

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07F 9/22

A61K 31/664

A61P 9/10



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510085607.5

[43] 公开日 2005 年 12 月 21 日

[11] 公开号 CN 1709896A

[22] 申请日 2005.7.10

[21] 申请号 200510085607.5

[71] 申请人 杨喜鸿

地址 266033 山东省青岛市鞍山二路 36 号 10  
号楼 1 单元 404 室

[72] 发明人 杨喜鸿

权利要求书 2 页 说明书 14 页

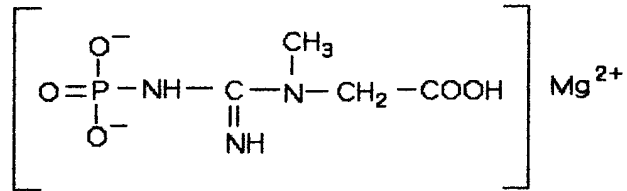
[54] 发明名称 磷酸肌酸的镁盐及其制备方法和在  
制药中的应用

### [57] 摘要

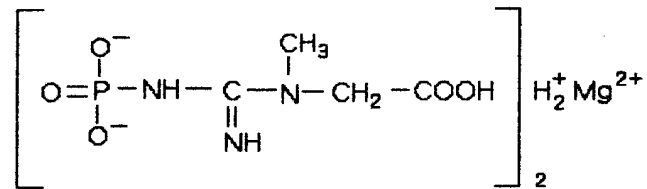
一种磷酸肌酸的镁盐及其制备方法和在制药中的应用，其制备方法是将磷酸肌酸钠用阳离子交换树脂吸附金属离子，使之成为磷酸肌酸，然后与镁元素供体物质进行反应得到磷酸肌酸的镁盐化合物，该化合物可应用在心肌缺血的治疗药物的制备中。磷酸肌酸的镁盐不仅通过阴离子给心肌组织提供能量，还通过镁离子调节或者参与其生理生化功能，两者具有良好的协同作用，更有利于心肌缺血的治疗。其制备方法操作简便，易实现工业化生产。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

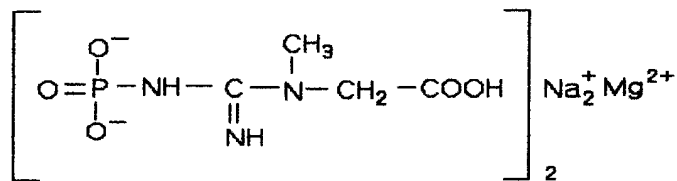
1. 一种磷酸肌酸的镁盐, 其特征在于它是具有如下结构式的磷酸肌酸的镁盐



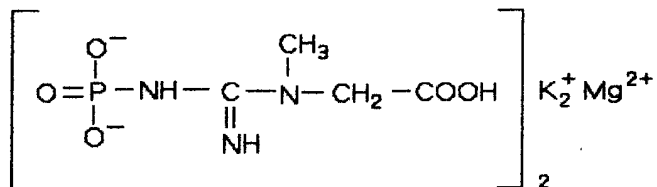
(1)



(2)



(3)



(4)

2. 根据权利要求1所述的磷酸肌酸的镁盐的制备方法,其特征包括下述步骤:

①将磷酸肌酸钠制成质量百分比为5~50%的水溶液,用阳离子交换树脂吸附金属离子,使之成为磷酸肌酸水溶液。

②在15~55°C下,按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为1:1计,使磷酸肌酸与镁元素供体物质进行反应,即得到本发明的磷酸肌酸镁(1)的水溶液;按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为2:1计,使磷酸肌酸与镁元素供体物质进行反应,即得到本发明的磷酸肌酸氢镁(2)的水溶液;按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为2:1计,使磷酸肌酸与镁元素供体物质进行反应后,用与磷酸肌酸等摩尔量的氢氧化钠中和,即得到本发明的磷酸肌酸钠镁(3)的水溶液;按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为2:1计,使磷酸肌酸与镁元素供体物质进行反应后,用与磷酸肌酸等摩尔量的氢氧化钾中和,即得到本发明的磷酸肌酸钾镁(4)的水溶液。

③方法一.将得到的水溶液过滤,滤液采用冷冻干燥的方法进行冻干后,依次得到本发明的磷酸肌酸的镁盐(1)、(2)、(3)、(4)。

方法二.将得到的水溶液过滤,滤液中加入乙醇直至产生沉淀,搅拌、离心、过滤,所得沉淀再用乙醇对其重结晶,将晶体干燥,依次得到本发明的磷酸肌酸的镁盐(1)、(2)、(3)、(4)。

3. 根据权利要求2所述的磷酸肌酸的镁盐的制备方法,其特征在于镁元素供体物质包括氧化镁、碱式碳酸镁、氢氧化镁、碳酸镁。

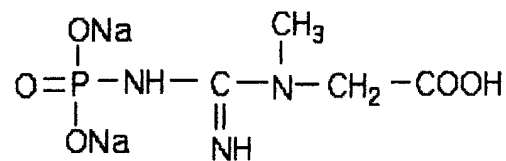
4. 根据权利要求1所述的磷酸肌酸的镁盐在制备治疗心肌缺血药物中的应用。

## 磷酸肌酸的镁盐及其制备方法和在制药中的应用

**技术领域** 本发明属于医药技术领域,涉及一种新的化合物——磷酸肌酸的镁盐,及其制备方法以及这种新化合物作为有效成份在治疗心肌缺血的药物中的应用。

**背景技术** 磷酸肌酸(creatine phosphate, CP)是人体内的一种生物活性物质,主要存在于心肌、骨骼肌、脑等器官或组织,是人体重要的能量供应源,是参与细胞能量代谢的重要物质之一,为ATP补充能量,而ATP是任何细胞代谢过程中最主要的能量源。

近年来,研究发现磷酸肌酸具有重要的药理作用,它是一种重要的心肌保护剂,其钠盐化合物磷酸肌酸钠已经广泛应用于临床,磷酸肌酸钠应用于治疗心肌缺血、心脏外科手术中保护心肌等心肌能量代谢异常的疾病,但磷酸肌酸钠盐的阳离子没有生理活性,磷酸肌酸钠的分子结构式如下



$\text{Mg}^{2+}$  离子是机体内必要的重要离子,是体内许多酶保持活性、不可缺少的一种辅酶, $\text{Mg}^{2+}$ 对组织细胞功能有调节和参与作用,是人体继  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 之后的第四位阳离子,在细胞内其含量仅次于  $\text{K}^+$ 。人体 33%的镁存在于细胞内,其余大部份以磷酸镁或碳酸镁形式沉积在骨骼,大约 1%位于细胞外液。镁能催化或激

活 300 多种酶系统；是体内 ATP 产生和发挥作用所必需的阳离子；参与体内氧化磷酸化过程、DNA 及 RNA 的产生、蛋白质的合成以及所有膜的结构； $Mg^{2+}$  及  $Mg^{2+}$ -ATP 螯合物对糖酵解具有调节作用； $Mg^{2+}$  还可维持细胞内  $K^+$  的稳定，镁是  $Na^+$ - $K^+$ -ATP 酶的激活剂和细胞氧化磷酸化的必需因子，可维持细胞内外离子的通透性，同时镁作为天然的生理性  $Ca^{2+}$  拮抗剂，可抑制  $Ca^{2+}$  内流。临床病理研究表明， $Mg^{2+}$  对心肌缺血再灌注而产生的损伤有良好的保护作用，对减小心肌梗死面积具有重要意义。镁缺乏是多种心血管疾病发生的危险因素，临床病理研究表明，心肌缺血时，心肌镁含量的缺失是其最早变化之一，心肌细胞内镁浓度的降低也是心肌细胞损伤最早的标志之一，心肌细胞镁缺乏时，细胞内钾离子减少，钙离子增加，导致细胞能量代谢及离子运转障碍，影响心肌的电生理特性。

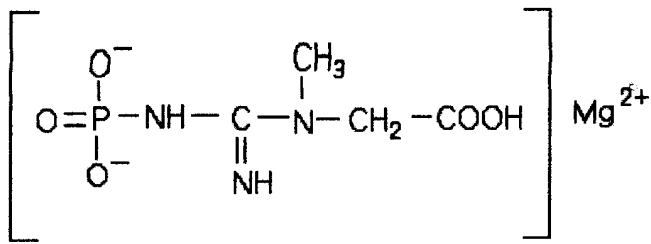
磷酸肌酸(钠)和  $Mg^{2+}$  对相关的心血管疾病有不同的作用机理和较好的治疗效果，能恢复和改善心肌能量代谢、保护缺血心肌、改善心功能。鉴于相关的心血管疾病的发病机理复杂，磷酸肌酸钠盐的阳离子没有生理活性，对于心肌缺血和心肌保护的治疗作用十分有限，单纯的给予磷酸肌酸(钠)或  $Mg^{2+}$  对相关的心血管疾病的治疗有不足之处。

**发明内容** 为了克服现有技术的不足之处，本发明的目的是提供一种磷酸肌酸的镁盐化合物，它不仅具有磷酸肌酸的药理作用，而且提供了  $Mg^{2+}$ ，使两者具有良好的药理协同作用。

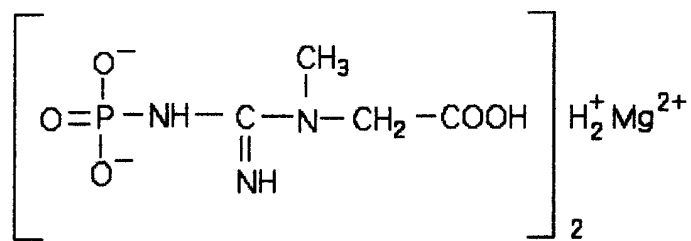
本发明的目的还在于提供磷酸肌酸的镁盐的制备方法。

本发明的目的还在于提供磷酸肌酸的镁盐在制药中的应用。

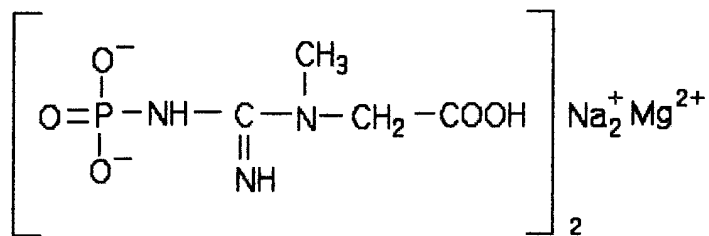
本发明提供的磷酸肌酸的镁盐是具有如下结构式的磷酸肌酸的镁盐：



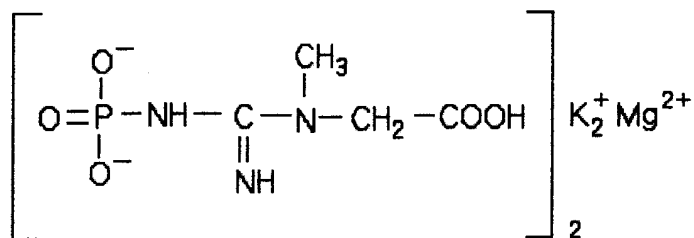
(1) 或



(2) 或



(3) 或



(4)

结构式(1)是磷酸肌酸的磷酸基团上的氢离子完全被镁离子取代而形成的

磷酸肌酸镁, 分子式  $C_4H_8O_5N_3PMg$ , 结构式(2)是磷酸肌酸的磷酸基团上的氢离子部份被镁离子取代而形成的磷酸肌酸氢镁, 分子式  $C_4H_9O_5N_3PMg_{0.5}$ , 结构式(3)是磷酸肌酸的磷酸基团上的氢离子全部被镁离子和钠离子取代而形成的磷酸肌酸钠镁, 分子式  $C_4H_8O_5N_3PNaMg_{0.5}$ , 结构式(4)是磷酸肌酸的磷酸基团上的氢离子全部被镁离子和钾离子取代而形成的磷酸肌酸钾镁, 分子式  $C_4H_8O_5N_3PKMg_{0.5}$ , 它不仅可以提供镁离子, 还提供了钾离子。

本发明提供的磷酸肌酸的镁盐的制备方法包括下述步骤:

①将磷酸肌酸钠制成质量百分比为 5~50%的水溶液, 用阳离子交换树脂吸附金属离子, 使之成为磷酸肌酸水溶液。

②在 15~55℃下, 按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 1:1 计, 使磷酸肌酸与镁元素供体物质进行反应, 即得到本发明的磷酸肌酸镁(1)的水溶液; 按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 2:1 计, 使磷酸肌酸与镁元素供体物质进行反应, 即得到本发明的磷酸肌酸氢镁(2)的水溶液; 按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 2:1 计, 使磷酸肌酸与镁元素供体物质进行反应后, 用与磷酸肌酸等摩尔量的氢氧化钠中和, 即得到本发明的磷酸肌酸钠镁(3)的水溶液; 按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 2:1 计, 使磷酸肌酸与镁元素供体物质进行反应后, 用与磷酸肌酸等摩尔量的氢氧化钾中和, 即得到本发明的磷酸肌酸钾镁(4)的水溶液。

其中, “镁元素供体物质”是指分子式中含有镁元素并且能与磷酸肌酸进行反应的物质, 本发明的镁元素供体物质包括氧化镁、碱式碳酸镁、氢氧化镁、碳酸镁。制备本发明磷酸肌酸的镁盐化合物, 在反应物的投料量计算中, 应当注意不同的“镁元素供体物质”中所含有的镁元素的摩尔量不同, 以便于按镁元素的含量来换算反应物的投料量, 本领域内的技术人员应当熟知的是, 1 摩尔氧化镁

[分子式  $MgO$ ] 中含有 1 摩尔的镁元素, 1 摩尔氢氧化镁 [分子式  $Mg(OH)_2$ ] 中含有 1 摩尔的镁元素, 1 摩尔碳酸镁 [分子式  $MgCO_3$ ] 中含有 1 摩尔的镁元素, 但碱式碳酸镁有多种分子构型, 如  $(MgCO_3)_4 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 6H_2O$ ,  $(MgCO_3)_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O$ , 可以看出, 1 摩尔  $(MgCO_3)_4 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 6H_2O$  中含有 5 摩尔的镁元素, 1 摩尔  $(MgCO_3)_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O$  中含有 4 摩尔的镁元素。

③方法一. 将得到的水溶液过滤, 滤液采用冷冻干燥的方法进行冻干后, 依次得到本发明的磷酸肌酸的镁盐 (1)、(2)、(3)、(4)。

方法二. 将得到的水溶液过滤, 滤液中加入乙醇直至产生沉淀, 搅拌、离心、过滤, 所得沉淀再用乙醇对其重结晶, 将晶体干燥, 依次得到本发明的磷酸肌酸的镁盐 (1)、(2)、(3)、(4)。

本发明提供的磷酸肌酸的镁盐涉及在制备治疗心肌缺血药物中的应用。

本发明提供的磷酸肌酸的镁盐, 不仅通过阴离子给心肌组织提供能源, 还通过镁离子调节或者参与其生理生化功能, 利用它们的协同作用, 来达到防治心肌组织或者心脏细胞功能紊乱及其细胞病理性损害的目的, 有利于心肌组织恢复其功能。镁是人体内继  $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Ca^{2+}$  之后的第四位阳离子, 在细胞内其含量仅次于  $K^+$ , 人体 33% 镁存在于细胞内, 其余大部份以磷酸镁或碳酸镁形式沉积在骨骼, 仅大约 1% 位于细胞外液。镁能催化或激活 300 多种酶系统; 是体内 ATP 产生和发挥作用所必需的阳离子; 参与体内氧化磷酸化过程、DNA 及 RNA 的产生、蛋白质的合成以及所有膜的结构; 镁及  $Mg^{2+}$ -ATP 螯合物对糖酵解具有调节作用; 镁是天然的生理性  $Ca^{2+}$  拮抗剂, 还可维持细胞内  $K^+$  的稳定。

由此可见, 本发明提供的磷酸肌酸的镁盐可以在制备治疗心肌缺血的药物中广泛应用。

进一步的, 通过动物实验来证明本发明磷酸肌酸的镁盐的安全性, 以及本发

明磷酸肌酸的镁盐在治疗心肌缺血疾病的效果和优越性。

一、以动物实验观察本发明磷酸肌酸的镁盐的安全性。

SD大鼠20只,体重为 $250\pm 10\text{g}$ ,雌雄各半,随机分为四组,每组5只,各取本发明磷酸肌酸的镁盐(1)、(2)、(3)、(4),分别用蒸馏水溶解后,按 $1\text{g/kg}$ 体重分别给每组大鼠进行腹腔注射,连续注射5天,观察各组大鼠有无死亡、精神状态、饮食、体重。

结果:各组大鼠均存活,精神状态、饮食、体重均完全正常。表明本发明磷酸肌酸的镁盐(1)、(2)、(3)、(4)均是十分安全的化合物。

二、以动物实验观察本发明磷酸肌酸的镁盐治疗心肌缺血效果。

运用结扎大鼠冠脉左束支造成心肌缺血模型,将模型成功大鼠随机分为七组(每组8只),分别用本发明磷酸肌酸的镁盐进行治疗,并选用市售的磷酸肌酸钠、门冬氨酸钾镁作疗效对比,用仅给予注射生理盐水的模型大鼠作为空白对照组,磷酸肌酸的镁盐治疗组给予注射相同含量的镁离子,具体如下:

(1). 磷酸肌酸镁组:按大鼠体重给予注射磷酸肌酸镁(1) $0.125\text{mmol/kg}$ 体重;

(2). 磷酸肌酸氢镁组:按大鼠体重给予注射磷酸肌酸氢镁(2) $0.25\text{mmol/kg}$ 体重;

(3). 磷酸肌酸钠镁组:按大鼠体重给予注射磷酸肌酸钠镁(3) $0.25\text{mmol/kg}$ 体重;

(4). 磷酸肌酸钾镁组:按大鼠体重给予注射磷酸肌酸钾镁(2) $0.25\text{mmol/kg}$ 体重;

- (5). 磷酸肌酸钠组:按大鼠体重给予注射磷酸肌酸钠 0.25mmol/kg 体重;
- (6). 门冬氨酸钾镁组:按大鼠体重给予注射门冬氨酸钾镁 0.25mmol/kg 体重;
- (7). 空白对照组:按大鼠体重给予注射生理盐水。

用蒸馏水将本发明的磷酸肌酸的镁盐分别溶解后,在动物模型成功 5min 后,按以上各组的剂量注射,通过股静脉分别给予相应药物。

数据测定:(1). 超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)的测定:药物注射 4 小时后,放血处死大鼠,取心室肌,制成冰生理盐水组织匀浆,测定 SOD 酶活性和 MDA 的含量;

(2). 心肌梗死范围的测定:药物注射 4 小时后,放血处死大鼠,立即取出其心脏,对心肌进行 TTC 染色,分离心肌片中梗死区,计算梗死心肌湿重量占全心室湿重的百分比。测得实验数据如下(n=8,  $\bar{x}\pm s$ ):表 1

组别/内容	SOD/U. $\text{mg}^{-1}$ 蛋白质	MDA/nmol. $\text{mg}^{-1}$ 蛋白质	心肌梗死范围%
磷酸肌酸镁组	84.95 $\pm$ 6.68 *	8.85 $\pm$ 3.08 ** ***	7.51 $\pm$ 2.82 ** ***
磷酸肌酸氢镁组	86.08 $\pm$ 7.99 *	8.52 $\pm$ 3.19 ** ***	7.19 $\pm$ 3.09 ** ***
磷酸肌酸钠镁组	85.23 $\pm$ 8.29 *	8.80 $\pm$ 3.51 ** ***	7.22 $\pm$ 2.71 ** ***
磷酸肌酸钾镁组	89.18 $\pm$ 7.45 *	8.71 $\pm$ 2.63 ** ***	7.01 $\pm$ 1.49 ** ***
磷酸肌酸钠组	70.86 $\pm$ 5.81 *	16.33 $\pm$ 2.96 *	17.92 $\pm$ 3.11 *
门冬氨酸钾镁组	69.01 $\pm$ 5.18 *	16.12 $\pm$ 2.58 *	18.27 $\pm$ 3.46 *
空白对照组	48.65 $\pm$ 5.25	29.39 $\pm$ 3.07	30.21 $\pm$ 3.19

\*:相对于空白对照组  $p < 0.05$ ; \*\*:相对于磷酸肌酸钠组,相对门冬氨酸钾镁组  $p < 0.01$ ;

\*\*\*:相对于空白对照组  $p < 0.01$

由上表数据可以看出,运用结扎大鼠冠脉左束支造成心肌缺血模型后分别给予本发明磷酸肌酸的镁盐,对于提高心肌的 SOD 含量有显著差异( $p < 0.05$ ),且远优于磷酸肌酸钠组和门冬氨酸钾镁组;由于心肌缺血而引起的心肌损害产物丙二醛的含量显著降低,相对于磷酸肌酸钠组和门冬氨酸钾镁组有显著差异( $p < 0.01$ ),说明对心肌组织的缺血性损害有十分显著的保护作用;心肌梗死范围相对空白对照组有非常显著的效果( $p < 0.01$ ),心肌梗死范围相对磷酸肌酸钠组和门冬氨酸钾镁组也有非常显著的效果( $p < 0.01$ )。

本发明与以往技术相比,具有如下优点:

1. 本发明提供的磷酸肌酸的镁盐,与已有的镁盐化合物及磷酸肌酸钠相比,由于其磷酸肌酸部份可以为机体提供能量,又提供了镁离子,两者不同的药理作用具有很好的协同性,更有利于心肌缺血和心肌保护的治疗。

2. 本发明提供的磷酸肌酸的镁盐,性能稳定,可以广泛应用在心肌缺血的治疗药物的制备中。

3. 本发明提供的磷酸肌酸的镁盐的制备方法,操作简便,易实现工业化生产。

**具体实施方式** 以下面的几个实施例,进一步通过其制备来说明本发明磷酸肌酸的镁盐,但并不表示实施例对本发明的限制。

实施例 1. 取 50 克磷酸肌酸钠(约 0.2mol),置于 200 毫升蒸馏水中,搅拌至溶解,配制成质量百分比为 20%的水溶液,将水溶液缓慢通过 732 型离子交换柱,收集流出液,按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 1:1 计,在 30℃下使磷酸肌酸与氧

化镁反应,边搅拌边缓缓加入氧化镁 7.8 克(约 0.2mol),完全加入后搅拌、过滤,将滤液冷冻干燥即得本发明的磷酸肌酸镁(1)化合物约 37 克。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸 72.3%,镁 8.7%,水 19.0%。按  $C_4H_8O_5N_3PMg$  计算,接近理论值。

实施例 2. 取 70 克酸酸肌酸钠四水合物(约 0.21mol, 含酸酸肌酸钠 54.6 克),置于 500 毫升蒸馏水中,搅拌至溶解,配制成质量百分比为 9.8%的酸酸肌酸钠水溶液,将水溶液缓慢通过 Dower 型离子交换柱,收集流出液,按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 1:1 计,在 35℃下使磷酸肌酸与碱式碳酸镁[分子式  $(MgCO_3)_4 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 6H_2O$ ]反应,边搅拌边缓缓加入碱式碳酸镁 20 克(约 0.04mol, 含镁元素 0.2mol),完全加入后充分搅拌反应,过滤,将滤液加入 4 倍体积的乙醇中,搅拌、离心,所得沉淀再用无水乙醇对其重结晶,最后将晶体进行干燥后即得本发明的磷酸肌酸镁(1)化合物 46 克。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸 73.1%,镁 8.6%,水 18.3%。按  $C_4H_8O_5N_3PMg$  计算,接近理论值。

实施例 3. 用 11.6 克氢氧化镁(约 0.2mol, 含镁元素 0.2mol)代替实施例 2 中的碱式碳酸镁,其余制备步骤不变,亦可得到本发明的磷酸肌酸镁(1)化合物。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸 72.2%,镁 8.6%,水 19.2%。按  $C_4H_8O_5N_3PMg$  计算,接近理论值。

实施例 4. 用 16.8 克碳酸镁(约 0.2mol, 含镁元素 0.2mol)代替实施例 2 中的碱式碳酸镁,在 45℃反应,其余制备步骤不变,亦可得到本发明的磷酸肌酸镁(1)化合物。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子

吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸 72.5%, 镁 8.4%, 水 19.1%。按  $C_4H_8O_5N_3PMg$  计算,接近理论值。

实施例 5. 取 50 克磷酸肌酸钠(约 0.2mol), 置于 300 毫升蒸馏水中, 搅拌至溶解, 配制成质量百分比为 14.3% 的水溶液, 将水溶液缓慢通过 732 型离子交换柱, 收集流出液, 按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 2:1 计, 在 30℃ 下使磷酸肌酸与氧化镁反应, 边搅拌边缓缓加入氧化镁 3.9(约 0.1mol) 克, 完全加入后充分搅拌、过滤, 将滤液冷冻干燥即得本发明的磷酸肌酸氢镁(2)化合物约 35 克。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量, 用化学法及原子吸收法测定金属离子含量, 用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸 75.5%, 镁 4.5%, 水 20.0%。按  $C_4H_9O_5N_3PMg_{0.5}$  计算, 接近理论值。

实施例 6. 取 70 克磷酸肌酸钠四水合物(约 0.21mol), 置于 400 毫升蒸馏水中, 搅拌至溶解, 配制成质量百分比为 14.9% 的水溶液, 将水溶液缓慢通过 Dower 型离子交换柱, 收集流出液, 按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 2:1 计, 在 28℃ 下使磷酸肌酸与碱式碳酸镁 [分子式  $(MgCO_3)_4 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 6H_2O$ ] 反应, 边搅拌边缓缓加入碱式碳酸镁 10 克(约 0.02mol, 含镁元素 0.1mol), 完全加入后充分搅拌反应, 过滤, 将滤液加入 3 倍体积的乙醇中, 搅拌、离心, 所得沉淀再用无水乙醇对其重结晶, 最后将晶体进行干燥后即得本发明的磷酸肌酸氢镁(2)化合物约 49 克。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量, 用化学法及原子吸收法测定金属离子含量, 用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸 76.2%, 镁 4.1%, 水 19.7%。按  $C_4H_9O_5N_3PMg_{0.5}$  计算, 接近理论值。

实施例 7. 用 5.8 克氢氧化镁(约 0.1mol, 含镁元素 0.1mol) 代替实施例 6 中的碱式碳酸镁, 其余制备步骤不变, 亦可得到本发明的磷酸肌酸氢镁(2)化合物。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量, 用化学法及原子吸收法测定

金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸 75.9%,镁 4.0%,水 20.1%。按  $C_4H_9O_5N_3PMg_{0.5}$  计算,接近理论值。

实施例 8. 用 8.4 克碳酸镁(约 0.1mol, 含镁元素 0.1mol)代替实施例 6 中的碱式碳酸镁,在 40℃反应,其余制备步骤不变,亦可得到本发明的磷酸肌酸氢镁(2)化合物。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸 76.1%,镁 4.5%,水 19.4%。按  $C_4H_9O_5N_3PMg_{0.5}$  计算,接近理论值。

实施例 9. 取 50 克磷酸肌酸钠(约 0.2mol),置于 150 毫升蒸馏水中,搅拌至溶解,配制成质量百分比为 25%的水溶液,将水溶液缓慢通过 732 型离子交换柱,收集流出液,按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 2:1 计,在 30℃下使磷酸肌酸与氧化镁反应,边搅拌边缓缓加入氧化镁 3.9 克(约 0.1mol),完全加入后充分搅拌,加入氢氧化钠溶液(含 NaOH 8 克,约 0.2mol)进行中和反应,过滤,即得到本发明的磷酸肌酸钠镁(3)的水溶液;将滤液冷冻干燥即得本发明的磷酸肌酸钠镁(3)化合物 41 克。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸 70.5%,镁 4.1%,钠 7.2%,水 18.2%。按  $C_4H_8O_5N_3PNaMg_{0.5}$  计算,接近理论值。

实施例 10. 取 50 克磷酸肌酸钠(约 0.2mol),置于 350 毫升蒸馏水中,搅拌至溶解,配制成质量百分比为 12.5%的水溶液,将水溶液缓慢通过 Dower 型离子交换柱,收集流出液,按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 2:1 计,在 25℃下使磷酸肌酸与碱式碳酸镁 [分子式  $(MgCO_3)_4 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 6H_2O$ ] 反应,边搅拌边缓缓加入碱式碳酸镁 10 克(约 0.02mol, 含镁元素 0.1mol),完全加入后充分搅拌反应,再加入氢氧化钠溶液(含 NaOH 8 克,约 0.2mol)进行中和反应,过滤,将滤液加入 3.5 倍体积的乙醇中,搅拌、离心,所得沉淀再用无水乙醇对其重结晶,最后将晶体进

行干燥后即得本发明的磷酸肌酸钠镁(3)化合物约42克。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸70.3%,镁3.9%,钠7.6%,水18.2%。按 $C_4H_8O_5N_3PNaMg_{0.5}$ 计算,接近理论值。

实施例11. 用5.8克氢氧化镁(约0.1mol)代替实施例9中的碱式碳酸镁,其余制备步骤不变,亦可得到本发明的磷酸肌酸钠镁(3)化合物。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸69.8%,镁4.4%,钠7.3%,水18.5%。按 $C_4H_8O_5N_3PNaMg_{0.5}$ 计算,接近理论值。

实施例12. 用8.4克碳酸镁(约0.1mol)代替实施例10中的碱式碳酸镁,其余制备步骤不变,亦可得到本发明的磷酸肌酸钠镁(3)化合物。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌酸70.2%,镁4.2%,钠7.2%,水18.4%。按 $C_4H_8O_5N_3PNaMg_{0.5}$ 计算,接近理论值。

实施例13. 取50克磷酸肌酸钠(约0.2mol),置于150毫升蒸馏水中,搅拌至溶解,配制成质量百分比为25%的水溶液,将水溶液缓慢通过732型离子交换柱,收集流出液,按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为2:1计,在30℃下使磷酸肌酸与氧化镁反应,边搅拌边缓缓加入氧化镁3.9克(约0.1mol),完全加入后充分搅拌反应,再加入氢氧化钾溶液(含KOH 11.2克,约0.2mol)进行中和反应,过滤,即得到本发明的磷酸肌酸钾镁(4)的水溶液;将滤液冷冻干燥即得本发明的磷酸肌酸钾镁(4)化合物约44克。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量,用化学法及原子吸收法测定金属离子含量,用卡费休氏法测定水份。结果是:磷酸肌

酸 66.8%，镁 3.7%，钾 12.6%，水 16.9%。按  $C_4H_8O_5N_3PKMg_{0.5}$  计算，接近理论值。

实施例 14. 取 50 克磷酸肌酸钠 (约 0.2mol)，置于 350 毫升蒸馏水中，搅拌至溶解，配制成质量百分比为 12.5% 的水溶液，将水溶液缓慢通过 Dower 型离子交换柱，收集流出液，按磷酸肌酸与镁元素的摩尔比为 2:1 计，在 25℃ 下使磷酸肌酸与碱式碳酸镁 [分子式  $(MgCO_3)_4 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 6H_2O$ ] 反应，边搅拌边缓缓加入碱式碳酸镁 10 克 (约 0.02mol，含镁元素 0.1mol)，完全加入后充分搅拌反应，加入氢氧化钾溶液 (含 KOH 11.2 克，约 0.2mol) 进行中和反应，过滤，将滤液加入 3 倍体积的乙醇中，搅拌、离心，所得沉淀再用无水乙醇对其重结晶，最后将晶体进行干燥后即得本发明的磷酸肌酸钾镁(4)化合物约 37 克。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量，用化学法及原子吸收法测定金属离子含量，用卡费休氏法测定水份。结果是：磷酸肌酸 66.9%，镁 3.8%，钾 12.3%，水 17.0%。按  $C_4H_8O_5N_3PKMg_{0.5}$  计算，接近理论值。

实施例 15. 用 5.8 克氢氧化镁 (约 0.1mol) 代替实施例 13 中的碱式碳酸镁，在 50℃ 反应，其余制备步骤不变，亦可得到本发明的磷酸肌酸钾镁(4)化合物。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量，用化学法及原子吸收法测定金属离子含量，用卡费休氏法测定水份。结果是：磷酸肌酸 66.5%，镁 3.5%，钾 12.5%，水 17.5%。按  $C_4H_8O_5N_3PKMg_{0.5}$  计算，接近理论值。

实施例 16. 用 8.4 克碳酸镁 (约 0.1mol) 代替实施例 14 中的碱式碳酸镁，其余制备步骤不变，亦可得到本发明的磷酸肌酸钾镁(4)化合物。该化合物用特异性联合酶法测定磷酸肌酸的含量，用化学法及原子吸收法测定金属离子含量，用卡费休氏法测定水份。结果是：磷酸肌酸 66.9%，镁 3.7%，钾 12.6%，水 16.8%。按  $C_4H_8O_5N_3PKMg_{0.5}$  计算，接近理论值。

实施例 17. 利用实施例 1 至 16 中任何一种制备的磷酸肌酸的镁盐，采用相

---

关的药剂辅料和制备方法,可将其制备为注射液、注射用粉针剂、口服液、口服片剂、口服胶囊剂、口服颗粒剂,用于治疗心肌缺血的药物。