

(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  
2025年5月8日 (08.05.2025)



(10) 国际公布号  
**WO 2025/092781 A1**

(51) 国际专利分类号:  
C07C 49/255 (2006.01) C07C 229/22 (2006.01)  
C07C 45/81 (2006.01) C07C 227/42 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/128358

(22) 国际申请日: 2024年10月30日 (30.10.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202311456102.X 2023年11月2日 (02.11.2023) CN

(71) 申请人: 共晶健康产业(浙江)有限公司 (COCRYSTAL HEALTH INDUSTRY (ZHEJIANG) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省嘉

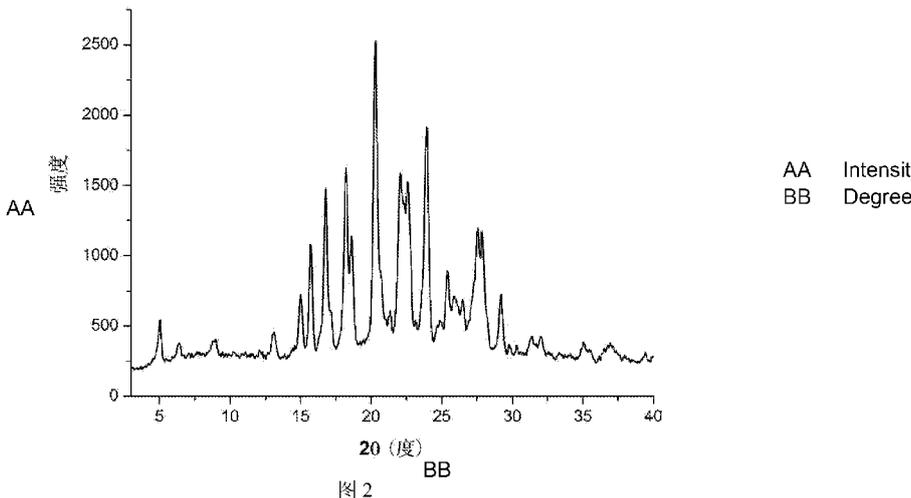
兴市嘉善县罗星街道归谷六路188号1号楼314109 (CN)。

(72) 发明人: 梅雪峰 (MEI, Xuefeng); 中国浙江省嘉兴市嘉善县罗星街道归谷六路188号1号楼314109 (CN)。王浩 (WANG, Hao); 中国浙江省嘉兴市嘉善县罗星街道归谷六路188号1号楼314109 (CN)。张奇 (ZHANG, Qi); 中国浙江省嘉兴市嘉善县罗星街道归谷六路188号1号楼314109 (CN)。戴文娟 (DAI, Wenjuan); 中国浙江省嘉兴市嘉善县罗星街道归谷六路188号1号楼314109 (CN)。陆鹏烨 (LU, Liye); 中国浙江省嘉兴市嘉善县罗星街道归谷六路188号1号楼314109 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司 (KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海

(54) Title: COCRYSTAL OF CURCUMIN AND L-CARNITINE, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种姜黄素左旋肉碱共晶及其制备方法和用途



(57) Abstract: The present invention relates to a cocrystal of curcumin and L-carnitine, and a preparation method therefor and the use thereof. In the cocrystal of curcumin and L-carnitine of the present invention, the stoichiometric ratio of curcumin to L-carnitine is 1:1, and the cocrystal belongs to a monoclinic system. Compared with curcumin, by means of adding L-carnitine as a ligand to form a cocrystal with curcumin, the present invention changes the intermolecular interaction and spatial arrangement modes of curcumin molecules at the molecular level, which improves the solubility and dissolution performance of curcumin, thereby improving the bioavailability thereof. Furthermore, the method for preparing the cocrystal of curcumin and L-carnitine is simple and easily controllable, and has good reproducibility.

淀区紫竹院路116号嘉豪国际中心B座11层100097 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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: 本发明涉及一种姜黄素左旋肉碱共晶及其制备方法和用途。本发明所述姜黄素左旋肉碱共晶中姜黄素与左旋肉碱的化学计量比为1:1, 属于单斜晶系。相比姜黄素, 本发明通过加入左旋肉碱作为配体与姜黄素形成共晶, 从分子水平改变姜黄素分子的分子间相互作用和空间排列方式, 增加姜黄素的溶解溶出性能, 进而改善其生物利用度。并且该姜黄素左旋肉碱共晶的制备方法简单, 容易控制, 重现性好。

## 一种姜黄素左旋肉碱共晶及其制备方法和用途

### 技术领域

本发明涉及药物共晶技术领域，具体而言，涉及一种姜黄素左旋肉碱共晶及其制备方法，以及包含所述姜黄素左旋肉碱共晶的产品和它们的用途。

### 背景技术

姜黄素 (curcumin) 是从姜科植物姜黄中提取的一种天然多酚类化合物。近些年来，大量研究表明其具有抗炎、抗氧化、调脂、抗病毒、抗感染、抗肿瘤、抗凝、抗肝纤维化、抗动脉粥样硬化等广泛的药理活性。姜黄素是一种天然色素，色泽鲜艳，着色力强，抗氧化性好，安全无毒害，具有丰富的营养价值，被广泛应用于食品、保健品、化妆品、医药、烟草和动禽类饲料等多个领域。姜黄素是联合国粮农组织食品法典委员会批准的食品添加剂 (FAO/WHO-1995)，是我国《食品添加剂使用卫生标准》中最早颁布的，允许在食品中使用的天然色素。

然而姜黄素属脂溶性色素，在实际应用中发现，姜黄素存在一定缺陷，如溶解度差，吸收率低、代谢快、半衰期短等，这些问题导致了其生物利用度较低，限制了其在食品和药品领域中的应用。目前用于改善姜黄素的溶解度和生物利用度的方法主要是通过制备新的药物剂型，如微乳、微球、固体分散体、脂质体、磷脂复合物、胶束纳米粒、环糊精包合物及滴丸。但是，微球、纳米粒、固体分散体、脂质体等需要大量的载体辅料；微乳制剂含有大量表面活性剂具有潜在的毒性；制备磷脂复合物时需要在一定温度下药物与磷脂进行复合反应并除去溶剂，这样可能引起姜黄素的降解。因此，寻求一种使用便利、含量较高、化学稳定、且制备工艺简单、成本低廉的姜黄素产品是人们不断追求的目标。

### 发明内容

为了提高姜黄素产品的吸收和生物利用度，本发明通过加入可食用的左旋肉碱作为配体，与姜黄素形成稳定的共晶，从而从分子水平改变姜黄素分子的分子间相互作用和空间排列方式，增加姜黄素的溶解溶出性能，进而改善其生物利用度。

鉴于此，本发明的目的之一在于提供一种姜黄素左旋肉碱共晶。

本发明的目的之二在于提供所述姜黄素左旋肉碱共晶的制备方法。

本发明的目的之三在于提供一种产品，其包含上述的姜黄素左旋肉碱共晶，所述产品为选自保健品、食品、化妆品、药品、药用辅料和饲料。

本发明的目的之四在于提供一种上述的姜黄素左旋肉碱共晶在制备产品中的用途，所

述产品为选自保健品、食品、化妆品、药品、药用辅料和饲料。

为了实现上述目的，本申请采用如下技术方案：

本发明一方面，提供了一种姜黄素左旋肉碱共晶，所述共晶中姜黄素与左旋肉碱的化学计量比为 1:1。

所述的姜黄素左旋肉碱共晶属于单斜晶系，晶胞参数为  $a = 17.1370(11) \text{ \AA}$ ,  $b = 5.6406(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 27.393(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 101.063(2)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ 。

在一些实施方式中，所述的姜黄素左旋肉碱共晶的 X-射线粉末衍射图谱在  $2\theta$  角度为  $5.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $23.9^\circ \pm 0.2^\circ$  处具有特征峰；特别地，还在  $2\theta$  角度为  $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.6^\circ \pm 0.2^\circ$  处具有特征峰；更特别地，还在  $2\theta$  角度为  $9.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $27.9^\circ \pm 0.2^\circ$  处具有特征峰；优选地，所述姜黄素与左旋肉碱共晶具有基本上如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

在一些实施方式中，所述姜黄素左旋肉碱共晶的差示扫描量热分析图谱在  $161 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  处有特征吸热峰；优选地，所述姜黄素左旋肉碱共晶具有基本如图 3 所示的差示扫描量热分析图谱。

在一些实施方式中，所述姜黄素左旋肉碱共晶的红外图谱在  $3032 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2980 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2556 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  处具有特征峰；特别地，还在  $3069 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2831 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1563 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1515 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1286 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1240 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1120 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  处具有特征峰；优选地，具有基本如图 4 所示的红外图谱。

第二方面，本发明提供了所述姜黄素左旋肉碱共晶的制备方法，所述方法选自以下方法之一：

方法一：将化学计量比为 1:1-1:2 的姜黄素与左旋肉碱在溶剂中重结晶，沉淀经分离干燥后得到姜黄素左旋肉碱共晶；

方法二：将化学计量比为 1:1 的姜黄素与左旋肉碱在溶剂中球磨，得到的晶体经干燥后得到姜黄素左旋肉碱共晶。

上述方法一和方法二中，所述溶剂选自对原料有一定溶解度且不对原料造成变质的溶剂。优选地，所述溶剂各自独立地为选自水、醇类、酮类、酯类、烷烃、芳香烃和卤代烷烃中的一种或多种；更优选地，所述溶剂各自独立地为选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲乙酮、甲基叔丁基醚、正己烷、正庚烷中的一种或多种。

根据上述方法一：

在一些实施方式中，姜黄素与左旋肉碱的质量和与溶剂体积的用量比为： $1 \text{ g} : (3-20) \text{ mL}$ ，

优选用量比为 1g : (4-15)mL。

在一些实施方式中，所述重结晶的温度为 10-70℃，优选为 20-40℃，例如 20℃、25℃、30℃、35℃、40℃；重结晶的时间为 1-36h，优选为 10-24h，例如 6h、10h、12h、16h、18h、20h、24h。

在一些实施方式中，分离结晶的方式可以采用对共晶无不利影响的任何分离方式，例如可以使用过滤、离心等方式分离结晶和溶剂。

根据上述方法二：

在一些实施方式中，姜黄素与左旋肉碱的质量和与溶剂体积的用量比为 1g : (0.1-5)mL，优选用量比为 1g : (0.5-2)mL。

在一些实施方式中，球磨的时间为 10min-180min，优选为 30min-60min，例如 30min、40min、50min、60min。

上述方法一和方法二中，结晶干燥的方法可以采用对共晶无不利影响的任何干燥方法，例如可以采用真空干燥、沸腾干燥或鼓风干燥，优选为真空干燥，干燥时间可以为 3-36h，优选为 6-18h，例如 6h、8h、12h、16h、18h、22h、24h、28h、32h、36h。

本发明涉及的制备方法操作简单，结晶过程容易控制，结晶度高，且重现性好，可稳定获得姜黄素左旋肉碱共晶。

第三方面，本发明提供了一种姜黄素产品，其包含所述姜黄素左旋肉碱共晶，所述产品选自保健品、食品、化妆品、药品、药用辅料和饲料。

第四方面，本发明提供了所述姜黄素左旋肉碱共晶在制备姜黄素产品中的用途，所述产品选自保健品、食品、化妆品、药品、药用辅料和饲料。

所述产品中还可以包含该产品所需的其他适合原料，例如食品中可以包含食品主料以及食品上可接受的可食用的食品添加剂，例如甜味剂、风味剂、防腐剂、香味剂、着色剂等；化妆品中可以包含化妆品上可接受的化妆品主料和添加剂，例如溶剂、香味剂、防腐剂、香精、着色剂等；药品中可以包含药用活性成分以及药学上可接受的辅料，例如载体、稀释剂、佐剂、着色剂等；饲料中可以包含饲料主料，例如豆粕、干草等，以及饲料中可以接受的饲料辅料，例如甜味剂、风味剂、防腐剂、香味剂、着色剂等，但是本发明不限于此。

上述产品是通过添加本发明的姜黄素左旋肉碱共晶而制备的。除了添加本发明的姜黄素左旋肉碱共晶之外，所述产品的制备方法可以按照其常规方法制备。

在上文中已经详细地描述了本发明，但是上述实施方式本质上仅是例示性，且并不欲限制本发明。此外，本文并不受前述现有技术或发明内容或以下实施例中所描述的任何理

论的限制。

除非另有明确说明，在整个申请文件中的数值范围包括其中的任何子范围和以其中给定值的最小子单位递增的任何数值。除非另有明确说明，在整个申请文件中的数值表示对包括与给定值的微小偏差以及具有大约所提及的值以及具有所提及的精确值的实施方案的范围的近似度量或限制。除了在详细描述最后提供的工作实施例之外，本申请文件（包括所附权利要求）中的参数（例如，数量或条件）的所有数值在所有情况下都应被理解为被术语“约”修饰，不管“约”是否实际出现在该数值之前。“约”表示所述的数值允许稍微不精确（在该值上有一些接近精确；大约或合理地接近该值；近似）。如果“约”提供的的不精确性在本领域中没有一个普通含义来理解，则本文所用的“约”至少表示可以通过测量和使用这些参数的普通方法产生的变化。例如，“约”可以包括小于或等于 10%，小于或等于 5%，小于或等于 4%，小于或等于 3%，小于或等于 2%，小于或等于 1%或者小于或等于 0.5%的变化，并且在某些方面，小于或等于 0.1%的变化。

除非另有明确说明，在整个申请文件中的用语“包含”、“包括”、“具有”、“含有”或其他任何类似用语均属于开放性用语，其表示一晶或制品除了包括本文所列出的这些要素以外，还可包括未明确列出但却是晶或制品通常固有的其他要素。此外，在本文中，用语“包含”、“包括”、“具有”、“含有”的解读应视为已具体公开并同时涵盖“由...所组成”及“基本上由...所组成”等封闭式或半封闭式连接词。“基本上由...所组成”表示本文所列出的这些要素占该晶或制品的 95%以上，97%以上，或者在某些方面，99%以上。

### 有益效果

(1) 本发明提供一种稳定的姜黄素左旋肉碱共晶，相比于姜黄素晶体本身，该共晶增加了姜黄素的溶解溶出性能，使得其吸收和生物利用度具有显著的提升，可以进一步拓宽姜黄素的应用范围，提高姜黄素的使用效果，降低姜黄素的用量和使用成本，因此，具有很强的现实应用价值。

(2) 本发明姜黄素左旋肉碱共晶制备方法简单，重现性好，具有成本低、环境友好和容易控制的优势。

### 附图说明

图 1 是本发明实施例 1 制备的姜黄素左旋肉碱共晶的单晶结构图；

图 2 是本发明实施例 1 制备的姜黄素左旋肉碱共晶的 X-射线粉末衍射（XRPD）图；

图 3 是本发明实施例 1 制备的姜黄素左旋肉碱共晶的差示扫描量热分析（DSC）图；

图 4 是本发明实施例 1 制备的姜黄素左旋肉碱共晶的红外光谱（IR）图；

图 5 是本发明实施例 1 中市售的姜黄素晶体的红外光谱（IR）图；

图 6 是测试实施例中市售姜黄素晶体与实施例 3 制备的姜黄素左旋肉碱共晶在 pH 2.0 缓冲溶液中的溶出曲线比较图；

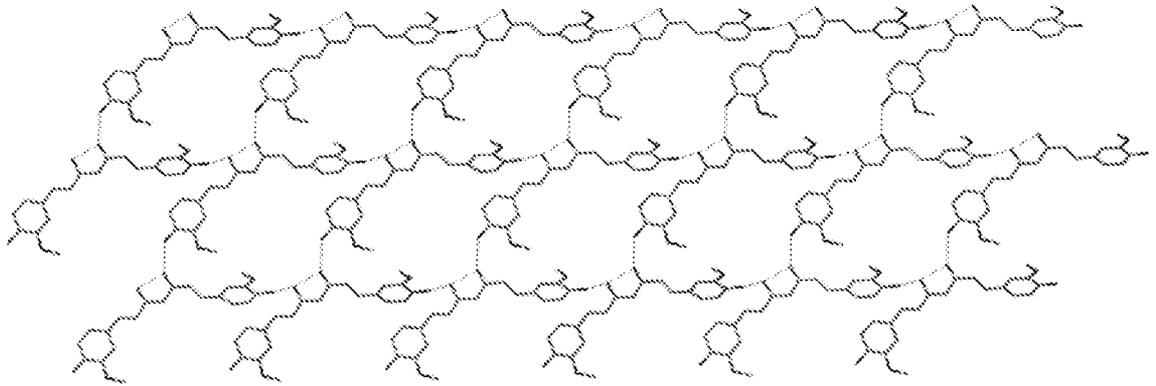
图 7 是测试实施例中市售姜黄素晶体与实施例 3 制备的姜黄素左旋肉碱共晶在 pH 4.5 缓冲溶液中的溶出曲线比较图；

图 8 是测试实施例 2 中市售姜黄素晶体与实施例 3 制备的姜黄素左旋肉碱共晶的药时曲线比较图。

### 具体实施方式

为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合附图及实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。

本发明以左旋肉碱为配体，与姜黄素形成稳定的共晶。从以下单晶结构可以看出，姜黄素晶体和姜黄素左旋肉碱共晶中的姜黄素分子之间的相互作用和排列方式完全不同。在姜黄素晶体中，姜黄素分子之间通过酚羟基与羰基之间的氢键作用形成一个二维网状结构；在姜黄素左旋肉碱共晶中，姜黄素分子之间以左旋肉碱分子为介质，通过酚羟基与羧酸根基团以及羟基与羧酸根基团之间的氢键作用形成一维链状结构。



姜黄素晶体结构



姜黄素左旋肉碱共晶晶体结构

本发明中 X-射线粉末衍射图谱是采用 Bruker D8 Advanced 型号的 X 射线共晶衍射仪得到, 该仪器采用 Cu-K $\alpha$  照射 ( $\lambda=1.54056\text{\AA}$ ), 扫描范围在  $2\theta$  区间自  $3^\circ$  至  $40^\circ$ , 扫描速度为  $5^\circ/\text{分钟}$ 。

X-射线单晶数据由 Bruker D8 Venture 型号 X-射线单晶衍射仪收集, 仪器配置 Mo -K $\alpha$  X-射线靶 ( $\lambda=0.71073\text{\AA}$ ), 测试温度为 170 K, 电压为 50 kV, 电流为 30 mA。

差示扫描量热法采用 TA DSC Q2000 设备, 加热速度为 10 K/min。

傅里叶变换红外光谱仪采用 Thermo Scientific Nicolet 6700。

球磨采用净信 JX-2G 行星式球磨机。

液相色谱采用 Agilent 1260 Infinity HPLC。

以下实施例采用的试剂及来源信息如下:

左旋肉碱: 纯度 99%, 购自阿拉丁试剂有限公司;

姜黄素 (晶体): 纯度 98%, 购自阿拉丁试剂有限公司;

乙醇: 纯度 99%, 购自国药集团化学试剂有限公司;

乙酸乙酯: 纯度 99%, 购自国药集团化学试剂有限公司;

甲醇: 纯度 99%, 购自国药集团化学试剂有限公司。

### 实施例 1

将 1.61 克左旋肉碱与 3.69 克姜黄素加入到 60 毫升乙醇溶剂中, 于  $30^\circ\text{C}$  下搅拌混悬 12 小时, 过滤得红色固体, 真空干燥过夜获得姜黄素左旋肉碱共晶。

将此姜黄素左旋肉碱共晶和原料姜黄素晶体及左旋肉碱分别通过 X-射线粉末衍射 (XRPD) 进行表征; 并对姜黄素左旋肉碱共晶进行差示扫描量热分析 (DSC) 和红外 (IR) 光谱分析, 结果分别如表 1-3, 图 2-5 所示。

由表 1-3、图 2 可知, 姜黄素左旋肉碱共晶与姜黄素、左旋肉碱本身具有完全不同的 XRPD 谱图, 姜黄素左旋肉碱共晶在  $2\theta$  角度为  $5.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $23.9^\circ \pm 0.2^\circ$  处具有特征峰。

由图 4-5 可知, 姜黄素左旋肉碱共晶与姜黄素本身具有完全不同的红外谱图。在姜黄素左旋肉碱共晶的红外谱图中, 姜黄素酚羟基的红外特征峰由  $3508\text{ cm}^{-1}$  红移至  $3165\text{ cm}^{-1}$  处, 说明共晶中姜黄素与左旋肉碱之间具有很强的氢键作用。

表 1. 姜黄素左旋肉碱共晶的 XRPD 数据

峰号	衍射角度 ( $2\theta$ , $^\circ$ )	强度 ( $I/I_0$ , %)	峰号	衍射角度 ( $2\theta$ , $^\circ$ )	强度 ( $I/I_0$ , %)
1	5.026	14.4	14	23.934	71.3

2	6.389	5.3	15	24.857	4
3	8.995	5.7	16	25.419	18.5
4	13.126	8.7	17	25.939	10.6
5	15.011	20.2	18	26.463	6.7
6	15.714	35.7	19	27.865	36.8
7	16.776	55.1	20	29.207	19.5
8	18.22	61.1	21	29.787	3.1
9	18.62	37.3	22	30.327	3
10	20.305	100	23	31.394	6.1
11	21.349	5.4	24	32.016	6.9
12	22.07	53.4	25	35.044	6.2
13	22.591	50.8	26	35.564	3.2

表 2. 市售姜黄素的 XRPD 数据

峰号	衍射角度 ( $2\theta$ , °)	强度 ( $I/I_0$ , %)	峰号	衍射角度 ( $2\theta$ , °)	强度 ( $I/I_0$ , %)
1	7.911	25.5	15	21.109	43.8
2	8.833	25.7	16	21.87	3.7
3	12.245	6.1	17	22.251	2.5
4	13.966	7.4	18	22.772	4.9
5	14.47	17.5	19	23.271	17.6
6	15.15	3.5	20	23.675	15.2
7	15.557	2.7	21	24.697	13.6
8	15.892	34	22	25.158	5.8
9	16.355	3.9	23	25.717	9.9
10	17.198	100	24	25.996	2.5
11	17.778	6	25	26.22	4
12	18.138	11.2	26	26.68	13.9
13	18.862	10.1	27	27.004	3.4
14	19.442	8.9			

表 3. 左旋肉碱 XRPD 数据

峰号	衍射角度 ( $2\theta$ , °)	强度 ( $I/I_0$ , %)	峰号	衍射角度 ( $2\theta$ , °)	强度 ( $I/I_0$ , %)
1	8.922	23.4	9	22.553	26.5
2	9.324	5.3	10	23.09	11.1
3	15.945	5.9	11	23.247	5.7
4	17.874	33.5	12	23.663	11.1
5	18.659	16.1	13	23.930	7.9
6	18.852	22.1	14	25.651	8.8
7	20.151	51.7	15	26.052	5.9
8	20.2	100.0	16	26.928	14.2

**实施例 2**

将 1.61 克左旋肉碱与 3.69 克姜黄素加入到 60 毫升乙酸乙酯溶剂中，于 30℃ 下搅拌混悬 12 小时，过滤得红色固体，真空干燥过夜获得姜黄素左旋肉碱共晶。

此共晶通过 X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)和红外(IR)光谱分析法表征。结果与图 2-图 4 基本一致。

**实施例 3**

将 0.161 克左旋肉碱与 0.369 克姜黄素加入到球磨罐中，加入 1 毫升乙醇，于室温下球磨 0.5 小时，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 12 小时，获得姜黄素左旋肉碱共晶。

此共晶通过 X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)和红外(IR)光谱分析表征。结果与图 2-图 4 基本一致。

**实施例 4**

将 0.161 克左旋肉碱与 0.369 克姜黄素加入到球磨罐中，加入 1 毫升甲醇，于室温下球磨 0.5 小时，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 12 小时，获得姜黄素左旋肉碱共晶。

此共晶通过 X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)和红外(IR)光谱分析表征。结果与图 2-图 4 基本一致。

**对比例 1**

将 0.131 克亮氨酸与 0.369 克姜黄素加入到球磨罐中，加入 1 毫升甲醇或乙醇，球磨 0.5 小时，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 12 小时，获得黄色粉末。

此粉末通 X-射线粉末衍射(XRPD)检测发现未形成共晶。

#### 对比例 2

将 0.131 克异亮氨酸与 0.369 克姜黄素加入到球磨罐中，加入 1 毫升甲醇或乙醇，球磨 0.5 小时，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 12 小时，获得黄色粉末。

此粉末通 X-射线粉末衍射(XRPD)检测发现未形成共晶。

#### 对比例 3

将 0.139 克甲硫氨酸与 0.369 克姜黄素加入到球磨罐中，加入 1 毫升甲醇或乙醇，球磨 0.5 小时，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 12 小时，获得黄色粉末。

此粉末通 X-射线粉末衍射(XRPD)检测发现未形成共晶。

#### 对比例 4

将 0.119 克苏氨酸与 0.369 克姜黄素加入到球磨罐中，加入 1 毫升甲醇或乙醇，球磨 0.5 小时，并将固体于真空干燥箱中常温干燥 12 小时，获得黄色粉末。

此粉末通 X-射线粉末衍射(XRPD)检测发现未形成共晶。

#### 测试实施例 1. 溶出度测试

本领域人员能够证明上下文中所述的姜黄素左旋肉碱共晶与姜黄素晶体本身相比，溶出速率有显著的提高；代表性研究采用市售姜黄素晶体和实施例 3 得到的姜黄素左旋肉碱共晶进行。

对市售的姜黄素和实施例 3 得到的姜黄素左旋肉碱共晶进行粉末溶出差异的比较。粉末溶出实验是在 pH2.0 和 pH4.5 的缓冲液中进行的（加 0.5%吐温 80），实验温度为 37℃，转速为 50rpm。将姜黄素市售晶体和实施例 3 得到姜黄素左旋肉碱共晶粉末过 100 目筛，消除粒径大小对溶出的影响。分别称取相当于 10mg 姜黄素的样品置于溶出仪的样品槽中，搅拌，于第 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 和 120 分钟时取样，使用 HPLC 检测浓度。结果如图 6、7 所示。在 pH2.0 的缓冲溶液中，3 分钟时，共晶的溶出达到姜黄素本身的 7 倍左右；在 pH4.5 的缓冲溶液中，3 分钟时，共晶的溶出达到姜黄素本身的 8 倍左右。

如上述结果所示，与常规市售的姜黄素晶体相比，本发明所公开的姜黄素共晶具有更优异的溶解性和溶出速率。

#### 测试实施例 2. 生物利用度测试

本领域技术人员能够证明上下文中所述的姜黄素左旋肉碱共晶与市售姜黄素晶体相比，生物利用度有明显提高；代表性研究采用市售姜黄素晶体和实施例 3 得到姜黄素左旋肉碱共晶进行。

对市售的姜黄素和实施例 3 得到的姜黄素左旋肉碱共晶进行生物利用度差异的比较。

使用雄性 SD 大鼠（体重 200-300 克）在喂养良好的条件下进行试验。共 12 只大鼠，平均分为 2 组，每组 6 只。姜黄素市售晶体和实施例 3 得到的共晶均匀分散在大豆油中，以混悬液的形式灌胃给药。给药剂量为以姜黄素计 200 毫克/公斤。给药后 20 分钟，40 分钟，1 小时，1.5 小时，2.5 小时，4 小时，6 小时，8 小时经眼眶静脉丛采血，1 mL/时间点。采血后 0.5h 内离心分离血浆，离心条件 10000 转/分钟，5 分钟，获得血浆。精密移取 100 微升血浆，加入 50 微升酶缓冲液，37°C 保温 60 min，然后加入 0.45 ml 甲醇（0.2%醋酸），振荡 10min，14000 rpm 离心 3 min，取上清液进行液相检测。结果如表 4 和图 8 所示。

表 4. 姜黄素市售晶体和姜黄素左旋肉碱共晶的药代动力学参数

制剂	T <sub>max</sub> (分钟)	C <sub>max</sub> (纳克/毫升)	AUC <sub>0-8h</sub> (纳克/毫升·小时)
姜黄素市售晶体	90	67.9	109.9
姜黄素左旋肉碱共晶	20	727.8	692.5

如上述结果所示，与常规市售的姜黄素晶体相比，本发明姜黄素左旋肉碱共晶具有更优异的生物利用度，共晶给药的大鼠的姜黄素最大血药浓度达到市售姜黄素晶体的 10.7 倍。

## 权利要求

1. 一种姜黄素左旋肉碱共晶，所述共晶中姜黄素与左旋肉碱的化学计量比为 1:1。

2. 根据权利要求 1 所述的姜黄素左旋肉碱共晶，其特征在于，所述姜黄素左旋肉碱共晶属于单斜晶系，晶胞参数为  $a = 17.1370(11) \text{ \AA}$ ， $b = 5.6406(4) \text{ \AA}$ ， $c = 27.393(2) \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 101.063(2)^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的姜黄素左旋肉碱共晶，其特征在于，所述姜黄素左旋肉碱共晶的 X-射线粉末衍射图谱在  $2\theta$  角度为  $5.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $13.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $23.9^\circ \pm 0.2^\circ$  处具有特征峰；

优选地，所述的姜黄素左旋肉碱共晶的 X-射线粉末衍射图谱还在  $2\theta$  角度为  $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $22.6^\circ \pm 0.2^\circ$  处具有特征峰；

更优选地，所述姜黄素与左旋肉碱共晶具有基本上如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

4. 根据权利要求 1 所述的姜黄素左旋肉碱共晶，其特征在于，所述姜黄素左旋肉碱共晶的差示扫描量热分析谱图在  $161 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  处有特征吸热峰；

优选地，所述姜黄素左旋肉碱共晶具有基本如图 3 所示的差示扫描量热分析图谱。

5. 根据权利要求 1 所述的姜黄素左旋肉碱共晶，其特征在于，所述姜黄素左旋肉碱共晶的红外图谱在  $3032 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ， $2980 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ， $2556 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  处具有特征峰；

特别地，所述姜黄素左旋肉碱共晶的红外图谱还在  $3069 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ， $2831 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ， $1563 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ， $1515 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ， $1286 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ， $1240 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ， $1120 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  处具有特征峰；

优选地，所述姜黄素左旋肉碱共晶具有基本如图 4 所示的红外图谱。

6. 权利要求 1-5 任一项所述姜黄素左旋肉碱共晶的制备方法，所述方法选自以下方法之一：

方法一：将化学计量比为 1:1-1:2 的姜黄素与左旋肉碱在溶剂中重结晶，沉淀经分离干燥后得到姜黄素左旋肉碱共晶；

方法二：将化学计量比为 1:1 的姜黄素与左旋肉碱在溶剂中球磨，得到的晶体经干燥后得到姜黄素左旋肉碱共晶。

7. 根据权利要求 6 所述的姜黄素左旋肉碱共晶的制备方法，其特征在于，上述方法一和方法二中，所述溶剂各自独立地为选自水、醇类、酮类、酯类、烷烃、芳香烃和卤代烷烃中的一种或多种；

优选地，所述溶剂各自独立地为选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲乙酮、甲基叔丁基醚、正己烷、正庚烷中的一种或多种；和/或

所述结晶干燥的方法采用真空干燥、沸腾干燥或鼓风干燥，优选为真空干燥，干燥时间为 3~36h，优选为 6~18h。

8. 根据权利要求 6 所述的姜黄素左旋肉碱共晶的制备方法，其特征在于，

方法一中：

姜黄素与左旋肉碱的质量和与溶剂体积的用量比为：1g : (3-20)mL，优选用量比为 1g : (4-15)mL；和/或

所述重结晶的温度为 10-70℃，优选为 20-40℃；重结晶的时间为 1-36h，优选为 10-24h。

方法二中：

姜黄素与左旋肉碱的质量和与溶剂体积的用量比为 1g : (0.1-5)mL，优选用量比为 1g : (0.5-2)mL。

9. 一种姜黄素产品，其包含权利要求 1-5 任一项所述姜黄素左旋肉碱共晶或权利要求 6-8 任一项所述制备方法制备得到的姜黄素左旋肉碱共晶，所述产品选自保健品、食品、化妆品、药品、药用辅料和饲料。

10. 根据权利要求 1-5 任一项所述姜黄素左旋肉碱共晶，或者权利要求 6-8 任一项所述制备方法制备得到的姜黄素左旋肉碱共晶在制备姜黄素产品中的用途，所述产品选自保健品、食品、化妆品、药品、药用辅料和饲料。

附图

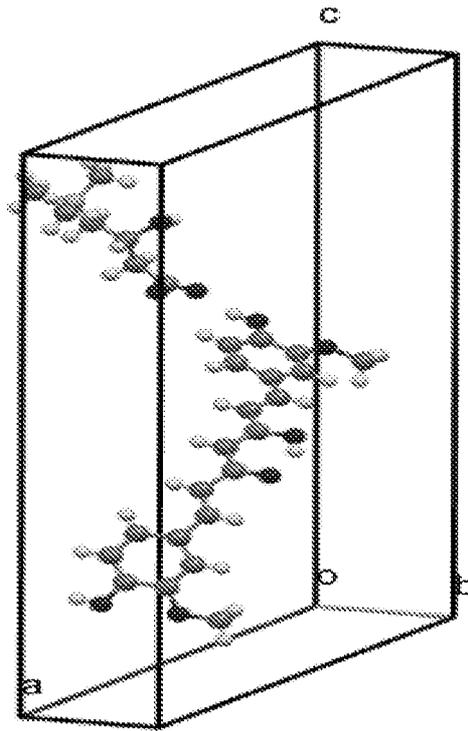


图 1

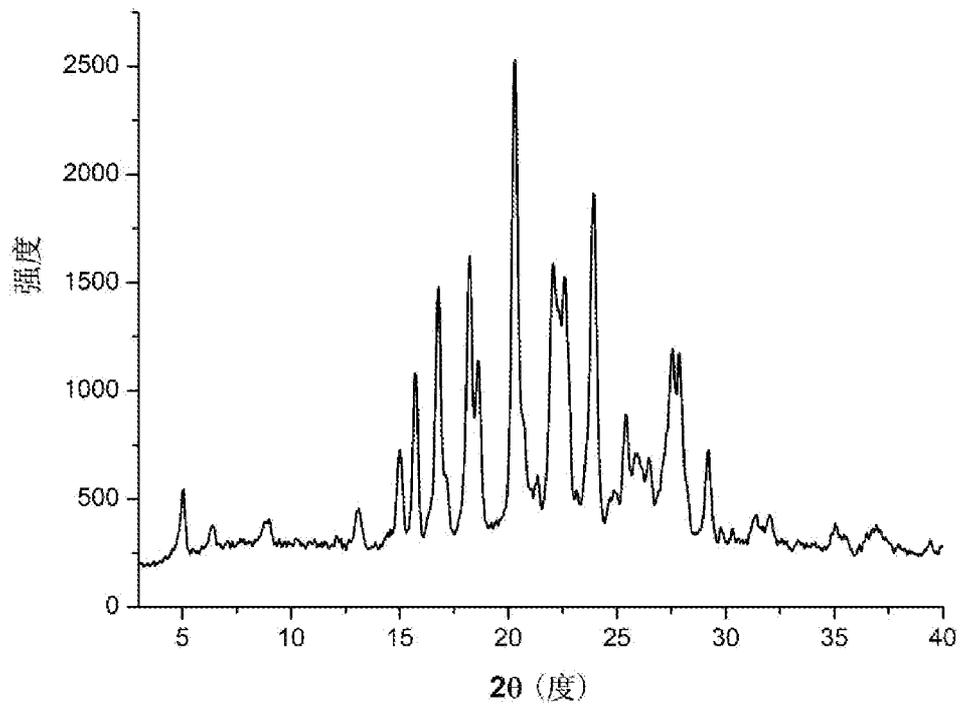


图 2

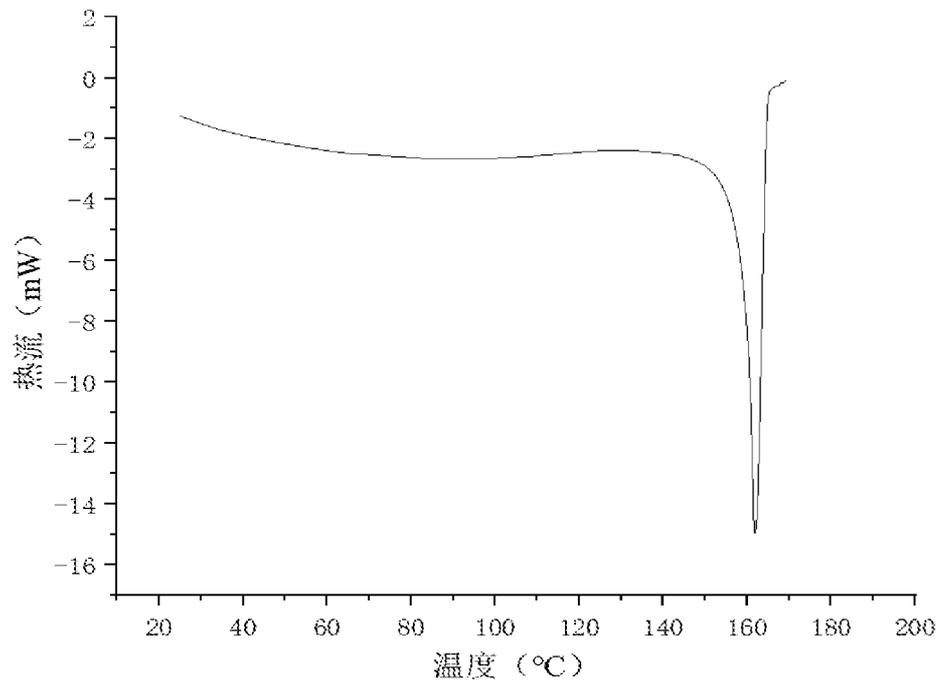


图 3

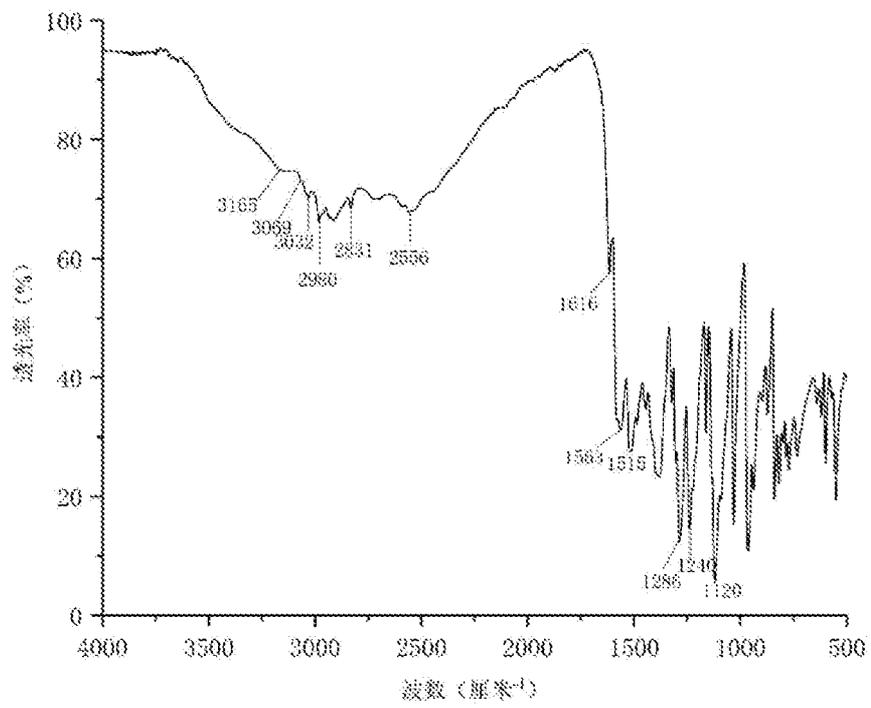


图 4

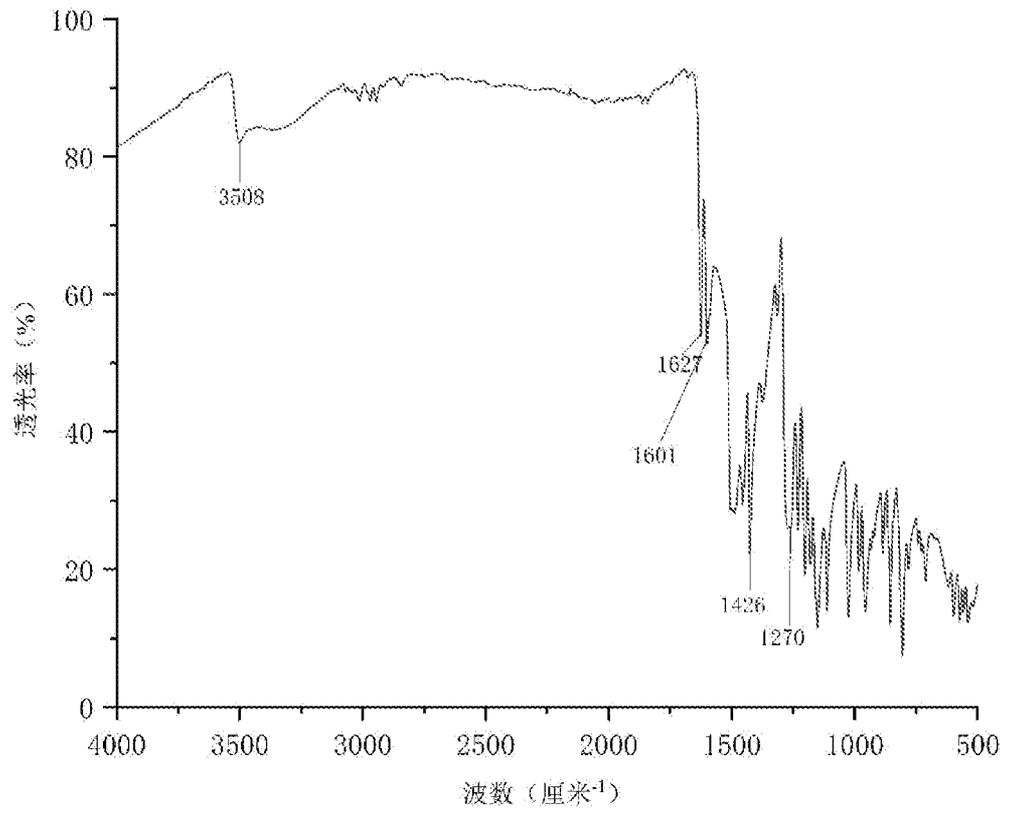


图 5

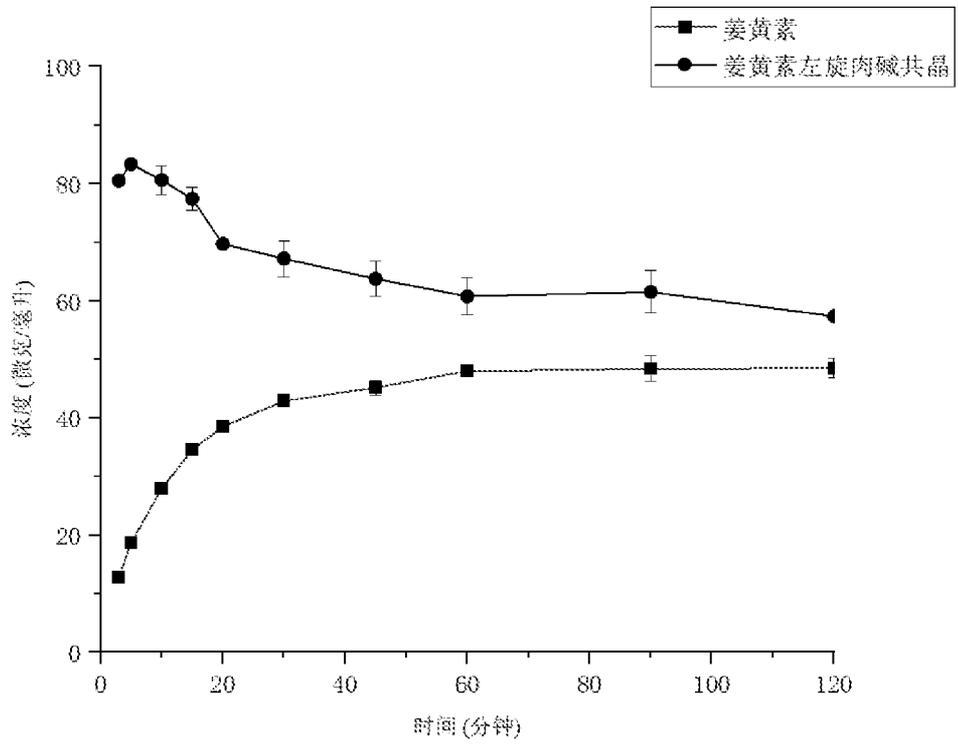


图 6

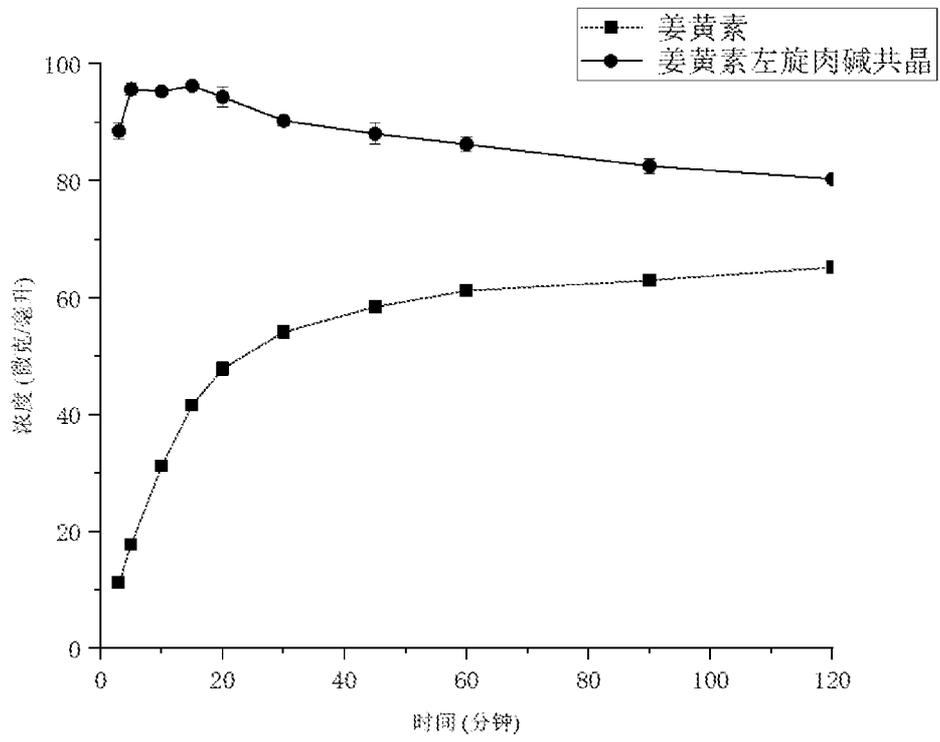


图 7

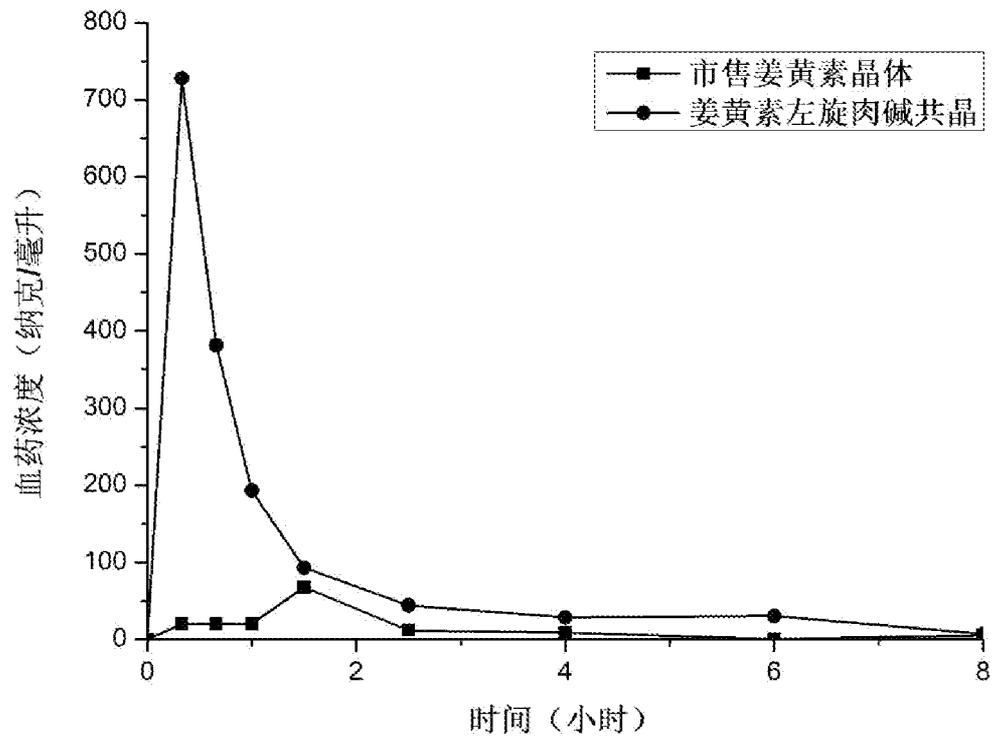


图 8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/128358

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07C49/255(2006.01)i; C07C45/81(2006.01)i; C07C229/22(2006.01)i; C07C227/42(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:C07C49,C07C45,C07C229,C07C227		
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) CNTXT, ENTXTC, ENTXT, DWPI, CJFD: 共晶健康产业, 姜黄素, 左旋肉碱, 共晶, 重结晶, 球磨, curcumin, L-carnitine, eutectic, recrystalliz+, ball milling		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 117486704 A (COCRYSTAL TECHNOLOGY (JIAXING) CO., LTD.) 02 February 2024 (2024-02-02) entire document	1-10
A	CN 108863748 A (SHANDONG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 23 November 2018 (2018-11-23) claims 1-2	1-10
A	CN 109453148 A (HUNAN MEDONCARE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 March 2019 (2019-03-12) claim 1	1-10
A	WO 2015052568 A2 (LAURUS LABS PRIVATE LTD.) 16 April 2015 (2015-04-16) claims 1-152	1-10
A	WO 2023109855 A1 (MEDONCARE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 June 2023 (2023-06-22) entire document	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 <b>09 January 2025</b>		Date of mailing of the international search report <b>15 January 2025</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b>		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/CN2024/128358</b>
---

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	117486704	A	02 February 2024	None			
CN	108863748	A	23 November 2018	None			
CN	109453148	A	12 March 2019	None			
WO	2015052568	A2	16 April 2015	WO	2015052568	A3	18 June 2015
WO	2023109855	A1	22 June 2023	CN	118401491	A	26 July 2024

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07C49/255(2006.01)i; C07C45/81(2006.01)i; C07C229/22(2006.01)i; C07C227/42(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:C07C49,C07C45,C07C229,C07C227</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNTEXT,ENTXTC,ENTXT,DWPI,CJFD:共晶健康产业, 姜黄素, 左旋肉碱, 共晶, 重结晶, 球磨, curcumin,L-camitine,eutectic,recrystalliz+,ball milling</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 117486704 A (共晶科技(嘉兴)有限责任公司) 2024年2月2日 (2024 - 02 - 02) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 108863748 A (山东理工大学) 2018年11月23日 (2018 - 11 - 23) 权利要求1-2</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109453148 A (湖南湘源美东医药科技有限公司) 2019年3月12日 (2019 - 03 - 12) 权利要求1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015052568 A2 (LAURUS LABS PRIVATE LTD) 2015年4月16日 (2015 - 04 - 16) 权利要求1-152</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2023109855 A1 (MEDONCARE PHARMACEUTICAL CO LTD) 2023年6月22日 (2023 - 06 - 22) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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                  “D” 申请人在国际申请中引证的文件                  “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                  “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 117486704 A (共晶科技(嘉兴)有限责任公司) 2024年2月2日 (2024 - 02 - 02) 全文	1-10	A	CN 108863748 A (山东理工大学) 2018年11月23日 (2018 - 11 - 23) 权利要求1-2	1-10	A	CN 109453148 A (湖南湘源美东医药科技有限公司) 2019年3月12日 (2019 - 03 - 12) 权利要求1	1-10	A	WO 2015052568 A2 (LAURUS LABS PRIVATE LTD) 2015年4月16日 (2015 - 04 - 16) 权利要求1-152	1-10	A	WO 2023109855 A1 (MEDONCARE PHARMACEUTICAL CO LTD) 2023年6月22日 (2023 - 06 - 22) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 117486704 A (共晶科技(嘉兴)有限责任公司) 2024年2月2日 (2024 - 02 - 02) 全文	1-10																		
A	CN 108863748 A (山东理工大学) 2018年11月23日 (2018 - 11 - 23) 权利要求1-2	1-10																		
A	CN 109453148 A (湖南湘源美东医药科技有限公司) 2019年3月12日 (2019 - 03 - 12) 权利要求1	1-10																		
A	WO 2015052568 A2 (LAURUS LABS PRIVATE LTD) 2015年4月16日 (2015 - 04 - 16) 权利要求1-152	1-10																		
A	WO 2023109855 A1 (MEDONCARE PHARMACEUTICAL CO LTD) 2023年6月22日 (2023 - 06 - 22) 全文	1-10																		
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2025年1月9日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2025年1月15日</p>																			
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>	<p>授权官员</p> <p>张靖</p> <p>电话号码 (+86) 010-62084584</p>																			

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/128358

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	117486704	A	2024年2月2日	无			
CN	108863748	A	2018年11月23日	无			
CN	109453148	A	2019年3月12日	无			
WO	2015052568	A2	2015年4月16日	WO	2015052568	A3	2015年6月18日
WO	2023109855	A1	2023年6月22日	CN	118401491	A	2024年7月26日