

权 利 要 求 书

1、一种含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物，其特征在于，所述水合物为晶型 D，含笑内酯二甲基胺富马酸盐与水的摩尔比为 1:1，分子式为 $C_{17}H_{27}NO_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ ，热重分析中在分解前会有 3.97%~4.22%的失重；差示扫描量热分析图谱在 $75 \pm 5^\circ\text{C}$ 有脱水吸热峰，在 $148 \pm 5^\circ\text{C}$ 有特征熔融峰。

2、根据权利要求 1 所述的含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物，其特征在于，所述水合物使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，其中 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 为起始峰， $20.6 \pm 0.2^\circ$ 处特征峰的相对强度为 100%，所述晶型 D 为正交晶系，空间群为 $P2_12_12_1$ ，晶胞参数为 $a=8.8346(18) \text{ \AA}$ ； $b=14.796(3) \text{ \AA}$ ； $c=16.385(3) \text{ \AA}$ ； $\alpha=90^\circ$ ， $\beta=90^\circ$ ， $\gamma=90^\circ$ ，晶胞体积为 $2141.8(8) \text{ \AA}^3$ 。

3、根据权利要求 1 所述的含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物，其特征在于，所述水合物使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射还在 $10.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.1 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

4、根据权利要求 1-3 所述任意一项的含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备方法，其特征在于通过反应结晶制备：在搅拌作用下，将二甲胺含笑内酯与富马酸加入到温度恒定在 30°C - 70°C 的溶剂 S1 与溶剂 S2 的混合溶剂体系中，溶剂 S2 与溶剂 S1 的质量比为 (0-3):1，二甲胺含笑内酯与富马酸摩尔比为 (1-1.6):1，反应 5-10h，过滤， 25 - 45°C 常压条件下干燥 6-10h 得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐晶型 D；

所述溶剂 S1 是丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、甲基异丁基酮中的任意一种溶剂和水的混合溶剂；

所述溶剂 S2 是酯类和醚类的混合溶剂；

所述酯类溶剂可以选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸己酯、乙酸异丙酯中的任意一种或两种；

所述醚类溶剂可以选自乙醚、甲基乙基醚、甲基叔丁基醚、二丙醚、二丁醚、

乙二醇二甲醚、乙二醇单甲醚、1,4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃中的任意一种或两种。

5、根据权利要求4所述溶剂S1中丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、甲基异丁基酮中的任意一种溶剂与水的质量比为(5-10):1;

所述溶剂S2中酯类溶剂与醚类溶剂的质量比为(1-3):1;

所述二甲胺含笑内酯固体原料与S1质量比为1:(6-10)。

6、根据权利要求1所述的含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物可以用于制备含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物晶型B,制备含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物晶型B的方法是:将含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物在80℃-120℃恒温加热10min-30min,得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物晶型B。

7、根据权利要求1所述的含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物还提供一种药物组合物,包含药学上可接受的辅料,还可包含含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物之外的其他一种、两种或更多种药理活性成分。

8、根据权利要求7所述药用辅料包括但不限于除活性成分如结晶形式的含笑内酯二甲基胺富马酸盐之外的其他非药理活性成分,例如可用于本发明所述药物组合物的非药理活性成分,其包括载体或赋形剂,例如填充剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、稳定剂和/或其他辅料;

所述填充剂包括但不限于玉米淀粉、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、二氧化硅、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、复合淀粉、预胶化淀粉中的至少一种;

所述助流剂包括但不限于二氧化硅、水合二氧化硅、轻质无水硅酸、干燥氢氧化铝凝胶、硅酸铝、硅酸镁中的至少一种;

所述润滑剂包括但不限于小麦淀粉、水稻淀粉、玉米淀粉、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、水合二氧化硅、轻质无水硅酸、合成硅酸铝、干燥氢氧化铝凝胶、滑石、偏硅酸铝镁、磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、蔗糖脂肪酸酯、石蜡类、氢化植物油、聚乙二醇中的至少一种。

9、权利要求7所述的药物组合物制备药物制剂,其特征在于,该药物制剂包含药物组合物的片剂、胶囊或颗粒剂剂型。

10、本发明还提供了权利要求1所述含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物或

所述药物组合物在制备用于治疗或预防疾病或病症药物中的用途，所述疾病或病症优选癌症，所述癌症选自白血病、乳腺癌、前列腺癌、鼻咽癌、大肠癌、肺癌、肝癌、食道癌、胃癌、肠道癌、肾癌、口腔癌、何杰金淋巴瘤、胰腺癌、直肠结肠癌、子宫颈癌、非何杰金淋巴瘤、神经胶质瘤、黑瘤、膀胱癌、卵巢癌、甲状腺癌或卡波西肉瘤。