

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710025520.8

[43] 公开日 2008 年 2 月 27 日

[51] Int. Cl.

A61K 31/045 (2006.01)

A61P 11/10 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

[11] 公开号 CN 101129343A

[22] 申请日 2007.8.2

[21] 申请号 200710025520.8

[71] 申请人 朱俊才

地址 215600 江苏省张家港市沙州西路 18 号  
事和同大厦九楼

共同申请人 中国药科大学

[72] 发明人 王志祥 朱俊才 张志炳 刘红军  
傅继华 狄斌

[74] 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任公司

代理人 徐冬涛 刘成群

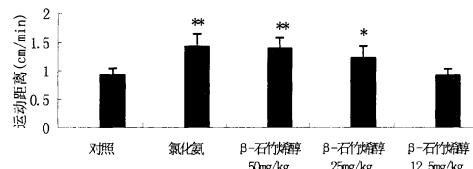
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 2 页

[54] 发明名称

$\beta$  - 石竹烯醇在制备镇咳和/或祛痰药物中的  
应用

[57] 摘要

本发明属于制药领域，公开了  $\beta$  - 石竹烯醇在制备镇咳和/或祛痰药物中的应用。本发明提供了  $\beta$  - 石竹烯醇在制备镇咳和/或祛痰药物中的应用。本发明实验表明  $\beta$  - 石竹烯醇具有镇咳、祛痰作用，其镇咳、祛痰作用明显且量 - 效关系明确，可用于制备镇咳和/或祛痰药物，为患者提供了更好的选择。



---

1、 $\beta$ -石竹烯醇在制备镇咳和/或祛痰药物中的应用。

## β -石竹烯醇在制备镇咳和/或祛痰药物中的应用

### 技术领域

本发明属于制药领域，涉及 β -石竹烯醇在制备镇咳、祛痰药物中的应用。

### 背景技术

β -石竹烯醇（ $\beta$ -carophyllenol）又名丁香醇，是一种倍半萜类醇，通常是由植物精油，如丁香子油、苦配巴油、熏衣草油、艾叶油及牡荆油中的 β -石竹烯经分离提纯后，通过水合反应而获得，也可用优化的先反应后分离技术提高其纯度和转化率。

β -石竹烯醇具有较强的生理活性，其对豚鼠气管平滑肌有显著的松弛作用，对乙酰胆碱-组胺所致的非特异性哮喘豚鼠有显著平喘作用，可用于哮喘治疗。但目前没有报导 β -石竹烯醇具有镇咳、祛痰的作用。

### 发明内容

本发明的目的是提供 β -石竹烯醇在制备镇咳和/或祛痰药物中的应用。

发明人研究发现 β -石竹烯醇具有镇咳、祛痰的作用，故提出 β -石竹烯醇在制备镇咳和/或祛痰药物中的应用。

β -石竹烯醇可与药学上允许的辅料制备成适当剂型，这些制剂可以是药学上允许的任意一种剂型，包括但不限于片剂、颗粒剂、丸剂、口服液、注射剂、膜剂、胶囊剂、脂质体、喷雾剂等， β -石竹烯醇还可以与对其镇咳、祛痰作用没有拮抗作用的药物组成复方制剂。 β -石竹烯醇的用量可根据用药途径、患者年龄、体重、体表面积、所治疗的疾病类型和严重程度等变化，其日剂量可以是 80-2600mg，可以一次或多次施用。

本发明有益效果：

本发明实验表明 β -石竹烯醇具有镇咳、祛痰作用，其镇咳、祛痰作用明显且量-效关系明确，可用于制备镇咳和/或祛痰药物，为患者提供了更好的选择。

### 附图说明

图 1： β -石竹烯醇对氨水诱导小鼠咳嗽的影响。图中： \*\*: P<0.01，与对照组比较。

图 2： β -石竹烯醇对小鼠气道酚红排泄的影响。图中： \*\*: P<0.01，与对照组比较。

图 3： β -石竹烯醇对家鸽气管纤毛运动的影响。图中： \*: P<0.05； \*\*: P<0.01，与对

照组比较。

### 具体实施方式

以下通过实施例对本发明作进一步的阐述。

#### 一般性说明：

以下实施例中所使用的药物、动物、仪器为：

#### 一、药物：

1、受试药物： $\beta$ -石竹烯醇，纯度99%以上，由南京大学化学系提供，也可采用市场销售的纯度在99%以上的 $\beta$ -石竹烯醇。

#### 2、其它药物及试剂：

2.1. 磷酸可待因片：生产企业：国药集团工业股份有限公司北京顺义分公司，批号：061004，规格：30 mg/片，人用量：1/2-1 片/次，1-3 片/日。

2.2. 氨水：生产企业：南京化学试剂一厂，批号：060830476。

2.3. 橄榄油：生产企业：希腊埃莱姆豪油品公司，标准代号：Q/320623YK023-2005

2.4. 氯化铵：生产企业：南京化学试剂有限公司，批号：050610621。

2.5. 酚红：生产企业：国药集团化学试剂有限公司，批号：F20070129。

#### 二、实验动物

1. ICR 小鼠(清洁级)，体重18~22 g，雌雄兼用，扬州大学比较医学中心提供，许可证：SCXK(苏)2002-0009。

2. 家鸽，体重300~350g，雌雄不拘，南京青龙山实验动物养殖场，许可证：SCXK-2002(苏)-0018。

#### 三、试验用仪器

1. T6 紫外可见光分光光度计：北京普析通用仪器有限责任公司生产；

2. WM-2 型无油气体压缩机：安徽蚌埠医学院第二仪器厂；

3. 玻璃气体雾化管：华西医科大学仪器厂；

4. 80-2 台式低速离心机：上海医疗器械(集团)有限公司手术器械厂。

### 效果实施例1：镇咳作用试验--对氨水诱导小鼠咳嗽的影响

#### 实验方法：

按文献方法<sup>[1]</sup>，取昆明种小鼠60只，体重18~22g，雌雄各半，按体重随机分成5组，每组12只。 $\beta$ -石竹烯醇设15.0、30.0、60.0mg/kg三个剂量组，用橄榄油研磨溶解。

磷酸可待因为阳性对照组，剂量 4.0mg/kg，用 0.5%CMC-Na 研磨混悬。阴性组给予等容量橄榄油(10 ml/kg)。上述各组灌胃给药 1h 后，用 1ml 注射器吸取氨水(浓度 25%~28%)0.2ml，注入等重棉球，同小白鼠一起迅速倒扣于 500ml 烧杯中，记录 3 分钟内动物咳嗽次数。以咳嗽次数的明显减少为镇咳作用指标。

#### 实验结果：

结果见表 1、图 1。试验结果表明，和对照组比较， $\beta$ -石竹烯醇高(60.0mg/kg)、中(30.0mg/kg)剂量组均可显著抑制氨水诱导小鼠的咳嗽次数( $P<0.01$ )，低剂量组(15.0mg/kg)也可减少咳嗽次数但与对照组比较无明显差异( $P>0.05$ )。

给药对数剂量与咳嗽次数间呈明显的线性关系，回归方程：  
 $y=-21.927\log x+52.186(r=0.9996)$ ，表明量效关系良好。给药对数剂量与咳嗽抑制率间也呈明显的线性关系，回归方程： $y=63.953\log x-52.193 (r=0.9997)$ ，可算得抑制率达到 50% 的给药量为：39.6 mg/kg。

表 1.  $\beta$ -石竹烯醇对氨水诱导小鼠咳嗽的影响 ( $\bar{X} \pm S$ )

组 别	剂 量 (mg/kg)	动 物 数	咳 嗽 次 数	咳 嗽 抑 制 率 (%)
对照		12	34.3 ± 14.8	
$\beta$ -石竹烯醇	4.0	12	11.2 ± 4.8**	67.3
	15.0	12	26.3 ± 8.3	23.3
$\beta$ -石竹烯醇	30.0	12	20.0 ± 6.6**	41.7
	60.0	12	13.1 ± 7.7**	61.8

\*\*:  $P<0.01$ ，与对照组比较

咳嗽抑制率(%)=(对照组咳嗽次数-给药组咳嗽次数) × 100% ÷ 对照组咳嗽次数

#### 小结：

氨水诱导小鼠咳嗽的镇咳作用试验结果表明， $\beta$ -石竹烯醇有明显的镇咳作用，可明显减少氨水引起小鼠的咳嗽次数，且量-效关系明显，使咳嗽次数减少 50% 的给药量为：39.6 mg/kg。

#### 效果实施例 2：祛痰作用试验

##### 实验方法：

###### 1. 对小鼠气道酚红排泄的影响

按文献方法<sup>[2]</sup>，取体重 18~22g 雄性小鼠 60 只，随机分成 5 组，每组 12 只， $\beta$ -石竹烯醇设 15、30、60 mg/kg 三个剂量组，分别用橄榄油溶解。氯化铵作为阳性对照药，

剂量 50mg/kg。阴性组给予等容量的橄榄油。各组分别灌胃给药 1h 后，腹腔注射 5% 的酚红溶液 0.5ml，30min 后脱颈椎处死，剪开颈部皮肤，分离气管，取自甲状软骨处至气管分叉处的气管段，将其浸泡于 5% 碳酸氢钠溶液中，充分振荡摇匀过滤。用 T6 分光光度计 546nm 处测定吸光度(OD 值)，将 OD 值换算成酚红含量(回归方程：y(吸光度)=0.183x(酚红含量)-0.0036, r=0.9997)，将各组结果与阴性对照。以酚红排出量的增加判断祛痰作用。

## 2. 对家鸽气管纤毛运动的影响

按文献方法<sup>[3]</sup>，取体重 300~350g 的家鸽 24 只，随机分成 5 组，每组 8 只，雌雄兼用。 $\beta$ -石竹烯醇设 12.5、25、50 mg/kg 三个剂量组，分别用橄榄油溶解。氯化铵作为阳性对照药，剂量 50mg/kg。阴性组给予等容量的橄榄油。灌胃给药后 1h 后，将鸽颈部拉成水平位，常规分离气管，由近心端气管内壁下注入中华墨汁 0.02ml，观察墨汁 1min 内向前迁移的距离(cm)。以墨汁移动距离的增加判断祛痰作用。

试验结果：

### 1. 对小鼠气道酚红排泄的影响

结果见表 2、图 2。试验结果表明，和对照组比较， $\beta$ -石竹烯醇高(60.0mg/kg)、中(30.0mg/kg)、低(15.0mg/kg)剂量组均可显著增加小鼠气道酚红排泄量( $P<0.01$ )。

给药对数剂量与酚红气道排泄量间呈明显的线性关系，回归方程： $y=2.4419\log x-2.0066$  ( $r=0.9966$ )，表明量效关系良好。给药对数剂量与气道酚红排泄增加率间也呈明显的线性关系，回归方程： $y=740.03\log x-708.16$  ( $r=0.9966$ )，可算得使气道酚红排泄量增加 1 倍的给药量为：12.4 mg/kg。

表 2.  $\beta$ -石竹烯醇对小鼠气道酚红排泄的影响

组 别	剂 量 (mg/kg)	动 物 数	气道酚红浓度 (ug/ml)	排 泄 增 加 率 (%)
对照		12	0.33±0.17	
$\beta$ -石竹烯醇	50.0	12	3.08±1.24**	833.3
	15.0	12	0.83±0.26**	151.5
	30.0	12	1.67±0.55**	406.1
	60.0	12	2.30±0.87**	597.0

\*\*:  $P<0.01$ ，与对照组比较

排泄增加率(%)=(给药组气道酚红浓度-对照组气道酚红浓度)×100%÷对照组气道酚红浓度

## 2. 对家鸽气管纤毛运动的影响

结果见表 3、图 3。试验结果表明，和对照组比较， $\beta$ -石竹烯醇高(50.0mg/kg)、中(25.0mg/kg)剂量组均可显著增加 1 分钟内墨汁在家鸽气道内的运动距离( $P<0.01$ )，表明纤毛运动速度加快， $\beta$ -石竹烯醇有明显的祛痰作用。

给药对数剂量与运动距离间呈较好的线性关系，回归方程：  
 $y=0.7973\log x+0.0586(r=0.9861)$ ，表明有量效关系。给药对数剂量与运动距离增加率间也呈较好的线性关系，回归方程： $y=86.711\log x-93.689(r=0.9861)$ ，可算得使运动距离增加 50% (表明纤毛运动速度增加 50%) 的给药量为：45.4 mg/kg。

表 3.  $\beta$ -石竹烯醇对家鸽气管纤毛运动的影响

组 别	剂 量 (mg/kg)	动 物 数	气 管 内 墨 汁 运 动 距 离 (cm/min)	运 动 距 离 增 加 率 (%)
对照		8	0.92±0.12	
氯化氨	50	8	1.42±0.22**	54.3
	12.5	8	0.91±0.13	-1.1
$\beta$ -石竹烯醇	25.0	8	1.22±0.21*	32.6
	50.0	8	1.39±0.18**	51.1

\*:  $P<0.05$ ; \*\*:  $P<0.01$ ，与对照组比较

运动距离增加率(%)=(给药组墨汁运动距离-对照组墨汁运动距离)×100%÷对照组墨汁运动距离

#### 小结：

小鼠气道酚红排泄试验及家鸽气管纤毛运动试验结果均表明， $\beta$ -石竹烯醇有明显的祛痰作用，可明显增加小鼠气道酚红排泄量及加快家鸽气管纤毛运动速度。其中，小鼠气道酚红排泄试验中量-效关系明显，使气道酚红排泄量增加 1 倍的给药量为：12.4 mg/kg；家鸽气管纤毛运动试验中也有一定的量-效相关性，使气管内纤毛运动速度增加 50% 的给药量为：45.4 mg/kg。

#### 参考文献：

- [1]. 陈奇主编. 中药药理研究方法学[M], 人民卫生出版社, 1993:1639~6411.
- [2]. 陈奇主编. 中药药理研究方法学[M], 人民卫生出版社, 1994:1149~1521.
- [3]. 同[2].

**制备实施例1**

取  $\beta$ -石竹烯醇10g，加入口服液适当辅料，按口服液工艺制成口服液。

**制备实施例2**

取  $\beta$ -石竹烯醇10g，加入胶囊剂适当辅料，按胶囊剂工艺制成胶囊剂。

**制备实施例3**

取  $\beta$ -石竹烯醇10g，加入片剂适当辅料，按片剂工艺制成片剂。

**制备实施例**

取  $\beta$ -石竹烯醇10g，加入喷雾剂适当辅料，按喷雾剂工艺制成喷雾剂。

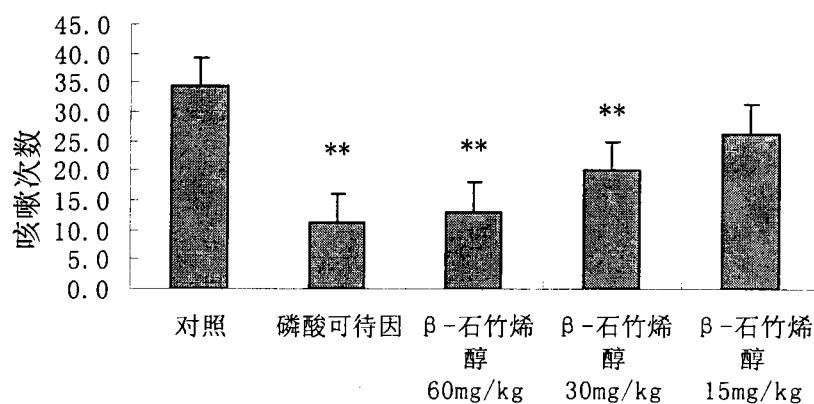


图 1

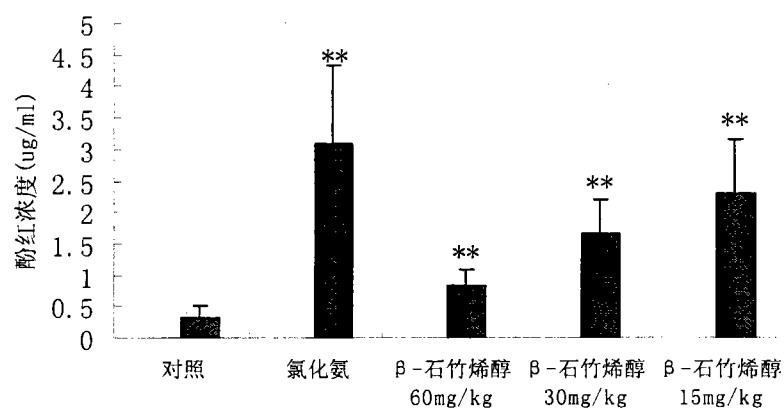


图2

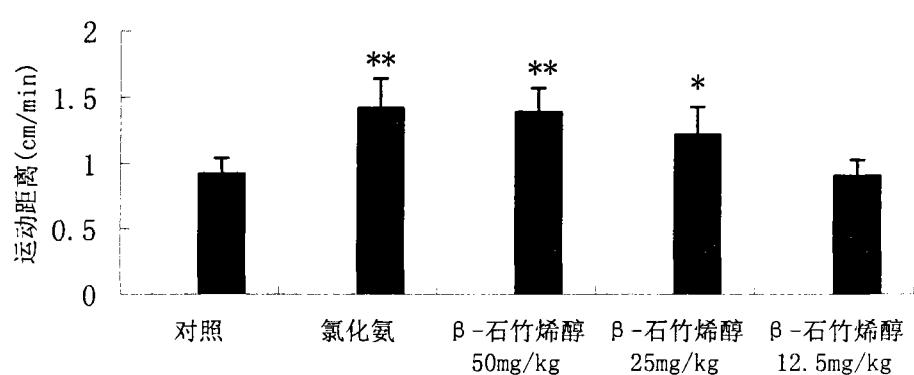


图3