



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104667020 B

(45)授权公告日 2018.06.05

(21)申请号 201510125642.9

A61P 37/08(2006.01)

(22)申请日 2015.03.20

A61P 9/14(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104667020 A

(56)对比文件

CN 103239639 A,2013.08.14,

CN 101658643 A,2010.03.03,

CN 103083570 A,2013.05.08,

CN 104042970 A,2014.09.17,

(43)申请公布日 2015.06.03

(73)专利权人 新乡医学院第一附属医院

地址 453100 河南省新乡市卫辉市健康路  
88号

倪新山等.“中西医结合治疗小儿复发性过  
敏性紫癜”.《中国中医药信息杂志》.1998,第5卷  
(第7期),27.

(72)发明人 周庆兰 范颖英 蔡卫梅 王丽娜  
陆志红

审查员 段炼

(74)专利代理机构 北京精金石专利代理事务所  
(普通合伙) 11470

代理人 严令耕

(51)Int.Cl.

A61K 36/899(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种治疗过敏性紫癜的药物组合物及其制  
备方法

(57)摘要

本发明公开了一种治疗过敏性紫癜的药物  
组合物及其制备方法,该药物组合物包含活性成  
分和药学上可接受的辅料,所述的活性成分由金  
钱草、车前子、海金沙、玉米须、白花蛇舌草、鱼腥  
草、白茅根、响铃豆、丹参、红花、桃仁、泽兰、瞿  
麦、益母草、鸡血藤、月季花、珠子参、丹皮、玄参、  
赤芍、紫草、白薇、生地黄、墨旱莲、知母、黄芩、连  
翘和拳参制备而成。本发明可降低患者尿蛋白定  
量及血清循环免疫复合物含量,从而达到治愈过  
敏性紫癜的目的。

1. 一种治疗过敏性紫癜的药物组合物,该药物组合物包含活性成分和药学上可接受的辅料,其特征在于,所述的活性成分由如下重量份的中药材原料制备而成:金钱草20-30份、车前子20-30份、海金沙10-18份、玉米须10-18份、白花蛇舌草10-18份、鱼腥草10-18份、白茅根10-18份、响铃豆10-18份、丹参10-18份、红花8-12份、桃仁8-12份、泽兰8-12份、瞿麦8-12份、益母草8-12份、鸡血藤8-12份、月季花10-18份、珠子参10-18份、丹皮10-18份、玄参10-18份、赤芍10-18份、紫草10-18份、白薇10-18份、生地黄10-18份、墨旱莲10-18份、知母10-18份、黄芩8-12份、连翘8-12份、拳参8-12份。

2. 根据权利要求1所述的治疗过敏性紫癜的药物组合物,其特征在于,所述的活性成分由如下重量份的中药材原料制备而成:金钱草23-26份、车前子23-26份、海金沙13-15份、玉米须13-15份、白花蛇舌草13-15份、鱼腥草13-15份、白茅根13-15份、响铃豆13-15份、丹参13-15份、红花9-11份、桃仁9-11份、泽兰9-11份、瞿麦9-11份、益母草9-11份、鸡血藤9-11份、月季花13-15份、珠子参13-15份、丹皮13-15份、玄参13-15份、赤芍13-15份、紫草13-15份、白薇13-15份、生地黄13-15份、墨旱莲13-15份、知母13-15份、黄芩9-11份、连翘9-11份、拳参9-11份。

3. 根据权利要求2所述的治疗过敏性紫癜的药物组合物,其特征在于,所述的活性成分由如下重量份的中药材原料制备而成:金钱草25份、车前子25份、海金沙14份、玉米须14份、白花蛇舌草14份、鱼腥草14份、白茅根14份、响铃豆14份、丹参14份、红花10份、桃仁10份、泽兰10份、瞿麦10份、益母草10份、鸡血藤10份、月季花14份、珠子参14份、丹皮14份、玄参14份、赤芍14份、紫草14份、白薇14份、生地黄14份、墨旱莲14份、知母14份、黄芩10份、连翘10份、拳参10份。

4. 一种根据权利要求1-3任一项所述治疗过敏性紫癜的药物组合物的制备方法,其特征在于,该方法包括如下步骤:

(1) 取丹皮、丹参、生地黄,加体积浓度为60%-80%的乙醇溶液渗滤,乙醇溶液的体积是药材质量的8-16倍,渗滤液减压回收至无醇味,浓缩,得渗滤浓缩液和药渣备用;

(2) 将步骤(1)所得药渣与剩余中药材混合后加水煎煮,加水量是药材总质量的10-20倍,分2-3次煎煮,每次1-2小时,合并煎液,煎液浓缩至相当于生药量0.6g/ml-1g/ml,离心,得提取上清液,提取上清液继续浓缩后,醇沉,静置18-36小时,得醇沉上清液备用;

(3) 取步骤(2)的醇沉上清液浓缩,与步骤(1)的渗滤浓缩液合并,继续浓缩,干燥成浸膏粉,加药学上可接受的辅料制成颗粒剂、胶囊剂、片剂或丸剂。

5. 根据权利要求4所述治疗过敏性紫癜的药物组合物的制备方法,其特征在于,步骤(1)中的乙醇溶液的体积浓度为68%-73%。

6. 根据权利要求1-3任一项所述的活性成分在制备治疗过敏性紫癜的药物中的应用。

## 一种治疗过敏性紫癜的药物组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于中医药技术领域,具体而言,涉及一种治疗过敏性紫癜的药物组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 过敏性紫癜是一种由免疫复合物介导的系统性小血管炎,可导致血管壁脆性增加,主要是免疫球蛋白A(IgA)介导的变态反应性疾病。该病好发于儿童及青少年,开始可有发热、头痛、关节痛、全身不适等。皮损表现为针头至黄豆大小瘀点、瘀斑或荨麻疹样皮疹,严重者可发生水疱、血疱,甚至溃疡。好发于四肢伸侧,尤其是双下肢和臀部。皮损对称分布,成批出现,容易复发。仅有皮肤损害者称单纯性紫癜,伴有腹痛、腹泻、便血,甚至胃肠道出血者称为胃肠型紫癜;伴有关节肿胀、疼痛、甚至关节积液者称为关节型紫癜;伴血尿、蛋白尿,肾损害者称为肾型紫癜。

[0003] 目前,在过敏性紫癜的治疗上,临床上除消除病因外,往往应用抗过敏药物、降低血管通透性药物、血小板聚集抑制药、肾上腺皮质激素、免疫抑制剂等治疗。在应用激素治疗过程中,由于体质及环境变化等因素影响,常会出现反弹或病情加重现象。由于过敏性紫癜的复发率高并有不同程度的肾损害,因此,寻找有效的治疗方药,减少再发和肾损害的发生是临床治疗所面临的一个重要问题。

### 发明内容

[0004] 鉴于现有技术的不足,本发明的目的在于通过对传统中药药理进行研究后重新组方,提供一种新型的治疗过敏性紫癜的药物组合物,旨在通过利湿导滞,活血凉血,达到治愈过敏性紫癜的目的。同时,本发明还提供了该药物组合物的制备方法。

[0005] 本发明的目的是这样实现的:

[0006] 一种治疗过敏性紫癜的药物组合物,该药物组合物包含活性成分和药学上可接受的辅料,所述的活性成分由如下重量份的中药材原料制备而成:金钱草20-30份、车前子20-30份、海金沙10-18份、玉米须10-18份、白花蛇舌草10-18份、鱼腥草10-18份、白茅根10-18份、响铃豆10-18份、丹参10-18份、红花8-12份、桃仁8-12份、泽兰8-12份、瞿麦8-12份、益母草8-12份、鸡血藤8-12份、月季花10-18份、珠子参10-18份、丹皮10-18份、玄参10-18份、赤芍10-18份、紫草10-18份、白薇10-18份、生地黄10-18份、墨旱莲10-18份、知母10-18份、黄芩8-12份、连翘8-12份、拳参8-12份。

[0007] 本发明的目的还可以这样实现:上述治疗过敏性紫癜的药物组合物,所述的活性成分由如下重量份的中药材原料制备而成:金钱草23-26份、车前子23-26份、海金沙13-15份、玉米须13-15份、白花蛇舌草13-15份、鱼腥草13-15份、白茅根13-15份、响铃豆13-15份、丹参13-15份、红花9-11份、桃仁9-11份、泽兰9-11份、瞿麦9-11份、益母草9-11份、鸡血藤9-11份、月季花13-15份、珠子参13-15份、丹皮13-15份、玄参13-15份、赤芍13-15份、紫草13-15份、白薇13-15份、生地黄13-15份、墨旱莲13-15份、知母13-15份、黄芩9-11份、连翘9-11

份、拳参9-11份。

[0008] 在本发明的一个最优选的实施例中,上述治疗过敏性紫癜的药物组合物的活性成分由如下重量份的中药材原料制备而成:金钱草25份、车前子25份、海金沙14份、玉米须14份、白花蛇舌草14份、鱼腥草14份、白茅根14份、响铃豆14份、丹参14份、红花10份、桃仁10份、泽兰10份、瞿麦10份、益母草10份、鸡血藤10份、月季花14份、珠子参14份、丹皮14份、玄参14份、赤芍14份、紫草14份、白薇14份、生地黄14份、墨旱莲14份、知母14份、黄芩10份、连翘10份、拳参10份。

[0009] 将本发明的药物组合物以单位体重服用量的形式使用。本发明的药物组合物可经口服形式给药。使用量可根据给药途径、患者的年龄、体重、所治疗疾病的类型和严重程度等变化进行一次或多次使用。另外,本发明所述的药物组合物可以是本领域常用的口服剂型,如胶囊(硬胶囊、软胶囊)、片剂(素片、糖衣片,薄膜衣片)、丸剂(微丸、滴丸)、颗粒剂和其他口服制剂等。

[0010] 需要说明的是,本发明的配方中部分原料的药材来源如下:金钱草为报春花科植物过路黄*Lysimachia christinae* Hance的干燥全草。海金沙为海金沙科植物海金沙*Lygodium japonicum* (Thunb.) Sw.的干燥成熟孢子。玉米须为禾本科玉蜀黍属植物玉米*Zea mays* L.的干燥花柱和花头。白花蛇舌草为茜草科植物白花蛇舌草*Hedyotis diffusa* Willd.的干燥全草。响铃豆为豆科野百合属植物响铃豆*Crotalaria albida* Heyne.干燥根。瞿麦为石竹科石竹属植物瞿麦*Dianthus superbus* L.的干燥地上部分。月季花为蔷薇科植物月季*Rosa chinensis* Jacq.的干燥花。珠子参为五加科植物珠子参*Panax japonicus* C.A.Mey.var.*major* (Burk.) C.Y.Wu et K.M.Feng的干燥根茎。紫草为紫草科植物新疆紫草*Arnebia euchroma* (Royle) Johnst.的干燥根。白薇为萝藦科植物白薇*Cynanchum atratum* Bge.的干燥根。除了上述原料外,其他原料的来源均同2010版中国药典。

[0011] 另外,本发明还提供了上述治疗过敏性紫癜的药物组合物的制备方法,具体而言,该制备方法包括如下步骤:

[0012] (1) 取丹皮、丹参、生地黄,加体积浓度为60%-80%的乙醇溶液渗滤,乙醇溶液的体积是药材质量的8-16倍,渗滤液减压回收至无醇味,浓缩,得渗滤浓缩液和药渣备用;

[0013] (2) 将步骤(1)所得药渣与剩余中药材混合后加水煎煮,加水量是药材总质量的10-20倍,分2-3次煎煮,每次1-2小时,合并煎液,煎液浓缩至相当于生药量0.6g/ml-1g/ml,离心,得提取上清液,提取上清液继续浓缩后,醇沉,静置18-36小时,得醇沉上清液备用;

[0014] (3) 取步骤(2)的醇沉上清液浓缩,与步骤(1)的渗滤浓缩液合并,继续浓缩,干燥成浸膏粉,加药学上可接受的辅料制成颗粒剂、胶囊剂、片剂或丸剂。

[0015] 优选地,如上所述治疗过敏性紫癜的药物组合物的制备方法,其中步骤(1)中的乙醇溶液的体积浓度为68%-73%。

[0016] 免疫球蛋白A肾病与过敏性紫癜性肾炎有着相似的免疫学特征和病理改变,抗麦胶蛋白IgA不单纯是IgAN的抗体,它也是过敏性紫癜的重要抗体。本发明人借鉴和参照了郑智华等(饮食抗原对IgA肾病产生的影响,中国医科大学学报,1994,15(1):29-32.) IgAN的以麦胶蛋白为饮食抗原,加用印度墨水封闭网状内皮系统(RES)的动物造模方法,使模型小鼠在RES清除功能缺陷的前提下,持续抗原刺激膜免疫系统,建立了过敏性紫癜实验动物模

型。循环免疫复合物增加是过敏性紫癜造模成功的主要因素。本发明模型对照组在给予饮食抗原(麦胶蛋白)的实验开始前3周时,采用了尾静脉注射印度墨水封闭网状内皮系统,使循环免疫复合物含量明显增加,模型小鼠在免疫清除功能缺损情况下,持续抗原刺激黏膜免疫系统,引起外周血免疫球蛋白及循环免疫复合物大量产生。而采用本发明的中药提取物进行干预后,显著降低了模型小鼠尿蛋白定量(24h),还可以降低血清循环免疫复合物含量,从而减轻了肾小球和间质的炎性反应。

### 具体实施方式

[0017] 以下中药提取物及其制剂制备的实施例是为便于本技术领域的普通技术人员能理解和应用本发明。熟悉本领域技术的人员显然可以容易地对该实施例做出各种修改,并把在此说明的一般原理应用到其他实施例中而不必经过创造性的劳动。因此,本发明不限于该实施例,本领域技术人员根据本发明的揭示,不脱离本发明范畴所做出的改进和修改都应该在本发明的保护范围之内。

[0018] 实施例1中药提取物的制备

[0019] (1) 配料:金钱草250g、车前子250g、海金沙140g、玉米须140g、白花蛇舌草140g、鱼腥草140g、白茅根140g、响铃豆140g、丹参140g、红花100g、桃仁100g、泽兰100g、瞿麦100g、益母草100g、鸡血藤100g、月季花140g、珠子参140g、丹皮140g、玄参140g、赤芍140g、紫草140g、白薇140g、生地黄140g、墨旱莲140g、知母140g、黄芩100g、连翘100g、拳参100g;

[0020] (2) 取处方量的丹皮、丹参、生地黄,混合,粉碎,加体积浓度为70%的乙醇溶液渗滤,乙醇溶液的体积是药材质量的12倍,渗滤液减压回收至无醇味,浓缩,得渗滤浓缩液和药渣备用;

[0021] (3) 将步骤(1)所得药渣与剩余中药材混合后加水煎煮,加水量是药材总质量的10倍,分2次煎煮,第一次2小时,第2次1.5小时,合并煎液,煎液浓缩至相当于生药量0.75g/ml,2000rpm离心,得提取上清液,提取上清液继续浓缩后,加乙醇使含醇量达78%(v/v)左右进行醇沉,静置24小时,得醇沉上清液备用;

[0022] (3) 取步骤(2)的醇沉上清液浓缩,与步骤(1)的渗滤浓缩液合并,继续浓缩至稠膏,冷冻干燥,粉碎,过160目筛,得中药提取物干粉。

[0023] 实施例2中药颗粒剂、胶囊剂的制备

[0024] 处方:

	中药提取物	50g
	甘露醇	120g
	蔗糖	150
	羧甲基淀粉钠(先加)	25g
[0025]	微晶纤维素	80g
	十二烷基硫酸钠(先加)	1.2g
	5%淀粉浆	适量
	滑石粉	4.3g

[0026] 制备工艺:将甘露醇、蔗糖、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠过100目筛,备用;称取实施例1制备的中药提取物干粉,以及甘露醇、蔗糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠,混匀,加入5%淀粉浆制软材,过20目筛制湿颗粒,50~60℃干燥2小时,过16目筛整粒,加入滑石粉,混匀;按20g/包进行分装,得颗粒剂,或者填充胶囊壳,得胶囊剂。

[0027] 实施例3中药片剂的制备

[0028] 处方:

中药提取物	50g
甘露醇	120g
蔗糖	150
羧甲基淀粉钠(先加)	20g
[0029] (后加)	10g
微晶纤维素	80g
十二烷基硫酸钠(先加)	1g
(后加)	1g
5%淀粉浆	适量

[0030] 制备工艺:将甘露醇、蔗糖、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠过100目筛,备用;称取实施例1制备的中药提取物干粉,以及甘露醇、蔗糖、微晶纤维素、2/3量的羧甲基淀粉钠、1/2量的十二烷基硫酸钠,混匀,加入5%淀粉浆制软材,过20目筛制湿颗粒,50~60℃干燥2小时,过16目筛整粒,加入剩余的1/3量的羧甲基淀粉钠和1/2量的十二烷基硫酸钠,混匀,压制1000片,每片含中药提取物50mg。

[0031] 实施例4本发明中药对过敏性紫癜小鼠模型的疗效研究

[0032] 昆明种小鼠63只,雌性,鼠龄8周,体质量18-22g。试验开始后,随机取出21只作为空白对照组,灌喂小鼠6mmol/L HCl酸化水,0.5ml/只,隔日灌喂,连续至14周末。剩余小鼠按如下方法建立IgA肾病模型:实验前3周尾静脉注射印度墨水0.4mg/10g体质量。每周1次,3周后灌喂小鼠0.1%麦胶蛋白(白(Gliadin)、6mmol/L HCl酸化水,0.5ml/只,隔日灌喂,连续至14周末。造模的最后3天,尾静脉注射,用1mg麦胶蛋白加入5mmol/L HCl酸化水中、pH7.4的磷酸盐缓冲液(PBS)中,0.2ml/只,每天1次。连续3d。第15周开始,将造模小鼠随机分为模型对照组和中药治疗组,每组21只。中药治疗组小鼠灌胃给予实施例1制备的中药提取物干粉252mg/kg体质量,每日1次,连续灌喂3周,空白对照组、模型对照组分别灌喂等容积蒸馏水(20ml/kg)。

[0033] 灌喂给药3周后,各组收集6h尿液进行尿量、尿蛋白定量测定;次日各组小鼠再随机选10只,进行摘眼球取血,离心,分离血清,取血清进行循环免疫复合物、肌酐、尿素氮含量等指标测定。测定方法分别为:①6h尿蛋白定量测定:代谢笼收集6h排尿量(每3只放一笼,每组放7笼),收集尿液后,检测尿量,乘4后为24h总尿量;采用考马斯亮蓝比色法测定小鼠尿蛋白定量。②循环免疫复合物测定:采用聚乙二醇6000沉淀比浊法(李亚荣等,过敏性

紫癜中TNF $\alpha$ 的变化及意义,中国免疫学杂志,1995,11(3):185-187)。<sup>③</sup>血清肌酐测定:采用苦味酸法。<sup>④</sup>尿素氮测定:采用二乙酰-肟法。

[0034] 各组麦胶蛋白IgA肾病小鼠24h尿量及尿蛋白定量结果见表1。通过表1的试验结果可以看出,模型对照组小鼠24h尿量与空白对照组比较略有增加,中药治疗组对小鼠尿量与空白对照组接近,各组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。模型对照组小鼠尿蛋白定量(24h)显著高于空白对照组( $P<0.01$ );而中药治疗组显著降低了小鼠尿蛋白定量(24h) ( $P<0.05$ ),这表明本发明的中药提取物对麦胶蛋白IgA肾病小鼠尿蛋白升高有明显降低作用。

[0035] 表1 各组24h尿量及尿蛋白定量比较

[0036]

组别	n	24h 尿量 (mL)	尿蛋白含量 (mg/L)	尿蛋白定量 (mg/24h)
空白对照组	21	3.31 $\pm$ 0.72	361.0 $\pm$ 84.3	0.15 $\pm$ 0.05
模型对照组	21	3.75 $\pm$ 0.80	630.1 $\pm$ 285.9*	0.28 $\pm$ 0.07**
中药治疗组	21	3.38 $\pm$ 0.66	429.6 $\pm$ 140.0 <sup>¥</sup>	0.17 $\pm$ 0.08 <sup>¥</sup>

[0037] 与空白对照组比较,\* $P<0.05$ ;\*\* $P<0.01$ ;与模型对照组比较,<sup>¥</sup> $P<0.05$ ;<sup>¥¥</sup> $P<0.01$ 。

[0038] 各组麦胶蛋白IgA肾病小鼠的循环免疫复合物、肌酐和尿素氮含量结果见表2。通过表2的试验结果可以看出,模型对照组小鼠血清循环免疫复合物显著高于空白对照组( $P<0.01$ );而中药治疗组显著降低了这一指标( $P<0.05$ ),这表明本发明的中药提取物能明显减少小鼠麦胶蛋白IgA肾病小鼠血清循环免疫复合物对机体组织的免疫损伤。另外,模型对照组小鼠肌酐和尿素氮含量与空白对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明麦胶蛋白IgA致肾病模型小鼠肌酐和尿素氮无明显变化,同时中药治疗组对小鼠麦胶蛋白IgA肾病血清肌酐和尿素氮也无明显影响( $P>0.05$ )。

[0039] 表2 各组的循环免疫复合物、肌酐和尿素氮比较

[0040]

组别	n	免疫复合物 (ng/mL)	肌酐 ( $\mu$ mol/L)	尿素氮 (mmol/L)
空白对照组	21	0.73 $\pm$ 0.18	38 $\pm$ 9	10.3 $\pm$ 0.8
模型对照组	21	1.16 $\pm$ 0.44**	41 $\pm$ 9	9.8 $\pm$ 1.1
中药治疗组	21	0.81 $\pm$ 0.21 <sup>¥</sup>	39 $\pm$ 8	10.1 $\pm$ 0.7

[0041] 与空白对照组比较,\* $P<0.05$ ;\*\* $P<0.01$ ;与模型对照组比较,<sup>¥</sup> $P<0.05$ ;<sup>¥¥</sup> $P<0.01$ 。