

(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 8 月 15 日 (15.08.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/153644 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 455/03 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/095341

(22) 国际申请日: 2018 年 7 月 12 日 (12.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810115491.2 2018年2月6日 (06.02.2018) CN

(71) 申请人: 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。

(72) 发明人: 张玉彬 (ZHANG, Yubin); 中国江苏省南京市龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。 张元强 (ZHANG, Yuqiang); 中国江苏省南京市龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。 张淼 (ZHANG, Miao); 中国江苏省南京市龙眠大道639号, Jiangsu

211198 (CN)。 李青霞 (LI, Qingxia); 中国江苏省南京市龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。

(74) 代理人: 北京德崇智捷知识产权代理有限公司 (JW IP LAW FIRM); 中国江苏省南京市雨花台区西春路1号创智大厦北楼706, Jiangsu 210000 (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, 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。

(54) Title: CRYSTAL FORMS OF DEMETHYLENE BERBERINE HYDROCHLORIDE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 盐酸去亚甲基小檗碱晶型及其制备方法

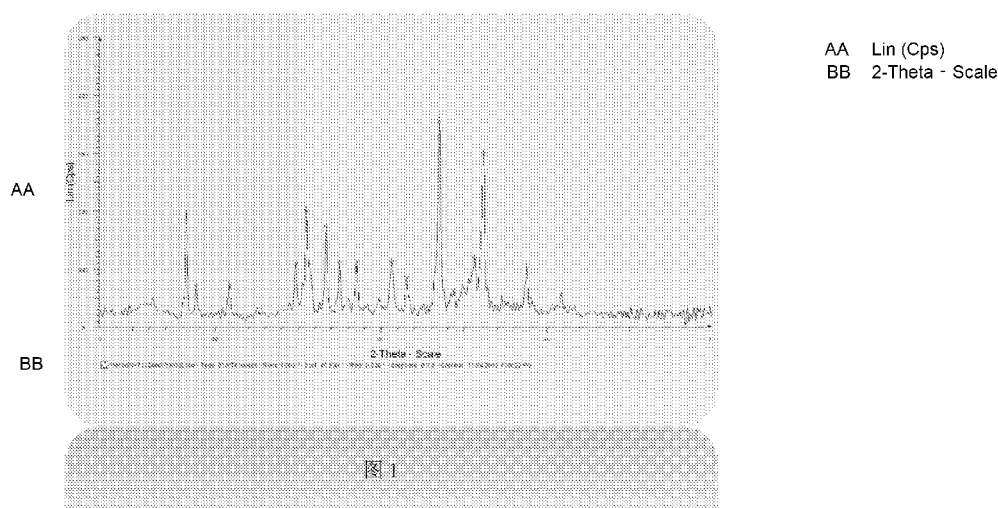


图 1

(57) Abstract: Provided are four crystal forms, A, B, C and D, of demethylene berberine hydrochloride, and a preparation method therefor, and further provided are X-ray powder diffraction characteristic absorption peaks, infrared absorption peaks and DSC spectra of the four crystal forms. The X-ray powder diffraction characteristic diffraction peaks of the crystal forms are at about 8.205°, 8.805°, 10.817°, 14.835°, 15.479°, 16.668°, 17.492°, 18.529°, 20.656°, 21.536°, 23.538°, 25.657°, 26.192°, and 28.808°. A preparation method for the four crystal forms of the demethylene berberine hydrochloride is also involved. The preparation method has a simple process, a high yield and a low cost; and has a high product purity and a stable quality.

(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: 提供了一种盐酸去亚甲基小檗碱的四种晶型A、B、C、D及其制备方法, 进一步提供了此四种晶型的X-ray射线粉末衍射特征吸收峰, 红外吸收峰以及DSC图谱。晶型X-ray射线粉末衍射特征衍射峰约为8.205、8.805、10.817、14.835、15.479、16.668、17.492、18.529、20.656、21.536、23.538、25.657、26.192、28.808°。还涉及四种盐酸去亚甲基小檗碱晶型的制备方法。该制备方法工艺简单、收率高、成本低; 产品纯度高、质量稳定。

盐酸去亚甲基小檗碱晶型及其制备方法

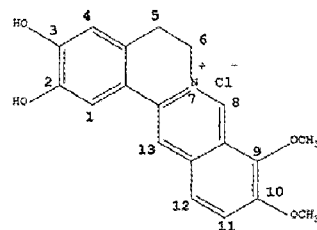
技术领域

本发明属于药物化学技术领域，具体涉及三种盐酸去亚甲基小檗碱晶型及其制备方法。

背景技术

盐酸去亚甲基小檗碱，英文名 Demethyleneberberine Hydrochloride 或 Demethyleneberberine Chloride，分子式： $C_{19}H_{13}NO_4Cl$ 。其有机结构部分去亚甲基小檗碱命名为：9,10-二甲氧基-5,6-二氢异喹啉[2,1-b]异喹啉-7-鎓-2,3-二羟基。

盐酸去亚甲基小檗碱结构式如式（I）。



式（I）

已有报道盐酸去亚甲基小檗碱在体外对多种革兰阳性及阴性菌均具有抑制作用。近期我们研究表明盐酸去亚甲基小檗碱在肝纤维化、急慢性酒精性肝病、溃疡性结肠炎、免疫性肝损伤和非酒精性脂肪肝病等疾病的预防和治疗上具有一定的疗效。另外有专利报道去亚甲基小檗碱具有良好的降低血糖作用，为临床治疗糖尿病及相关疾病提供另一个可选择药物。

盐酸去亚甲基小檗碱存在于黄柏、唐松草、米易地不容等天然药用植物中，同时它也是盐酸小檗碱在体内的代谢产物之一。由于盐酸去亚甲基小檗碱在天然植物中含量较低，提取成本较高，价格昂贵。本研究以廉价小檗碱为原料，采用化学合成法制备得到盐酸去亚甲基小檗碱纯品，有效的降低了成本。

本研究利用二次重结晶法得到稳定、高纯度的盐酸去亚甲基小檗碱产物，同时也简化了同类反应繁杂的后续纯化工艺，极大的提高了盐酸去亚甲基小檗碱产率以及获得稳定的盐酸去亚甲基小檗碱晶型。目前尚未有涉及盐酸去亚甲基小檗碱的晶型制备相关的文献和专利报道，但药物的晶型结构对药物的稳定性、溶出度和生物利用度极其重要，合适的药物晶型对药学研究至关重要。从现有技术制备稳定高纯度的盐酸去亚甲基小檗碱存在一定的技术问题，所以从制药工业化生产的角度来看，制备稳定高纯度的盐酸去亚甲基小檗碱晶型是十分必要的。

发明内容

本发明的目的提供四种盐酸去亚甲基小檗碱的晶型及其制备方法。

一种盐酸去亚甲基小檗碱的晶型，该晶型定名为 A 型，其特征在于：在以 Cu-K α 辐射、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X-射线粉末衍射光谱中特征衍射峰为 6.838、8.300、12.477、13.667、16.269、16.642、17.761、18.247、18.749、20.389、20.739、21.926、22.530、23.983、24.819、25.774、26.413、26.592、28.552、30.333、38.312°；DSC 图谱中含有 1 个热的吸收峰在 $240 \pm 3^\circ\text{C}$ ；红外吸收特征峰为：422.8cm⁻¹、454.3cm⁻¹、466.6cm⁻¹、505.6cm⁻¹、581.8cm⁻¹、617.7cm⁻¹、658.5cm⁻¹、739.3cm⁻¹、774.6cm⁻¹、820.3cm⁻¹、871.8cm⁻¹、892.6cm⁻¹、917.5cm⁻¹、962.6cm⁻¹、983.2cm⁻¹、999.7cm⁻¹、1050.0cm⁻¹、1067.8cm⁻¹、1110.5cm⁻¹、1140.5cm⁻¹、1203.4cm⁻¹、1244.5cm⁻¹、1268.1cm⁻¹、1293.8cm⁻¹、1337.1cm⁻¹、1363.8cm⁻¹、1390.5cm⁻¹、1455.5cm⁻¹、1493.9cm⁻¹、1515.6cm⁻¹、1530.5cm⁻¹、1567.1cm⁻¹、1605.6cm⁻¹、1638.0cm⁻¹、1769.6cm⁻¹、2726.3cm⁻¹、2847.6cm⁻¹、2945.2cm⁻¹、3024.2cm⁻¹、3065.1cm⁻¹、3086.0cm⁻¹、3150.6cm⁻¹。

一种盐酸去亚甲基小檗碱的晶型，该晶型定名为 B 型，其特征在于：在以 Cu-K α 辐射、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X-射线粉末衍射光谱中特征衍射峰为：6.838、8.300、12.477、13.667、16.269、16.642、17.761、18.247、18.749、20.389、20.739、21.926、22.530、23.983、24.819、25.774、26.413、26.592、28.552、30.333、38.312°；DSC 图谱中含有 2 个吸热峰，峰位置分别在 $147 \pm 3^\circ\text{C}$ 、 $220 \pm 3^\circ\text{C}$ ；红外特征吸收峰为：421.5cm⁻¹、448.0cm⁻¹、464.4cm⁻¹、506.1cm⁻¹、523.9cm⁻¹、543.5cm⁻¹、568.8cm⁻¹、583.9cm⁻¹、618.9cm⁻¹、649.1cm⁻¹、676.8cm⁻¹、718.3cm⁻¹、742.1cm⁻¹、777.5cm⁻¹、833.0cm⁻¹、859.8cm⁻¹、878.7cm⁻¹、924.5cm⁻¹、960.4cm⁻¹、977.7cm⁻¹、1018.9cm⁻¹、1060.0cm⁻¹、1107.7cm⁻¹、1138.4cm⁻¹、1170.1cm⁻¹、1207.4cm⁻¹、1243.9cm⁻¹、1268.6cm⁻¹、1366.8cm⁻¹、1388.7cm⁻¹、1422.7cm⁻¹、1445.5cm⁻¹、1457.3cm⁻¹、1492.8cm⁻¹、1517.8cm⁻¹、1533.9cm⁻¹、1568.8cm⁻¹、1610.9cm⁻¹、1636.9cm⁻¹、1735.5cm⁻¹、2646.6cm⁻¹、2849.8cm⁻¹、2952.5cm⁻¹、2993.5cm⁻¹、3089.6cm⁻¹、3364.3cm⁻¹ 处有吸收峰。

一种盐酸去亚甲基小檗碱的晶型，该晶型定名为 C 型，其特征在于：在以 Cu-K α 辐射、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的 X-射线粉末衍射光谱中特征衍射峰为：3.260、8.515、9.715、12.147、13.219、14.789、17.607、18.306、20.728、21.261、24.633、25.430、25.837、26.416、27.606、28.147、37.695°；DSC 图谱中含有 1 个吸热峰，峰位置在 $253 \pm 3^\circ\text{C}$ ；红外特征吸收峰为：422.8cm⁻¹、441.6cm⁻¹、452.2cm⁻¹、505.0cm⁻¹、526.2cm⁻¹、584.6cm⁻¹、637.3cm⁻¹、652.0cm⁻¹、665.7cm⁻¹、699.9cm⁻¹、723.4cm⁻¹、742.0cm⁻¹、774.1cm⁻¹、814.2cm⁻¹、828.2cm⁻¹、869.6cm⁻¹、891.7cm⁻¹、

915.6cm⁻¹、964.5cm⁻¹、980.6cm⁻¹、998.8cm⁻¹、1065.8cm⁻¹、1108.5cm⁻¹、1139.7cm⁻¹、1192.2cm⁻¹、1216.5cm⁻¹、1241.0cm⁻¹、1273.9cm⁻¹、1287.4cm⁻¹、1308.2cm⁻¹、1343.5cm⁻¹、1356.5cm⁻¹、1389.3cm⁻¹、1420.2cm⁻¹、1437.9cm⁻¹、1456.1cm⁻¹、1510.2cm⁻¹、1565.5cm⁻¹、1580.9cm⁻¹、1604.3cm⁻¹、1618.6cm⁻¹、1633.2cm⁻¹、2697.9cm⁻¹、2842.7cm⁻¹、2946.1cm⁻¹、3005.3cm⁻¹、3066.4cm⁻¹ 处有吸收峰。

一种盐酸去亚甲基小檗碱的晶型，该晶型定名为 D 型，其特征在于：在以 Cu-K α 辐射、2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射光谱中，所述盐酸去亚甲基小檗碱晶型 X-射线粉末衍射特征衍射峰约为 6.034、8.699、12.589、18.108、21.854、24.224、25.146、26.172°；DSC 图谱中含有 2 个吸热峰，峰位置分别在 131 $\pm$ 3℃、190 $\pm$ 3℃；红外特征吸收峰为：422.8cm⁻¹、454.3cm⁻¹、466.6cm⁻¹、505.6cm⁻¹、581.8cm⁻¹、617.7cm⁻¹、658.5cm⁻¹、739.3cm⁻¹、774.6cm⁻¹、820.3cm⁻¹、871.8cm⁻¹、892.6cm⁻¹、917.5cm⁻¹、962.6cm⁻¹、983.2cm⁻¹、999.7cm⁻¹、1050.0cm⁻¹、1067.8cm⁻¹、1110.5cm⁻¹、1140.5cm⁻¹、1203.4cm⁻¹、1244.5cm⁻¹、1268.1cm⁻¹、1293.8cm⁻¹、1337.1cm⁻¹、1363.8cm⁻¹、1390.5cm⁻¹、1455.5cm⁻¹、1493.9cm⁻¹、1515.6cm⁻¹、1530.5cm⁻¹、1567.1cm⁻¹、1605.6cm⁻¹、1638.0cm⁻¹、1769.6cm⁻¹、2726.3cm⁻¹、2847.6cm⁻¹、2945.2cm⁻¹、3024.2cm⁻¹、3065.1cm⁻¹、3086.0cm⁻¹、3150.6cm⁻¹ 处有吸收峰。

一种制备所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型的方法，其特征在于：按如下步骤实现：

- (1) 将 4g 间苯三酚加入 100ml 40%-60%硫酸中，搅拌使其溶解；
- (2) 将 5g 盐酸小檗碱加入 (1) 所得溶液中，80℃-100℃搅拌 2h；
- (3) 将 (2) 所得溶液加入 100ml 饱和食盐水中，搅拌 2h；
- (4) 将 (3) 所得混合溶液抽滤，将滤饼用 100ml 甲醇，70℃水浴溶解，重结晶；
- (5) 将 (4) 所得溶液抽滤，将滤饼用 100ml 甲醇，70℃水浴溶解，重结晶，抽滤；
- (6) 将 (5) 所得黄色固体在室温下真空干燥 24h，得盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型；
- (7) 将 (4) 所得溶液抽滤，将滤饼用 100ml 乙醇，80℃水浴溶解，重结晶，抽滤；
- (8) 将 (7) 所得黄色固体在室温下真空干燥 24h，得盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型；
- (9) 将 (4) 所得溶液抽滤，将取 1g 滤饼用 12ml 乙醇，80℃水浴搅拌，抽滤，收集滤饼；

(10) 将 (9) 所得黄色固体在室温下真空干燥 24h, 得盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型。

(11) 将 (4) 所得溶液抽滤, 将 1g 滤饼用 30ml 去离子水, 74℃ 水浴搅拌, 重结晶, 抽滤;

(12) 将 (11) 所得黄色固体真空冷冻干燥 48h, 得盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型。

所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型的制备方法, 其步骤 (5) 还包括加入少量晶种, 加入 10-20% 体积的乙醚, 加入 10-20% 体积的二甲苯, 加入 10-20% 体积的甲苯。

所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型的制备方法, 其步骤 (7) 还包括加入少量晶种, 加入 10-20% 体积的乙醚, 加入 10-20% 体积的二甲苯, 加入 10-20% 体积的甲苯。

所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型 A、B、C、D, 其特征在于所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型药物组合, 所述药物组合物可以是片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释剂及各种微粒给药系统。本发明提供的四种盐酸去亚甲基小檗碱晶型外观呈黄色粉末。

本发明提供的盐酸去亚甲基小檗碱晶型的制备方法, 按以下主要步骤进行: 首先将间苯三酚加入硫酸体系, 搅拌使其溶解, 再将盐酸小檗碱加到上述溶液中, 搅拌。反应一段时间后将反应液与饱和食盐水混合, 搅拌, 抽滤得到滤饼。然后甲醇溶解滤饼, 结晶, 将结晶溶液抽滤得到盐酸去亚甲基小檗碱粗品。甲醇溶解上述粗品, 结晶或者加少量晶种或甲苯、乙醚、二甲苯到甲醇或乙醇溶液中, 结晶, 抽滤干燥, 得盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型。乙醇溶解上述粗品, 结晶或者加少量晶种或甲苯、乙醚、二甲苯到甲醇或乙醇溶液中, 结晶, 抽滤干燥, 得盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型。少量乙醇加热洗涤上述粗品, 过滤收集滤饼, 得盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型。适量去离子水溶解上述粗品, 结晶, 抽滤干燥, 得盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型。四种盐酸去亚甲基小檗碱晶型经 HPLC 分析纯度达到 99% 以上, NMR, MS 检测, 鉴定结构正确。四种盐酸去亚甲基小檗碱晶型溶解度进行对比, C 晶型的溶解度最大, D 晶型的溶解度最小。

本发明所述的盐酸去亚甲基小檗碱涉及制备治疗肝纤维化、急慢性酒精性肝病、溃疡性结肠炎、免疫性肝损伤和非酒精性脂肪肝病药物的应用。

本发明所述的四种盐酸去亚甲基小檗碱晶型药物的组合物可以是片剂、胶囊、

丸剂、注射剂、缓释剂及各种微粒给药系统。

本发明有益的技术效果：

作为晶型而言，不同制备方法如重结晶的方法不同，可得到不同晶型的产物。晶型的制备并无规律性可言，某些结晶条件的改变，就可以产生不同的晶型。不同晶型药物的稳定性、溶解性和体内药代动力参数一般都不相同，新药研究或专利申请对于新品型保护都特别重视。现有大量不同晶型药物专利的申请授权，充分说明了晶型保护是本领域技术人员关注的重点。

本发明提供盐酸去亚甲基小檗碱不同晶型的制备方法简单、收率高、产品质量好和成本低，但四种晶型在药学性质方面存在显著的差异。在高温、高湿和强光照等稳定性试验条件下，盐酸去亚甲基小檗碱晶型 A、B、C 稳定，而晶型 D 在高温和强光照等条件下较易出现晶型转变。此外，本发明比较了盐酸去亚甲基小檗碱四种晶型在水、甲醇和乙醇体系中的溶解性，研究结果显示盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型溶解度。而体内药代动力学研究则发现：盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型 $C_{\max}=0.292\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ， $t_{\max}=2\text{h}$ ；盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型 $C_{\max}=0.642\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ， $t_{\max}=1\text{h}$ ；盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型 $C_{\max}=1.262\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ， $t_{\max}=0.5\text{h}$ ；盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型 $C_{\max}=1.234\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ， $t_{\max}=2\text{h}$ 。根据实验结果计算得 D 晶型 $\text{AUC}=3.675\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ > A 晶型的 $\text{AUC}=1.247\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ > B 晶型 $\text{AUC}=1.150\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ > C 晶型 $\text{AUC}=1.077\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ 。虽然本发明没有提供不同晶型的药效学数据，但检测了不同晶型的药代动力学参数，如 $C_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 和 AUC 参数，这些参数能很好地反映药物在体内发挥药效的有效浓度、起效快慢、药物作用强弱等。本研究发现盐酸去亚甲基小檗碱四种不同晶型的这些药代动力学参数均存在显著差异，表明不同晶型的盐酸去亚甲基小檗碱将会在体内有着不同的药物治疗效果。

附图说明

图 1 为本发明盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型 X 射线粉末衍射图。

图 2 为图 1 化合物的差示扫描量热图。

图 3 为图 1 化合物的红外光谱图。

图 4 为本发明盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型 X 射线粉末衍射图。

图 5 为图 4 化合物的差示扫描量热图。

图 6 为图 4 化合物的红外光谱图。

图 7 为本发明盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型 X 射线粉末衍射图。

图 8 为图 7 化合物的差示扫描量热图。

图 9 为图 7 化合物的红外光谱图。

图 10 为本发明盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型 X 射线粉末衍射图。

图 11 为图 10 化合物的差示扫描量热图。

图 12 为图 10 化合物的红外光谱图。

图 13 为图 1、4、7、10 化合物水体系溶解曲线

图 14 为图 1、4、7、10 化合物甲醇体系溶解曲线

图 15 为图 1、4、7、10 化合物乙醇体系溶解曲线

图 16 为图 1、4、7、10 化合物血药浓度时间曲线

具体实施方式

下面的实施例可以帮助本领域的技术人员更全面地理解本发明，但不以任何方式限制本发明。

本发明盐酸去亚甲基小檗碱晶型的结构表征使用了 X 射线粉末衍射、差示扫描量热法、红外光谱。

实施例 1. 盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型的合成

将 5g 间苯三酚加入 90℃ 100ml 60% H_2SO_4 体系中，搅拌使其完全溶解，加入 6g 盐酸小檗碱，在间苯三酚的催化下，反应时间 2h，脱去亚甲基得到盐酸去亚甲基小檗碱。待反应结束后，将反应溶液倒入 100ml 饱和食盐水中，搅拌 2h。抽滤，取滤饼，加入 100ml 甲醇，70℃ 水浴溶解完全，置于烧杯中重结晶，或加少量二甲苯或甲苯或乙醚，利用混合溶剂重结晶。将上一步结晶溶液抽滤，取滤饼，称量。取 1g 滤饼，加入 12ml 乙醇，80℃ 水浴搅拌 20min，抽滤，收集滤饼，干燥，得盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶体，称量，检测。所得固体的 X 射线粉末衍射图如图 1，DSC 图如图 2，红外光谱如图 3。

实施例 2. 盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型的合成

将 5g 间苯三酚加入 90℃ 100ml 60% H_2SO_4 体系中，搅拌使其完全溶解，加入 6g 盐酸小檗碱，在间苯三酚的催化下，反应时间 2h，脱去亚甲基得到盐酸去亚甲基小檗碱。待反应结束后，将反应溶液倒入 100ml 饱和食盐水中，搅拌交换 2h。抽滤，取滤饼，加入 100ml 甲醇，70℃ 水浴溶解完全，置于烧杯中重结晶，或加少量二甲苯或甲苯或乙醚，利用混合溶剂重结晶。将上一步结晶溶液抽滤，取滤饼，称量。加入 70ml 甲醇，70℃ 水浴溶解完全，置于烧杯中，室温下，利用单组份溶剂重结晶或或加少量二甲苯或甲苯或乙醚，利用混合溶剂重结晶，得盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型。抽滤，干燥，称量，检测。所得固体的 X 射线粉

末衍射图如图 4，DSC 图如图 5，红外光谱如图 6。

实施例 3. 盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型的合成

将 5g 间苯三酚加入 90℃ 100ml 60% H_2SO_4 体系中，搅拌使其完全溶解，加入 6g 盐酸小檗碱，在间苯三酚的催化下，反应时间 2h，脱去亚甲基得到盐酸去亚甲基小檗碱。待反应结束后，将反应溶液倒入 100ml 饱和食盐水中，搅拌 2h。抽滤，取滤饼，加入 100ml 甲醇，70℃ 水浴溶解完全，置于烧杯重结晶，或加少量二甲苯或甲苯或乙醚，利用混合溶剂重结晶。将上一步结晶溶液抽滤，取滤饼，称量。加入 120ml 乙醇，80℃ 水浴溶解完全，置于烧杯中，4℃ 过夜重结晶，抽滤，干燥，得盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶体，称量，检测。所得固体的 X 射线粉末衍射图如图 7，DSC 图如图 8，红外光谱如图 9。

实施例 4. 盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型的合成

将 5g 间苯三酚加入 90℃ 100ml 60% H_2SO_4 体系中，搅拌使其完全溶解，加入 6g 盐酸小檗碱，在间苯三酚的催化下，反应时间 2h，脱去亚甲基得到盐酸去亚甲基小檗碱。待反应结束后，将反应溶液倒入 100ml 饱和食盐水中，搅拌 2h。抽滤，取滤饼，加入 100ml 甲醇，70℃ 水浴溶解完全，置于烧杯重结晶。将上一步结晶溶液抽滤，取滤饼，称量得盐酸去亚甲基小檗碱粗品。取 1g 上述粗品，加入 30ml 去离子水，74℃ 水浴溶解完全，置于烧杯中，室温重结晶，抽滤，真空冷冻干燥，得盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶体，称量，检测。所得固体的 X 射线粉末衍射图如图 10，DSC 图如图 11，红外光谱如图 12。

实施例 5. 盐酸去亚甲基小檗碱晶体的高温实验稳定性研究

分别取适量盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体各一份，放置于编号 A1、B1、C1、D1 的平皿中，分别放置于 $60 \pm 2^\circ\text{C}$ 高温环境中进行稳定性实验。实验结果如下所示。盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C 晶体在高温环境下较稳定，盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型在长期高温环境下不稳定，出现晶型转变现象。

样品号	测试时间(天)	含量 (%)	有关物质含量 (%)	X 粉末衍射
A1	0	99.62	0.38	未发生改变
	5	99.63	0.37	未发生改变
	10	99.61	0.39	未发生改变
B1	0	99.82	0.18	未发生改变
	5	99.62	0.38	未发生改变
	10	99.67	0.33	未发生改变
C1	0	99.18	0.82	未发生改变
	5	99.21	0.79	未发生改变

	10	99.19	0.81	未发生改变
D1	0	99.78	0.22	未发生改变
	5	99.83	0.17	未发生改变
	10	99.71	0.29	发生改变

实施例 6. 盐酸去亚甲基小檗碱晶体的高湿实验稳定性研究

分别取适量盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体各一份，放置于编号 A2、B2、C2、D2 的平皿中，分别放置于 RH90±5% 高湿环境中进行稳定性实验。实验结果如下表所示。盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体在高湿环境下较稳定。

样品号	测试时间(天)	含量(%)	有关物质含量(%)	X 粉末衍射
A2	0	99.62	0.38	未发生改变
	5	99.58	0.42	未发生改变
	10	99.60	0.40	未发生改变
B2	0	99.58	0.42	未发生改变
	5	99.60	0.40	未发生改变
	10	99.56	0.44	未发生改变
C2	0	99.77	0.23	未发生改变
	5	99.72	0.28	未发生改变
	10	99.57	0.43	未发生改变
D2	0	99.48	0.52	未发生改变
	5	99.41	0.59	未发生改变
	10	99.32	0.68	未发生改变

实施例 7. 盐酸去亚甲基小檗碱晶体的强光照射实验稳定性研究

分别取适量盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体各一份，放置于编号 A3、B3、C3、D3 的平皿中，分别放置于 4500lx±500lx 强光照射环境中进行稳定性实验。实验结果如下表所示。盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C 晶体在强光照射环境下较稳定，盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶体在长期强光照射下不稳定，存在出现晶型转变的现象。

样品号	测试时间(天)	含量(%)	有关物质含量(%)	X 粉末衍射
A3	0	99.62	0.38	未发生改变
	5	99.61	0.39	未发生改变
	10	99.60	0.40	未发生改变
B3	0	99.58	0.42	未发生改变
	5	99.77	0.23	未发生改变

	10	99.67	0.33	未发生改变
C3	0	99.57	0.43	未发生改变
	5	99.49	0.51	未发生改变
	10	99.55	0.45	未发生改变
D3	0	99.78	0.22	未发生改变
	5	99.58	0.42	未发生改变
	10	99.64	0.36	发生改变

实施例 8. 盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体在水体系中的溶解性研究

分别取适量盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体，在水体系下研究盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体在不同温度下的溶解度。在每个温度节点取 20ul 样，利用 HPLC 检测，实验结果如图 13。盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型溶解度。

实施例 9. 盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体在甲醇体系中的溶解性研究

分别取适量盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体，在甲醇体系下研究盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C 晶体在不同温度下的溶解度。在每个温度节点取 20ul 样，利用 HPLC 检测，实验结果如图 14。盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型溶解度。

实施例 10. 盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体在乙醇体系中的溶解性研究

分别取适量盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C、D 晶体，在乙醇体系下研究盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C 晶体在不同温度下的溶解度。在每个温度节点取 20ul 样，利用 HPLC 检测，实验结果如图 15。盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型溶解度 > 盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型溶解度。

实施例 11. 盐酸去亚甲基小檗碱 A、B、C 和 D 晶体血药浓度检测

雄性 SD 大鼠适应性饲养 3 天，选取体重 (220±20) g 的大鼠分为 5 组，分别为空白组、盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型组、盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型组、盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型组和盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型组。实验前禁食 12h 胃排空，实验组大鼠 ig 给药剂量为 200mg/kg。分别于大鼠 ig 给药 5min、15min、30min、1h、2h、6h、12h 眼眶取血 0.2ml，将全血离心，取血浆 100ul 于 -20℃ 冷冻备用。取 100ul 血浆样品，加 200ul 甲醇，涡旋 5min，置离心机中以 10000r/min 离心 15min，取上清，利用 HPLC 检测，实验结果如图 16，盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型 $C_{\max}=0.292\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ， $t_{\max}=2\text{h}$ ；盐酸去亚甲基小檗碱 B 晶型 $C_{\max}=0.642\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ， $t_{\max}=1\text{h}$ ；盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型 $C_{\max}=1.262\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ， $t_{\max}=0.5\text{h}$ ；盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型 $C_{\max}=1.234\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ， $t_{\max}=2\text{h}$ 。根据实验结果计算得 $D_{\text{AUC}}=3.675\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ > $A_{\text{AUC}}=1.247\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ > $B_{\text{AUC}}=1.150\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ > $C_{\text{AUC}}=1.077\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ 。

1. 一种盐酸去亚甲基小檗碱的晶型,该晶型定名为A型,其特征在于:在以Cu-K α 辐射、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射光谱中特征衍射峰为6.838、8.300、12.477、13.667、16.269、16.642、17.761、18.247、18.749、20.389、20.739、21.926、22.530、23.983、24.819、25.774、26.413、26.592、28.552、30.333、38.312°; DSC图谱中含有1个热的吸收峰在 $240 \pm 3^\circ\text{C}$; 红外吸收特征峰为: 422.8cm⁻¹、454.3cm⁻¹、466.6cm⁻¹、505.6cm⁻¹、581.8cm⁻¹、617.7cm⁻¹、658.5cm⁻¹、739.3cm⁻¹、774.6cm⁻¹、820.3cm⁻¹、871.8cm⁻¹、892.6cm⁻¹、917.5cm⁻¹、962.6cm⁻¹、983.2cm⁻¹、999.7cm⁻¹、1050.0cm⁻¹、1067.8cm⁻¹、1110.5cm⁻¹、1140.5cm⁻¹、1203.4cm⁻¹、1244.5cm⁻¹、1268.1cm⁻¹、1293.8cm⁻¹、1337.1cm⁻¹、1363.8cm⁻¹、1390.5cm⁻¹、1455.5cm⁻¹、1493.9cm⁻¹、1515.6cm⁻¹、1530.5cm⁻¹、1567.1cm⁻¹、1605.6cm⁻¹、1638.0cm⁻¹、1769.6cm⁻¹、2726.3cm⁻¹、2847.6cm⁻¹、2945.2cm⁻¹、3024.2cm⁻¹、3065.1cm⁻¹、3086.0cm⁻¹、3150.6cm⁻¹。

2. 一种盐酸去亚甲基小檗碱的晶型,该晶型定名为B型,其特征在于:在以Cu-K α 辐射、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射光谱中特征衍射峰为: 6.838、8.300、12.477、13.667、16.269、16.642、17.761、18.247、18.749、20.389、20.739、21.926、22.530、23.983、24.819、25.774、26.413、26.592、28.552、30.333、38.312°; DSC图谱中含有2个吸热峰,峰位置分别在 $147 \pm 3^\circ\text{C}$ 、 $220 \pm 3^\circ\text{C}$; 红外特征吸收峰为: 421.5cm⁻¹、448.0cm⁻¹、464.4cm⁻¹、506.1cm⁻¹、523.9cm⁻¹、543.5cm⁻¹、568.8cm⁻¹、583.9cm⁻¹、618.9cm⁻¹、649.1cm⁻¹、676.8cm⁻¹、718.3cm⁻¹、742.1cm⁻¹、777.5cm⁻¹、833.0cm⁻¹、859.8cm⁻¹、878.7cm⁻¹、924.5cm⁻¹、960.4cm⁻¹、977.7cm⁻¹、1018.9cm⁻¹、1060.0cm⁻¹、1107.7cm⁻¹、1138.4cm⁻¹、1170.1cm⁻¹、1207.4cm⁻¹、1243.9cm⁻¹、1268.6cm⁻¹、1366.8cm⁻¹、1388.7cm⁻¹、1422.7cm⁻¹、1445.5cm⁻¹、1457.3cm⁻¹、1492.8cm⁻¹、1517.8cm⁻¹、1533.9cm⁻¹、1568.8cm⁻¹、1610.9cm⁻¹、1636.9cm⁻¹、1735.5cm⁻¹、2646.6cm⁻¹、2849.8cm⁻¹、2952.5cm⁻¹、2993.5cm⁻¹、3089.6cm⁻¹、3364.3cm⁻¹处有吸收峰。

3. 一种盐酸去亚甲基小檗碱的晶型,该晶型定名为C型,其特征在于:在以Cu-K α 辐射、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射光谱中特征衍射峰为: 3.260、8.515、9.715、12.147、13.219、14.789、17.607、18.306、20.728、21.261、24.633、25.430、25.837、26.416、27.606、28.147、37.695°; DSC图谱中含有1个吸热峰,峰位

置在 $253\pm 3^{\circ}\text{C}$ ；红外特征吸收峰为： 422.8cm^{-1} 、 441.6cm^{-1} 、 452.2cm^{-1} 、 505.0cm^{-1} 、 526.2cm^{-1} 、 584.6cm^{-1} 、 637.3cm^{-1} 、 652.0cm^{-1} 、 665.7cm^{-1} 、 699.9cm^{-1} 、 723.4cm^{-1} 、 742.0cm^{-1} 、 774.1cm^{-1} 、 814.2cm^{-1} 、 828.2cm^{-1} 、 869.6cm^{-1} 、 891.7cm^{-1} 、 915.6cm^{-1} 、 964.5cm^{-1} 、 980.6cm^{-1} 、 998.8cm^{-1} 、 1065.8cm^{-1} 、 1108.5cm^{-1} 、 1139.7cm^{-1} 、 1192.2cm^{-1} 、 1216.5cm^{-1} 、 1241.0cm^{-1} 、 1273.9cm^{-1} 、 1287.4cm^{-1} 、 1308.2cm^{-1} 、 1343.5cm^{-1} 、 1356.5cm^{-1} 、 1389.3cm^{-1} 、 1420.2cm^{-1} 、 1437.9cm^{-1} 、 1456.1cm^{-1} 、 1510.2cm^{-1} 、 1565.5cm^{-1} 、 1580.9cm^{-1} 、 1604.3cm^{-1} 、 1618.6cm^{-1} 、 1633.2cm^{-1} 、 2697.9cm^{-1} 、 2842.7cm^{-1} 、 2946.1cm^{-1} 、 3005.3cm^{-1} 、 3066.4cm^{-1} 处有吸收峰。

4. 一种盐酸去亚甲基小檗碱的晶型，该晶型定名为 D 型，其特征在于：在以 Cu-K α 辐射、 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射光谱中，所述盐酸去亚甲基小檗碱晶型 X-射线粉末衍射特征衍射峰约为 6.034 、 8.699 ， 12.589 ， 18.108 ， 21.854 ， 24.224 ， 25.146 ， 26.172° ；DSC 图谱中含有 2 个吸热峰，峰位置分别在 $131\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、 $190\pm 3^{\circ}\text{C}$ ；红外特征吸收峰为： 422.8cm^{-1} 、 454.3cm^{-1} 、 466.6cm^{-1} 、 505.6cm^{-1} 、 581.8cm^{-1} 、 617.7cm^{-1} 、 658.5cm^{-1} 、 739.3cm^{-1} 、 774.6cm^{-1} 、 820.3cm^{-1} 、 871.8cm^{-1} 、 892.6cm^{-1} 、 917.5cm^{-1} 、 962.6cm^{-1} 、 983.2cm^{-1} 、 999.7cm^{-1} 、 1050.0cm^{-1} 、 1067.8cm^{-1} 、 1110.5cm^{-1} 、 1140.5cm^{-1} 、 1203.4cm^{-1} 、 1244.5cm^{-1} 、 1268.1cm^{-1} 、 1293.8cm^{-1} 、 1337.1cm^{-1} 、 1363.8cm^{-1} 、 1390.5cm^{-1} 、 1455.5cm^{-1} 、 1493.9cm^{-1} 、 1515.6cm^{-1} 、 1530.5cm^{-1} 、 1567.1cm^{-1} 、 1605.6cm^{-1} 、 1638.0cm^{-1} 、 1769.6cm^{-1} 、 2726.3cm^{-1} 、 2847.6cm^{-1} 、 2945.2cm^{-1} 、 3024.2cm^{-1} 、 3065.1cm^{-1} 、 3086.0cm^{-1} 、 3150.6cm^{-1} 处有吸收峰。

5. 一种制备权利要求 1-4 所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型的方法，其特征在于：按如下步骤实现：

- (1) 将 4g 间苯三酚加入 100ml 40%-60%硫酸中，搅拌使其溶解；
- (2) 将 5g 盐酸小檗碱加入步骤 (1) 所得溶液中， 80°C - 100°C 搅拌 2h；
- (3) 将步骤 (2) 所得溶液加入 100ml 饱和食盐水中，搅拌 2h；
- (4) 将步骤 (3) 所得混合溶液抽滤，将滤饼用 100ml 甲醇， 70°C 水浴溶解，重结晶；
- (5) 将步骤 (4) 所得溶液抽滤，将滤饼用 100ml 甲醇， 70°C 水浴溶解，重结晶，抽滤；
- (6) 将步骤 (5) 所得黄色固体在室温下真空干燥 24h，得盐酸去亚甲基小檗碱

B 晶型;

(7) 将步骤(4)所得溶液抽滤,将滤饼用 100ml 乙醇,80℃水浴溶解,重结晶,抽滤;

(8) 将步骤(7)所得黄色固体在室温下真空干燥 24h,得盐酸去亚甲基小檗碱 C 晶型;

(9) 将步骤(4)所得溶液抽滤,将取 1g 滤饼用 12ml 乙醇,80℃水浴搅拌,抽滤,收集滤饼;

(10) 将步骤(9)所得黄色固体在室温下真空干燥 24h,得盐酸去亚甲基小檗碱 A 晶型;

(11) 将步骤(4)所得溶液抽滤,将 1g 滤饼用 30ml 去离子水,74℃水浴搅拌,重结晶,抽滤;

(12) 将步骤(11)所得黄色固体真空冷冻干燥 48h,得盐酸去亚甲基小檗碱 D 晶型。

6. 根据权利要求 4 所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型的制备方法,其步骤(5)还包括加入少量晶种,加入 10-20%体积的乙醚,加入 10-20%体积的二甲苯,加入 10-20%体积的甲苯。

7. 根据权利要求 4 所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型的制备方法,其步骤(7)还包括加入少量晶种,加入 10-20%体积的乙醚,加入 10-20%体积的二甲苯,加入 10-20%体积的甲苯。

8. 根据权利要求 1-4 所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型 A、B、C、D,其特征在于所述的盐酸去亚甲基小檗碱晶型药物组合,所述药物组合物可以是片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释剂及各种微粒给药系统。

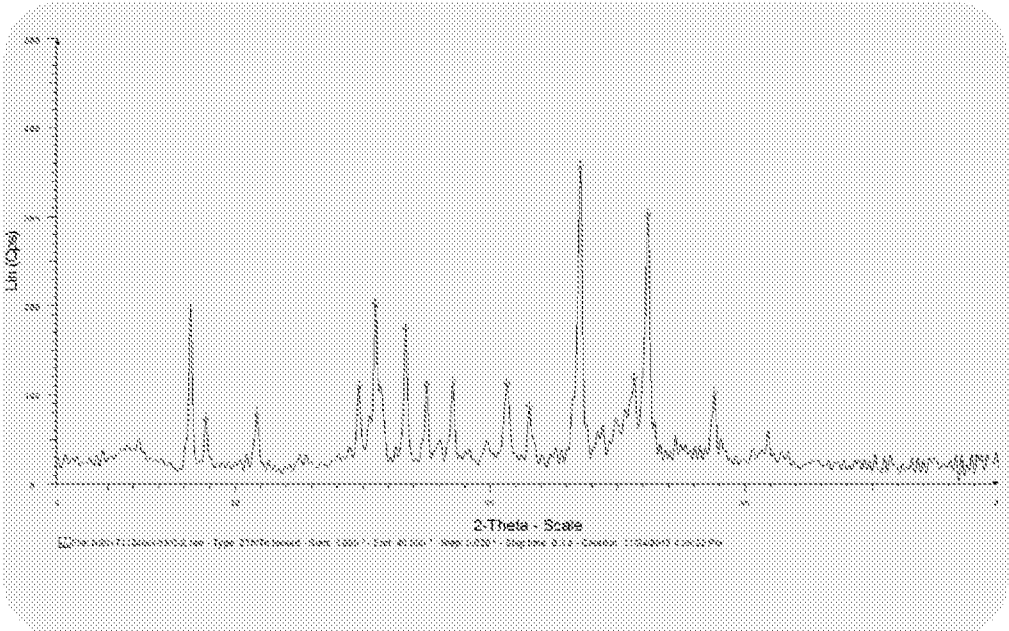


图 1

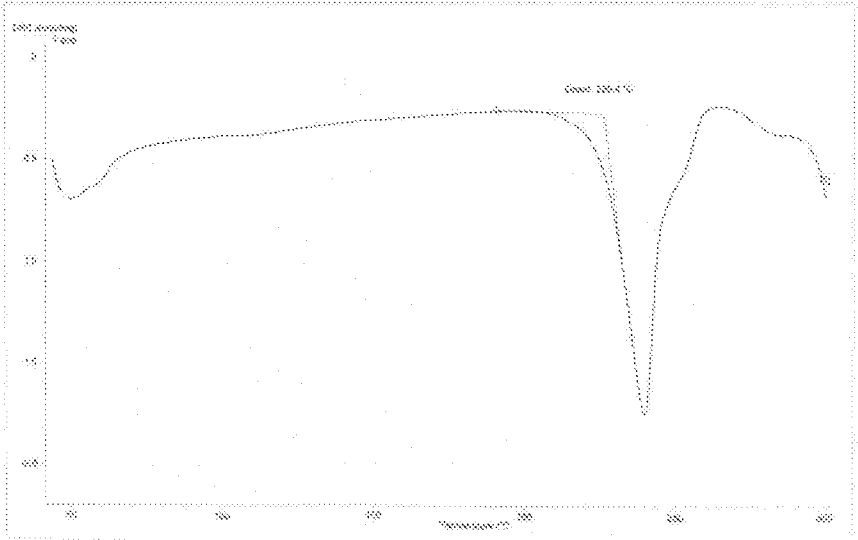


图 2

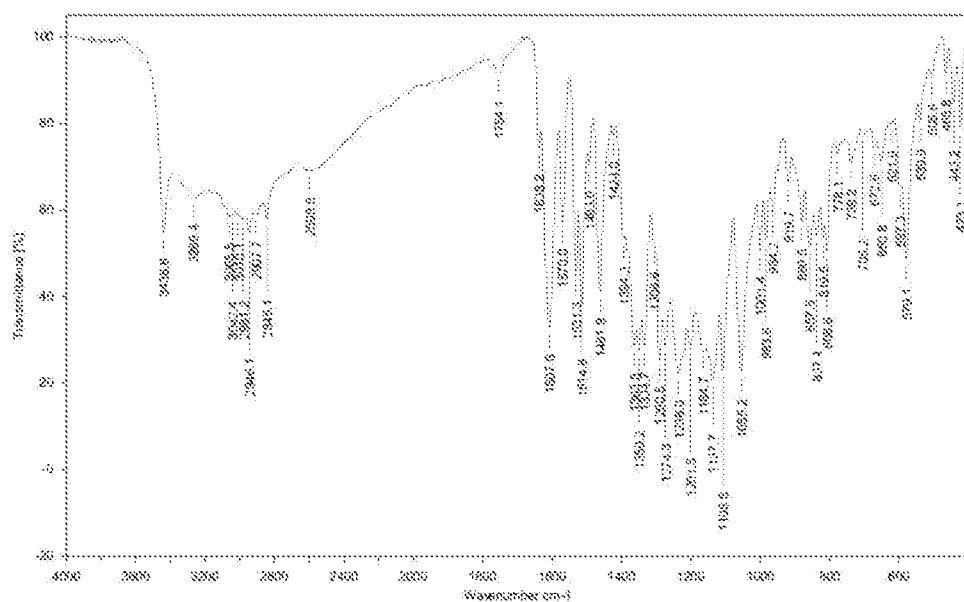


图 3

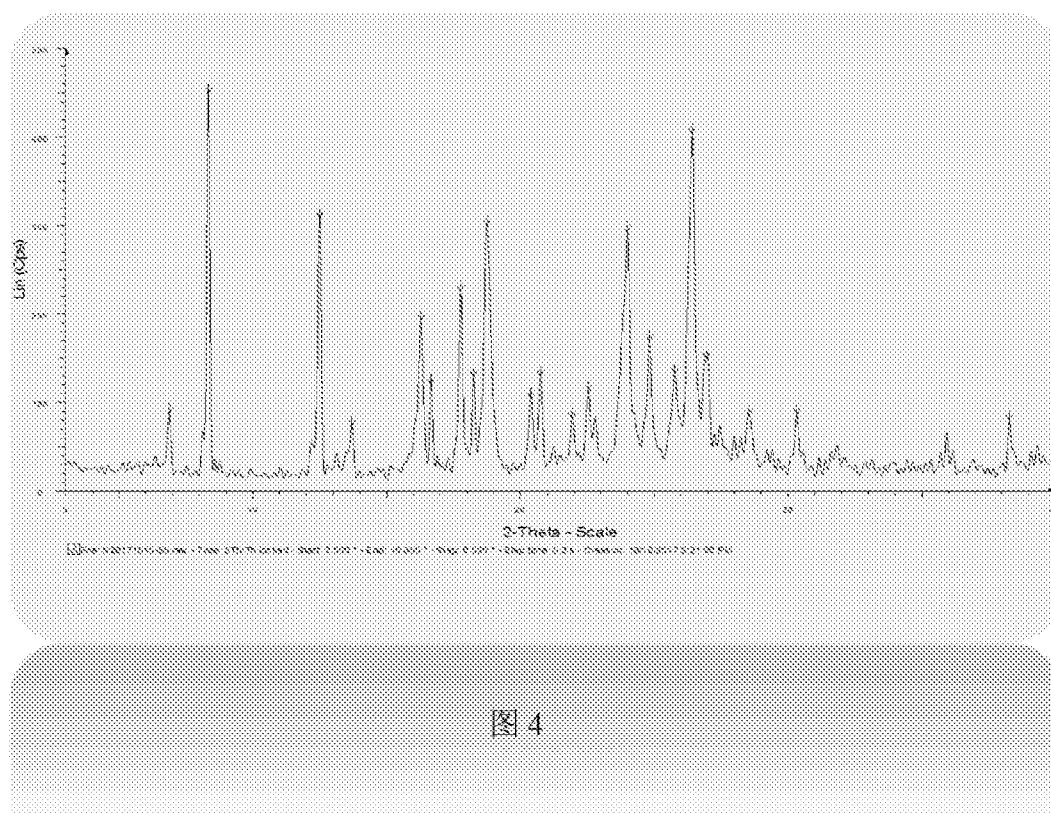


图 4

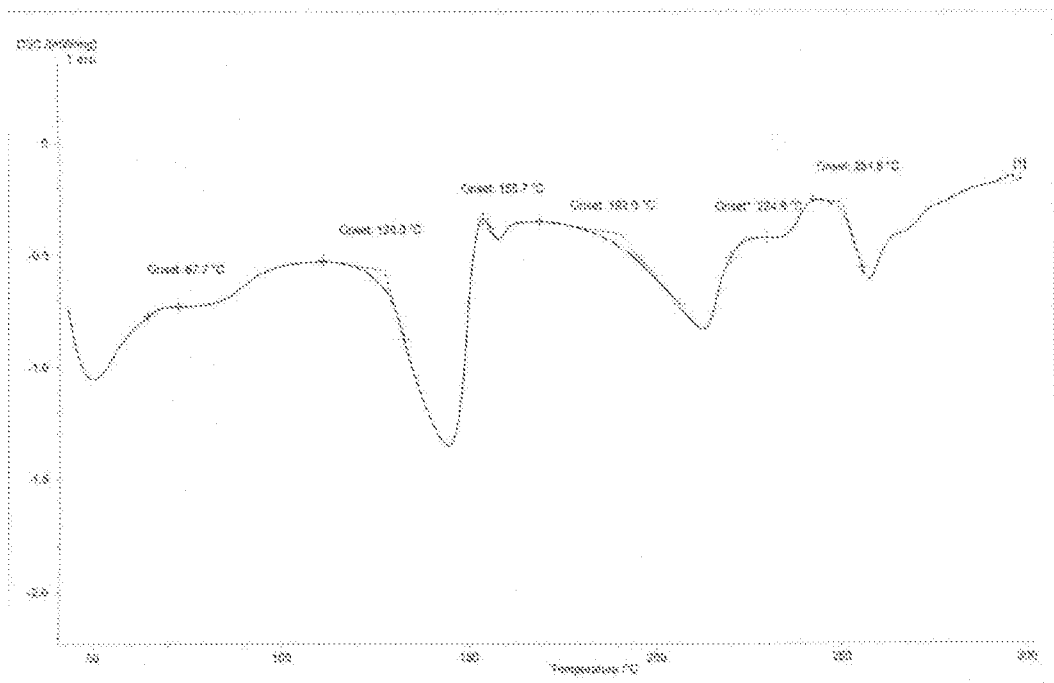


图 5

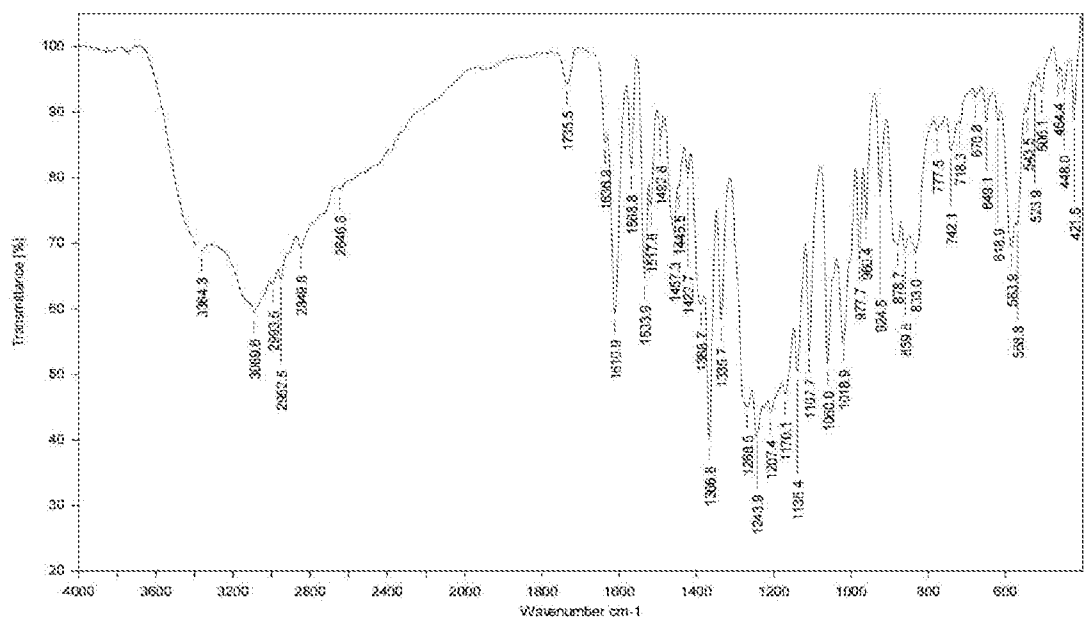


图 6

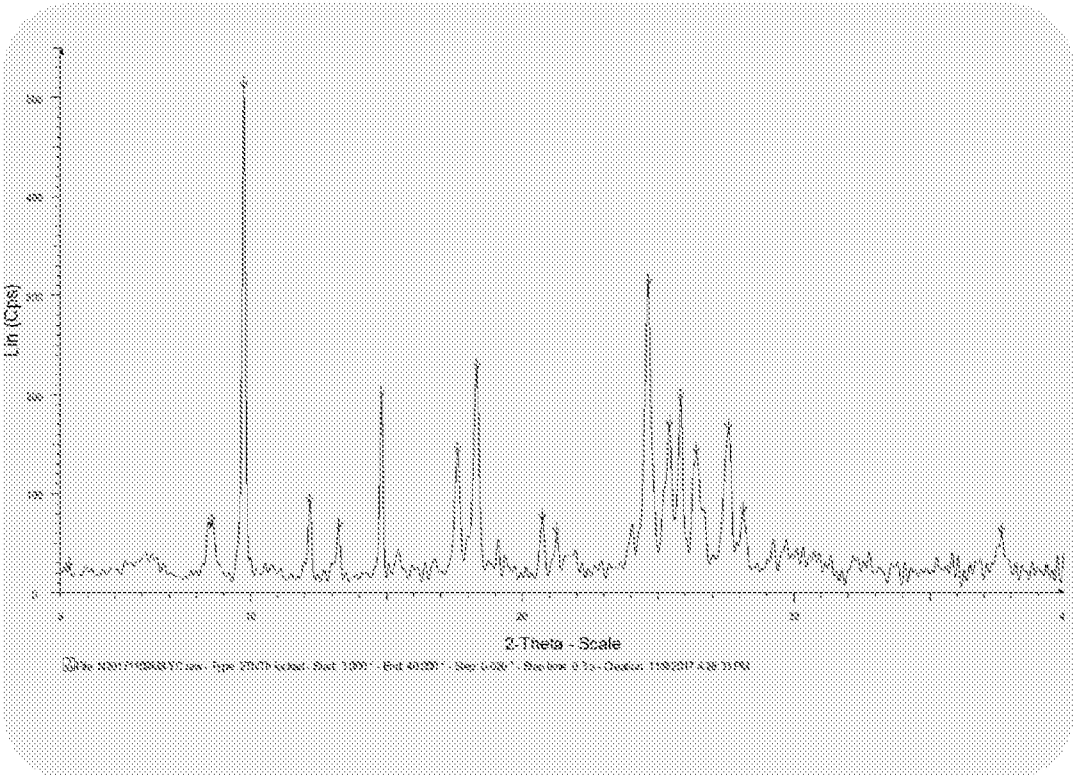


图 7

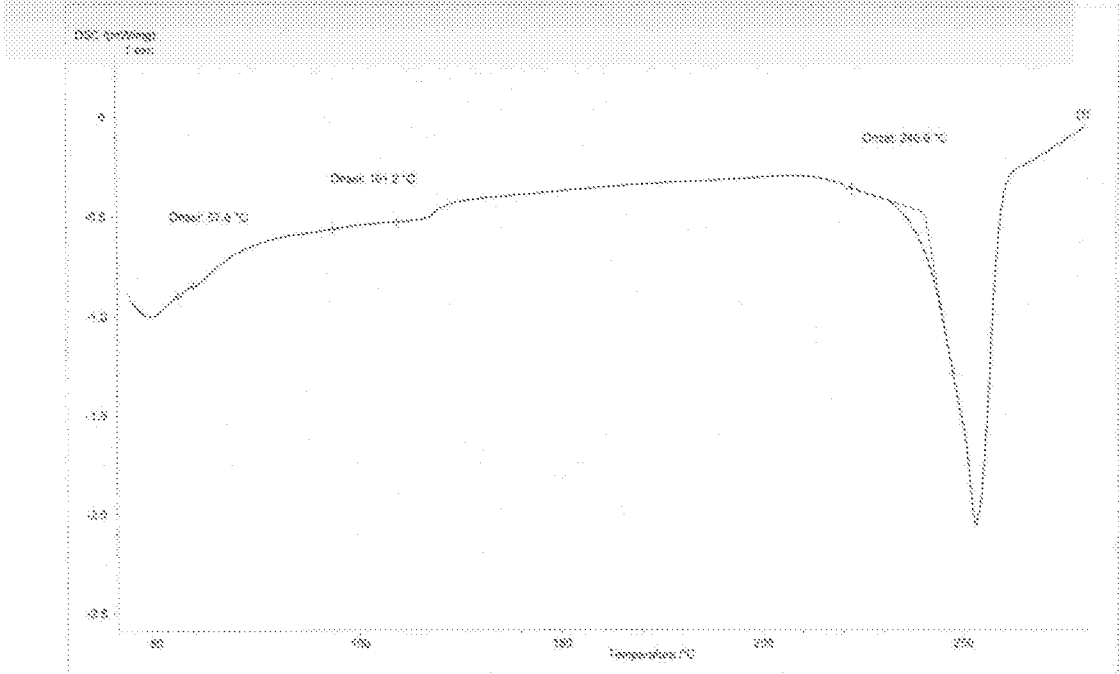


图 8

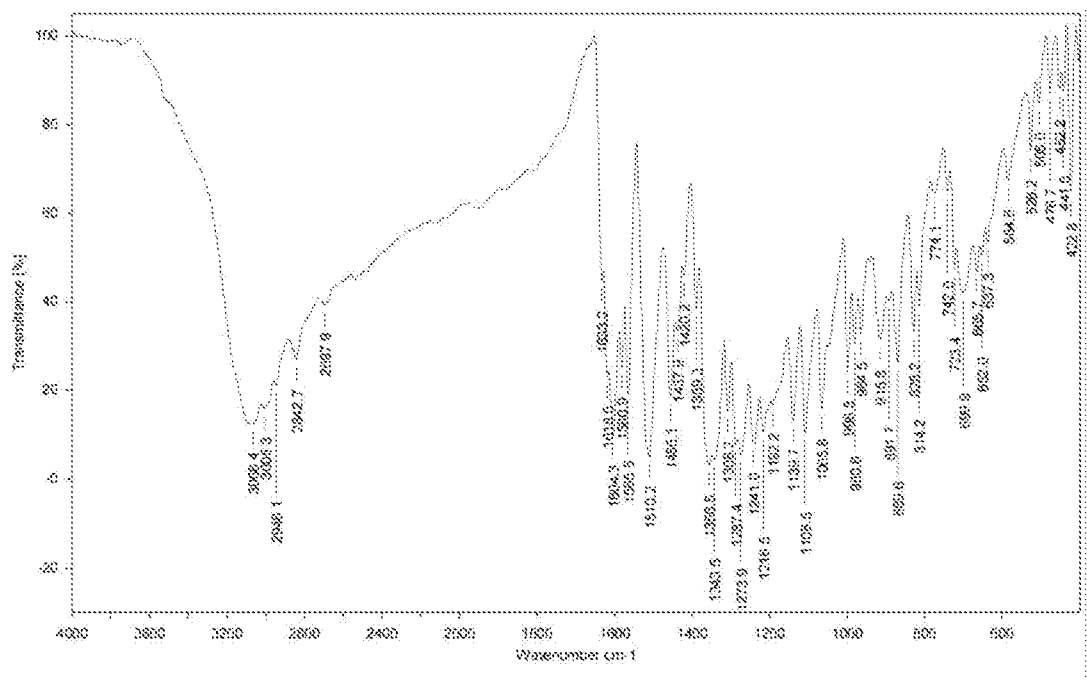


图 9

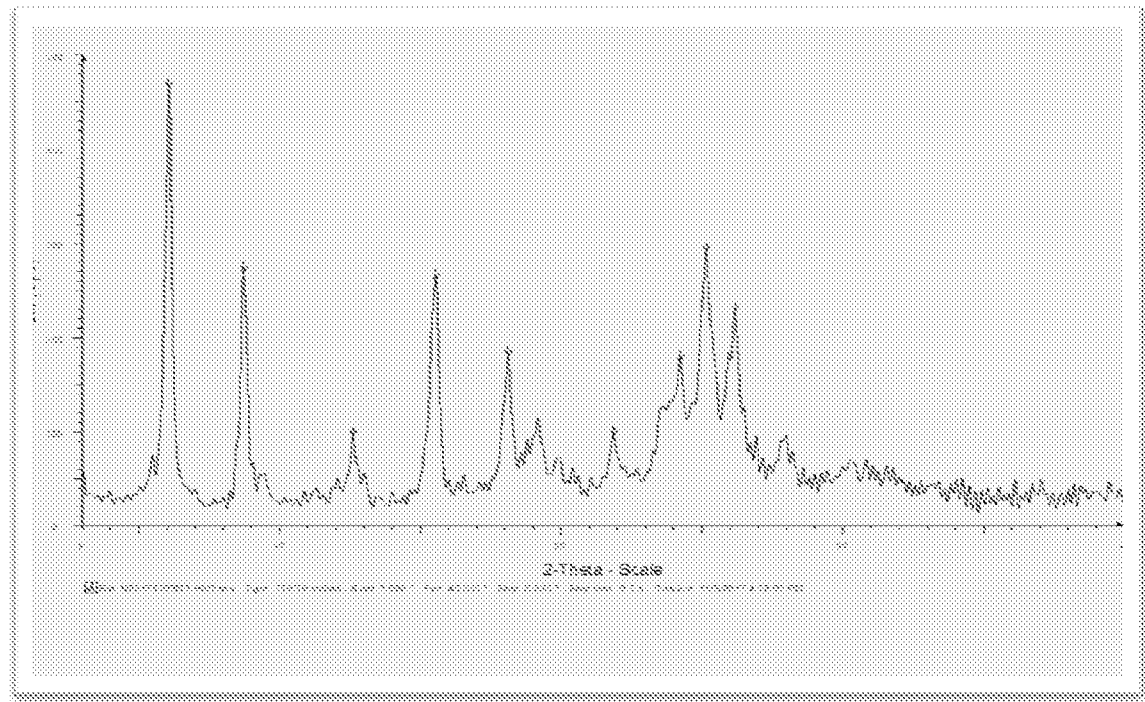


图 10

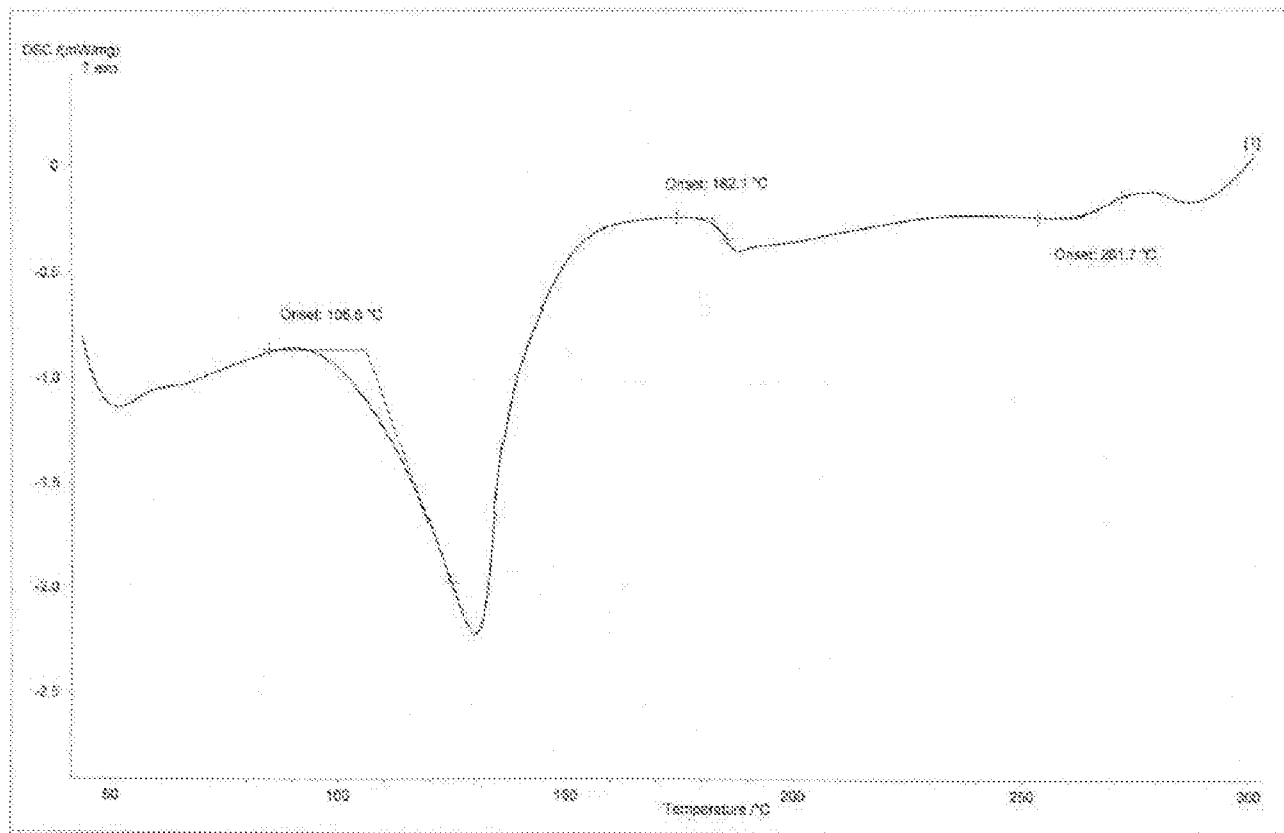


图 11

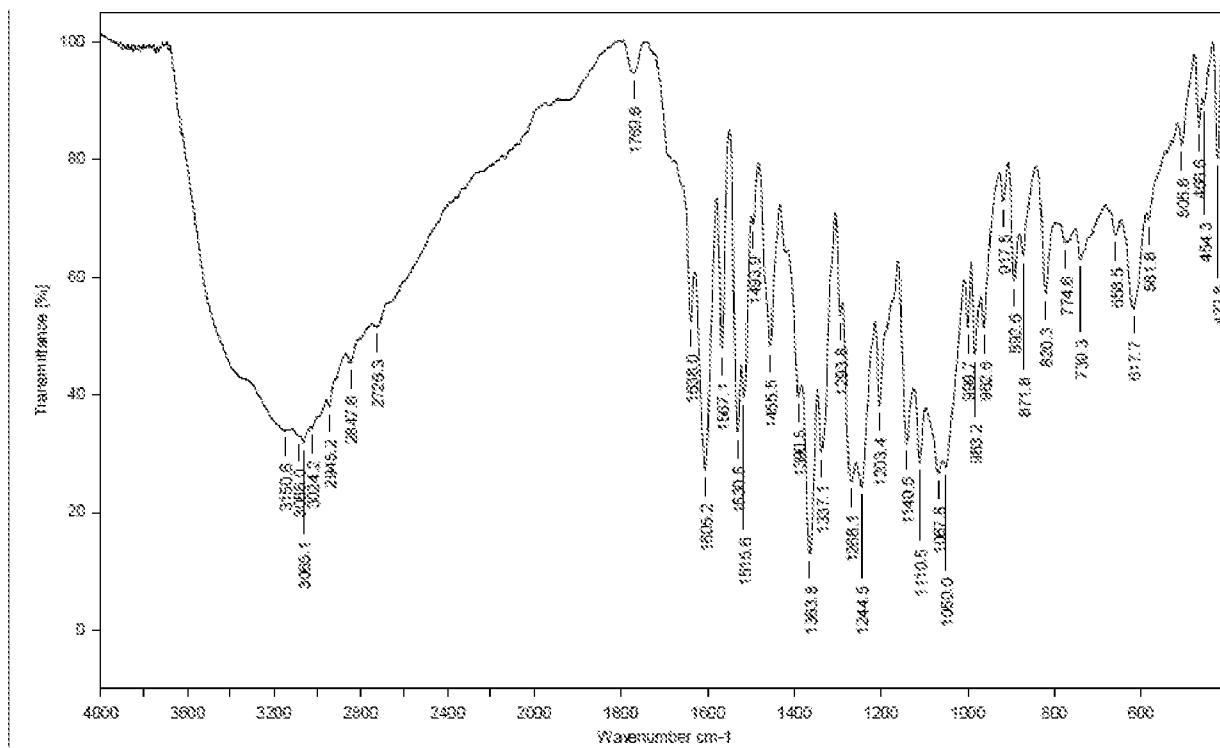


图 12

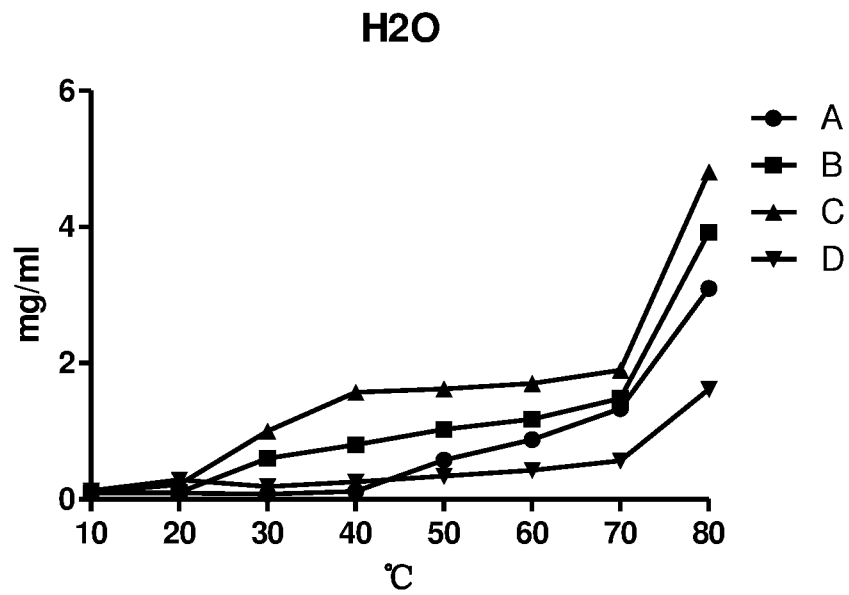


图 13

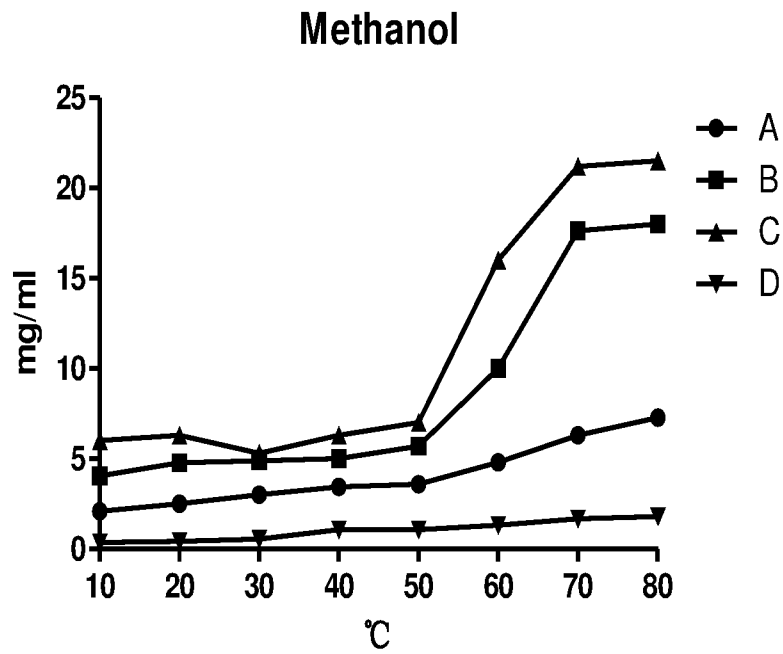


图 14

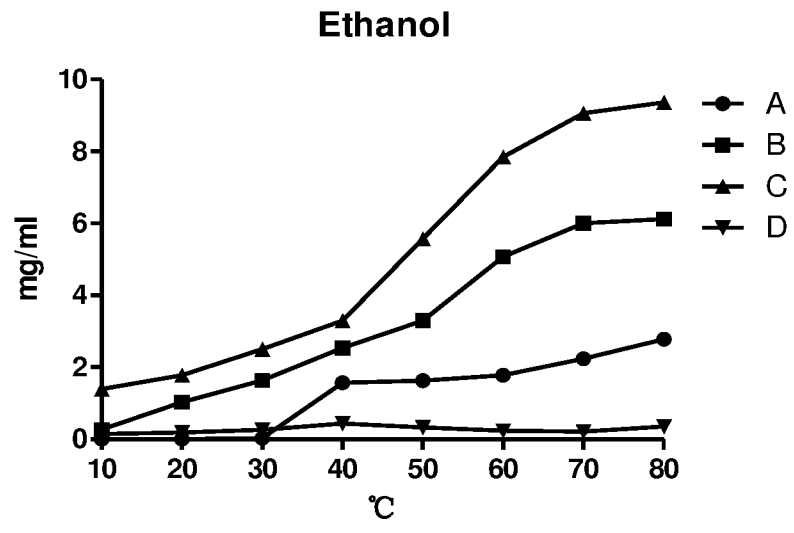


图 15

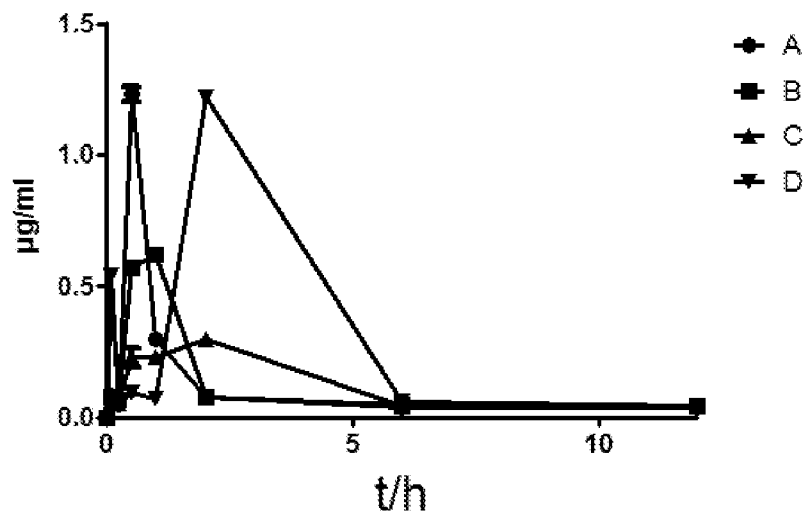


图 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/095341

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 455/03(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)

C07D455/-

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)

CNABS, CNTXT, WPI, VEN, CAPLUS, CASREACT, CNKI: 中国药科大学, 张玉彬, 张元强, 张淼, 李青霞, 盐酸去亚甲基小檗碱, 晶型, 晶体, 结晶, 间苯三酚, 硫酸, 盐酸小檗碱, Demethyleneberberine Hydrochloride, Demethylene berberine Chloride, crystal, recrystal+, phloroglucinol, sulfuric acid, berberine hydrochloride, 16705-03-6

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103816152 A (DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES ET AL.) 28 May 2014 (2014-05-28) description, paragraphs 0017-0019 and 0054-0057	1-8
X	LI, Y.H. et al. "Design, Synthesis, and Cholesterol-Lowering Efficacy for Prodrugs of Berberrubine" <i>Bioorg. Med. Chem.</i> , Vol. vol. 18, 30 July 2010 (2010-07-30), pages 6422-6428, page 6424, scheme 1 and page 6426, 5.2	1-4, 8
X	RIBAUDO, G. et al. "Preliminary Studies of Berberine and Its Semi-synthetic Derivatives as a Promising Class of Multi-target Anti-parkinson Agents" <i>Natural Product Research</i> , Vol. 32, No. (12), 10 July 2017 (2017-07-10), pages 1395-1401, supplementary material	1-4, 8
X	WO 2009007457 A2 (EXONHIT THERAPEUTICS SA ET AL.) 15 January 2009 (2009-01-15) description, pages 45-46	1-4, 8
X	CN 102040604 A (KUNMING ZHENHUA PHARMACEUTICAL FACTORY CO., LTD.) 04 May 2011 (2011-05-04) description, paragraphs 0027-0029	1-4, 8



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

23 October 2018

Date of mailing of the international search report

07 November 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
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/CN2018/095341

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1827618 A (ZHOU, GUIHUA ET AL.) 06 September 2006 (2006-09-06) description, embodiment 2	1-4, 8
X	霍立等 (HUO, Li et al.). "罗通定的合成 (Synthesis of Rotundine)" <i>中国医药工业杂志 (Chinese Journal of Pharmaceuticals)</i> , Vol. 43, No. (5), 31 December 2012 (2012-12-31), pages 323-325, particularly page 324	1-4, 8
X	CN 101153039 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES ET AL.) 02 April 2008 (2008-04-02) description, pages 26	1-4, 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/095341

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103816152	A	28 May 2014	CN	103816152	B	10 August 2016
WO	2009007457	A2	15 January 2009	US	2010120810	A1	13 May 2010
				EP	2185521	A2	19 May 2010
				WO	2009007457	A3	26 March 2009
				BR	PI0814687	A2	20 January 2015
				EP	2014651	A1	14 January 2009
				CA	2692485	A1	15 January 2009
				AU	2008274201	A1	15 January 2009
CN	102040604	A	04 May 2011	CN	102040604	B	12 December 2012
CN	1827618	A	06 September 2006	None			
CN	101153039	A	02 April 2008	EP	2070926	B1	07 September 2011
				WO	2008040192	A1	10 April 2008
				CN	101153039	B	01 December 2010
				EP	2070926	A4	14 April 2010
				JP	2010504919	A	18 February 2010
				EP	2070926	A1	17 June 2009
				AT	523509	T	15 September 2011
				US	2010113494	A1	06 May 2010

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/095341

A. 主题的分类 C07D 455/03(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) C07D455/- 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)) CNABS, CNTXT, WPI, VEN, CAPLUS, CASREACT, CNKI: 中国药科大学, 张玉彬, 张元强, 张淼, 李青霞, 盐酸去亚甲基小檗碱, 晶型, 晶体, 结晶, 间苯三酚, 硫酸, 盐酸小檗碱, Demethyleneberberine Hydrochloride, Demethylene berberine Chloride, crystal, recrystal+, phloroglucinol, sulfuric acid, berberine hydrochloride, 16705-03-6		
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 103816152 A (中国科学院大连化学物理研究所等) 2014年 5月 28日 (2014 - 05 - 28) 说明书第0017-0019、0054-0057段	1-8
X	LI, Y.H. 等. "Design, synthesis, and cholesterol-lowering efficacy for prod-rugs of berberrubine" Bioorg.Med.Chem., 第18卷, 2010年 7月 30日 (2010 - 07 - 30), 第 6422-6428页, 第6424页Scheme 1、第6426页5.2	1-4、8
X	RIBAUDO, G. 等. "Preliminary studies of berberine and its semi-synthetic de-derivatives as a promising class of multi-target anti-parkinson agents" NATURAL PRODUCT RESEACH, 第32卷, 第12期, 2017年 7月 10日 (2017 - 07 - 10), 第1395-1401页, SUPPLEMENTARY MATERIAL	1-4、8
X	WO 2009007457 A2 (EXONHIT THERAPEUTICS SA等) 2009年 1月 15日 (2009 - 01 - 15) 说明书第45-46页	1-4、8
X	CN 102040604 A (昆明振华制药厂有限公司) 2011年 5月 4日 (2011 - 05 - 04) 说明书第0027-0029段	1-4、8
☒ 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		国际检索报告邮寄日期
2018年 10月 23日		2018年 11月 7日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局 (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		李虎强 电话号码 86-(10)-53962168

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 1827618 A (周桂华等) 2006年 9月 6日 (2006 - 09 - 06) 说明书实施例2	1-4、8
X	霍立等. "罗通定的合成" 中国医药工业杂志, 第43卷, 第5期, 2012年 12月 31日 (2012 - 12 - 31), 第323-325页, 尤其第324页	1-4、8
X	CN 101153039 A (中国科学院上海药物研究所等) 2008年 4月 2日 (2008 - 04 - 02) 说明书第26页	1-4、8

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/095341

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	103816152	A	2014年 5月 28日	CN	103816152	B	2016年 8月 10日
WO	2009007457	A2	2009年 1月 15日	US	2010120810	A1	2010年 5月 13日
				EP	2185521	A2	2010年 5月 19日
				WO	2009007457	A3	2009年 3月 26日
				BR	PI0814687	A2	2015年 1月 20日
				EP	2014651	A1	2009年 1月 14日
				CA	2692485	A1	2009年 1月 15日
				AU	2008274201	A1	2009年 1月 15日
CN	102040604	A	2011年 5月 4日	CN	102040604	B	2012年 12月 12日
CN	1827618	A	2006年 9月 6日	无			
CN	101153039	A	2008年 4月 2日	EP	2070926	B1	2011年 9月 7日
				WO	2008040192	A1	2008年 4月 10日
				CN	101153039	B	2010年 12月 1日
				EP	2070926	A4	2010年 4月 14日
				JP	2010504919	A	2010年 2月 18日
				EP	2070926	A1	2009年 6月 17日
				AT	523509	T	2011年 9月 15日
				US	2010113494	A1	2010年 5月 6日