新用途,即在制药中的新应用。

[0007] 实际上,本发明涉及大麻酚类化合物在制备治疗或预防痛风的药物中的应用;所述的大麻酚类化合物中大麻二酚的含量为0.3%~99.7%,其他成分为四氢大麻酚,大麻

酚,大麻萜酚,大麻环酚,大麻酚酸,四氢大麻酚酸,大麻二酚酸,大麻萜酚酸,六氢次大麻呋酚酸,次大麻酚,次大麻二酚,四氢次大麻酚,大麻色烯和次大麻色烯中的一种或几种的混合物。

[0008] 本发明还涉及所述大麻酚类化合物在制备降尿酸药物中的应用。

[0009] 本发明还涉及所述大麻酚类化合物在制备治疗或预防高尿酸血症药物中的应用。

[0010] 为了更好地理解本发明的实质,下面用大麻酚类化合物的药理实验及结果来说明其在制药领域中的新用途。

[0011] 1、制备大麻酚类化合物,但所用的大麻酚类化合物并不局限于下述制备方法得到。

[0012] 取大麻花、叶、麻糠或三者混合物,经除杂、烘干、粉碎后,CO₂超临界萃取,脱溶除杂后乙醇再溶解,溶解液经层析分离后戊烷洗脱,收集洗脱液,减压浓缩,真空干燥,粉碎,得大麻酚类化合物。

[0013] 2、取大麻酚类化合物粉末,用氯化钠稀释后备用。

[0014] 3、用常规药理试验观察大麻酚类化合物对高尿酸血症小鼠尿酸的影响。

[0015] (1)选取体重18~22g昆明种小鼠60只,雌雄各半,随机分为6组,每组10只,即正常对照组、模型组、阳性药别嘌醇片(40mg/kg)组、大麻酚类化合物A、B、C组(20mg/kg)。A组(大麻二酚含量0.3%),B组(大麻二酚含量50%),C组(大麻二酚含量99.7%)。

[0016] 灌胃给药,1次/d,正常对照组和模型组灌胃给予等容量蒸馏水,连续12d。末次给药1h后腹腔注射次黄嘌呤10mg/kg,1h后眼球取血,3000r/min离心10min,取上清液测血清尿酸含量。

[0017] 实验结果表明,与正常对照组比较,模型组小鼠血清尿酸含量明显升高,有显著性差异($P < 0.05$),提示造模成功。给予大麻酚类化合物后,与模型组比较,大麻酚类化合物A、B、C组均能显著降低小鼠血清尿酸含量,差异具有显著性($P < 0.05 \sim 0.01$);与别嘌醇片组比较,大麻酚类化合物A、B、C组降小鼠血清尿酸含量效果均好于别嘌醇片组,差异具有显著性($P < 0.05$)。提示,大麻酚类化合物对次黄嘌呤所致的小鼠血尿酸有显著降低作用,效果好于别嘌醇片。结果见表1。

[0018] 表1大麻酚类化合物对次黄嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠尿酸的影响($\bar{x} \pm s$)

[0019]

组别	剂量(mg/Kg)	血清尿酸浓度(mg/L)
正常对照样	等体积蒸馏水	132.12 ± 46.36
模型对照样	等体积蒸馏水	200.04 ± 46.62 [△]
别嘌醇片组	40	157.48 ± 36.07*
大麻酚类化合物A组	20	126.46 ± 38.19* [#]
大麻酚类化合物B组	20	116.45 ± 36.13** [#]
大麻酚类化合物C组	20	111.02 ± 40.01** [#]

[0020] 注:与正常对照样比较,[△] $P < 0.05$,与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,与别嘌醇片组,比较[#] $P < 0.05$ 。

[0021] (2)大麻酚类化合物对正常小鼠尿酸的影响

[0022] 选取体重18~22g昆明种小鼠40只,雌雄各半,随机分为4组,每组10只,即正常对

照组,大麻酚类化合物A、B、C组(20mg/kg)。灌胃给药,1次/d,正常对照组和模型组灌胃给予等容量蒸馏水,连续12d。末次给药1h眼球取血,3000r/min离心10min,取上清液测血清尿酸含量。

[0023] 实验结果表明,与正常对照组比较,给予大麻酚类化合物后,各组对小鼠血清尿酸含量均无差异($P>0.05$)。提示,大麻酚类化合物对正常小鼠血尿酸无显著影响。结果见表2。

[0024] 表2大麻酚类化合物对正常小鼠尿酸的影响($\bar{x}\pm s$)

[0025]

组别	剂量(mg/Kg)	血清尿酸浓度(mg/L)
正常对照样	等体积蒸馏水	132.12±46.36
大麻酚类化合物A组	20	145.85±24.20
大麻酚类化合物B组	20	138.73±27.19
大麻酚类化合物C组	20	127.28±26.55

[0026] (3)大麻酚类化合物对微晶型尿酸钠结晶(MSU)致大鼠足跖肿胀的影响。

[0027] MSU的制备:将5g尿酸置1000mL沸水中,用NaOH调pH至7.4,加热至95℃。放室温条件冷却并轻轻搅拌,过滤即得MSU,将MSU置于200℃高温灭菌,临用时用无菌生理盐水配成100mg/mL的混悬液备用。

[0028] 选取体重180~220gWistar雄性大鼠60只,随机分为6组,每组10只,即正常对照组、模型组、阳性药别嘌醇片组(40mg/kg)、大麻酚类化合物A、B、C组(20mg/kg)。灌胃给药,1次/d,正常对照组和模型组灌胃给予等容量蒸馏水,连续15d。末次给药1h后,于大鼠右后足跖皮下注射0.15mL MSU(100mg/mL)致炎,分别于致炎前后测定右后足跖周径。观察和测定注射后第1h、2h、3h、5h、7h不同时刻大鼠右后足跖肿胀情况及其周径,计算其肿胀度。足跖肿胀度=(t时间周径- t_0 时间周径)/ t_0 时间周径×100%。

[0029] 结果表明,与正常对照组比较,模型组大鼠足跖肿胀度明显升高,有显著性差异($P<0.01$),提示造模成功。大麻酚类化合物与模型组比较,各组均能显著抑制大鼠足跖肿胀,差异具有显著性($P<0.05$, $P<0.01$),与别嘌醇片组比较,大麻酚类化合物组抑制大鼠足跖肿胀好于别嘌醇片组,差异具有显著性($P<0.05$)。提示,大麻酚类化合物对MSU所致大鼠足跖肿胀的程度有明显的抑制作用,效果好于别嘌醇片。结果见表3。

[0030] 表3大麻酚类化合物对大鼠足跖肿胀率的影响($\bar{x}\pm s$)

[0031]

组别	剂量 (mg/Kg)	肿胀率 (%)				
		1h	2h	3h	5h	7h
正常对照样	等体积蒸馏水	5.15±3.55**	6.46±2.35**	7.18±2.93**	6.44±3.28**	5.17±4.54**
模型对照样	等体积蒸馏水	15.50±2.86 ^{△△}	19.49±3.81 ^{△△}	21.82±4.05 ^{△△}	20.12±5.22 ^{△△}	17.11±4.63 ^{△△}
别嘌醇片组	40	8.08±6.27*	12.24±3.08**	15.82±5.07**	16.58±3.85	16.07±5.13
大麻酚类化合物						
A组	20	4.22±3.15** [‡]	10.93±3.28**	12.52±2.17**	11.87±3.18** [‡]	11.02±3.69** [‡]
B组	20	4.11±2.14** [‡]	9.44±2.88** [‡]	10.65±3.39** [‡]	10.81±4.07** [‡]	10.64±3.04** [‡]
C组	20	4.07±2.91** [‡]	8.55±2.09** [‡]	9.65±3.90** [‡]	9.53±3.64** [‡]	8.76±2.85** [‡]

[0032] 注:与正常对照样比较,^{△△}P<0.05,与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01,与别嘌醇片组,比较[‡]P<0.05。

[0033] 本发明提供了以大麻酚类化合物为活性成分,用于治疗痛风的药物制剂。该药物制剂是以大麻酚类化合物为有效活性成分,并包括了药剂学上可接受的其他辅料组分。所述的药物制剂包括口服剂和针剂,其中口服剂包括胶囊剂、口服液、片剂、滴丸、颗粒剂等,注射剂型包括注射液剂型及注射用冻干粉针剂型等。在制备口服制剂时可选用的辅型剂可以是淀粉、糊精或环糊精、蔗糖、硬脂酸盐等常规充填剂。冻干粉针剂可以通过无菌喷雾干燥、低温真空干燥、冷冻干燥等方法制备。各制剂的后期制备工艺及设备均属制药领域的常规技术,本发明对此不作限定,故在此不予详述。

[0034] 从以上结果可以知晓,本发明的优点在于:

[0035] 1、本发明对大麻酚类化合物发掘了新的医疗用途,开拓了一个新的应用领域。

[0036] 2、通过系列实验证明大麻酚类化合物具有很强的抗痛风作用,能显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平,对正常小鼠血清尿酸水平无显著影响,可显著降抑制由尿酸钠诱导的足趾肿胀,活性和别嘌醇相当,毒副作用小。大麻酚类化合物具有明显的治疗和预防痛风的作用。

[0037] 3、本发明的大麻酚类化合物安全无毒,药理作用强,预示着很好的药用前景。

[0038] 4、本发明的产品原料来源丰富、价廉、未见毒副作用,制备工艺简单,并可做成口服剂型、注射剂型、片剂等,使用方便,注射液能作肌肉注射和静脉注射。

具体实施方式

[0039] 下面通过实施例对本发明作进一步的详细说明,但实施例并不是对本发明技术方案的限定。

[0040] 实施例1

[0041] 取大麻花、叶,经除杂、烘干、粉碎后,CO₂超临界萃取,脱溶除杂后乙醇再溶解,溶解液经层析分离后戊烷洗脱,收集洗脱液,减压浓缩,真空干燥,粉碎,得大麻酚类化合物。

[0042] 取大麻酚类化合物100克(过80目筛),加入60克微晶纤维素,过80目筛三遍,混合

均匀,喷入95%乙醇溶液,制软材,过40目筛制粒,60℃干燥半小时,分装于3#胶囊中,铝塑复合包装,制成胶囊剂。

[0043] 实施例2

[0044] 取大麻花、叶、麻糠的混合物,经除杂、烘干、粉碎后,CO₂超临界萃取,脱溶除杂后乙醇再溶解,溶解液经层析分离后戊烷洗脱,收集洗脱液,减压浓缩,真空干燥,粉碎,得大麻酚类化合物。

[0045] 取大麻酚类化合物粉末,加入物料量5~20%的干淀粉及1~5%的硬脂酸镁,经混合,制粒,干燥,压片,制成片剂。

[0046] 实施例3

[0047] 重复实施例2,有以下不同点:取大麻酚类化合物粉末,加入蔗糖水及常规量的防腐剂,稳定剂等辅料。过滤、灭菌,分装入10mL瓶中,制成口服液。

[0048] 实施例4

[0049] 重复实施例2,有以下不同点:取大麻酚类化合物粉末,加入注射用水溶解,加入2.0‰活性炭,搅拌,过滤,继以用0.45μm、0.22μm微孔滤膜分级过滤,补充注射用水,分装于西林瓶中,冷冻干燥,回充高纯度氮气,加塞,压盖,包装,制成注射液。