(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105147811 B
(45)授权公告日 2019.02.01

(21)申请号 201510679524.2

(22)申请日 2015.10.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105147811 A

(43)申请公布日 2015.12.16

(73)专利权人 中国中医科学院广安门医院
地址 100053 北京市宣武区北线阁5号

(72)发明人 林洪生 李杰

(74)专利代理机构 北京正理专利代理有限公司 11257
代理人 张文祎

(51)Int.Cl.
A61K 36/75(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 101199609 A,2008.06.18,
CN 103263488 A,2013.08.28,
赵志正等.中医药治疗癌性疼痛研究进展.《世界中医药》.2014,第9卷(第7期),851-856.
娄彦妮等.中医外治化疗性手足痛的多中心、随机、对照临床研究.《北京中医药》.2013,第32卷(第4期),261-265.

审查员 耿胜燕

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种用于防治手足综合症的外用中药组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种用于防治手足综合征的外用中药组合物,该中药组合物按如下方法制成的:苦参12-18重量份、透骨草12-18重量份、当归12-18重量份、白鲜皮12-18重量份、白芷8-12重量份、赤芍12-18重量份,将当归、白芷、白鲜皮一起用乙醇回流提取二次,合并醇提液,回收乙醇,浓缩至清膏,待用;另将赤芍、苦参、透骨草一起加水煎煮,合并煎液,浓缩至清膏;将醇提清膏与水提清膏合并,继续浓缩至稠膏,加入适宜辅料,制成外用药膏。该外用中药组合物可有效治疗手足综合征。

CN 105147811 B

1.一种用于防治手足综合征的外用中药组合物,其特征在于该中药组合物的有效成分是由如下重量比的原料药制成的:苦参12-18份、透骨草12-18份、当归12-18份、白鲜皮12-18份、白芷8-12份、赤芍12-18份。

2.根据权利要求1所述的外用中药组合物,其特征在于各原料药的组成为:苦参15份、透骨草15份、当归15份、白鲜皮15份、白芷10份、赤芍15份。

3.根据权利要求1或2所述的外用中药组合物,其特征在于该组合物是按如下方法制成的:

1)将当归、白芷、白鲜皮一起用乙醇回流提取二次,合并醇提液,回收乙醇,浓缩至清膏,待用;

2)另将赤芍、苦参、透骨草一起加水煎煮,合并煎液,浓缩至清膏;

3)将醇提清膏与水提清膏合并,继续浓缩至稠膏;

4)在稠膏中加入适宜辅料,制成外用药膏。

4.权利要求1或2所述外用中药组合物在制备用于防治手足综合征的药物中的应用。

一种用于防治手足综合症的外用中药组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于防治手足综合征的外用中药组合物，以及该组合物的制备方法和用途，属于中医药领域。

背景技术

[0002] 恶性肿瘤是危害人类生命健康的重要疾病，化疗、靶向治疗是临床最常用的治疗方法。近年来，生物靶向治疗取得了前所未有的进展，化学治疗也仍然是肿瘤治疗中不可缺少的手段，但靶向治疗、化学治疗获得疗效的同时，相关的毒副作用也严重影响了治疗疗效及生活质量提高。其中，手足综合征是近年来化疗、靶向治疗常见的毒副作用之一，因其直接会影响患者的生活质量，甚至导致患者不能耐受进一步治疗，临床疗效降低。因此，寻找疗效可靠、副作用小而且经济的治疗方法来防治该毒副作用具有十分重要的临床意义。

[0003] 手足综合征(hand-foot syndrome，HFS)又称掌趾感觉丧失性红斑综合征(Palmer-planter Erythrodysesthesia Syndrome PPES)，是由抗肿瘤治疗而引起的皮肤毒性反应，多见于化疗药物如卡培他滨、阿糖胞苷、环磷酰胺、多西他赛、长春瑞滨，尤以卡培他滨为重。靶向治疗药如索拉非尼，舒尼替尼等，亦可引起手足综合征。HFS的发生，不但影响疗效，而且严重影响了患者的生活质量。手足综合征的典型临床表现为一种进行性加重的皮肤病变，手部较足部更易受累。首发症状为手掌和足底皮肤瘙痒，手掌、指尖和足底充血，继而出现指/趾末端疼痛感，手/足皮肤红斑、紧张感，感觉迟钝、麻木，皮肤粗糙、皲裂，少数患者可有手指切指样皮肤破损，出现血水泡，脱屑、脱皮、渗出、甚至溃烂，并可继发感染。患者可因剧烈疼痛而无法行走，严重者可丧失部分生活处理能力。临床反应多具有自限性，但再次给药后可复发。

[0004] 手足综合征的发生，不仅影响肿瘤患者抗肿瘤治疗的效果，并且对患者日常的生活造成巨大困扰，直接降低了患者的生活质量。现代医学目前的治疗手段主要是用大剂量的VitB6、COX-2抑制剂及局部涂搽尿素霜等预防和或减轻手足综合征的严重程度，但无肯定疗效，同时因缺乏大规模的病例疗效评估，所以也无法确定药物的有效性。目前最有效最直接的治疗是调整剂量或一到两周的停药，等待手足综合征症状的自行缓解。目前国内外的研究多为预防手足综合征发生，改善症状的对症治疗。

[0005] 在各种治疗手段中，中药外治法经体表给药就近透邪，在皮肤吸收后可直达病所，在病灶的局部用药以缓解症状，对于治疗和缓解手足综合征发挥了积极作用。常见的中药外治方法包括外涂药膏、汤液熏洗。其中，外涂药膏有紫草油、炎敌油(主要由紫草、黄芪、当归等组成)、湿润烧伤膏(黄连、黄柏、黄芩、紫草、川芎、白芷、珍珠、硼砂、冰片)等。洗液包括：芪归通络汤(黄芪、桂枝、紫草、木瓜、姜黄、当归、细辛、红花、附片)、通络活血颗粒(老鹳草、川乌、桂枝、红花)、四妙活血散(黄柏、苍术、生薏苡仁、川牛膝、桃仁、红花、苏木、伸筋草)、黄芪桂枝五物汤(黄芪、桂枝、当归、海风藤、红花、赤芍、白芍)、桃红四物汤加减(桃仁、红花、熟地黄、当归、川芎、桂枝、川牛膝、甘草、大枣)、中药沐足方(桂枝、生川乌、生姜、忍冬藤、制何首乌、川红花、络石藤)等。尽管这些药物并不能完全有效的治疗手足综合征，但中

药外用制剂在改善化疗毒副反应方面，必然会日益显示其不可替代的优势。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种新的外用中药组合物，可以有效防治手足综合征。同时提供该组合物的制备方法。

[0007] 本发明目的是通过以下技术方案实现的。

[0008] 本发明提供一种用于防治手足综合征的外用中药组合物，该组合物的有效成分是由如下重量比的原料药制成的：苦参12-18份、透骨草12-18份、当归12-18份、白鲜皮12-18份、白芷8-12份、赤芍12-18份。

[0009] 确切的，上述各原料药的组成为：苦参15份、透骨草15份、当归15份、白鲜皮15份、白芷10份、赤芍15份。

[0010] 该方以苦参为君，清热燥湿，祛风止痒；臣以白鲜皮、透骨草祛风除湿，止痒止痛，当归活血止痛；佐以白芷祛风燥湿，止痛，赤芍活血化瘀止痛，全方共奏清热燥湿，祛风止痒，活血止痛之功，对肿瘤化疗药物所致手足综合征具有显著药效，症见皮肤皴裂、瘙痒、疼痛。

[0011] 中医认为，中药外治法可经体表给药就近透邪，在皮肤吸收后可直达病所，在病灶的局部用药以缓解症状。因此，本发明优先制成外用制剂，具体步骤如下：

[0012] 1)将当归、白芷、白鲜皮一起用乙醇回流提取二次，合并醇提液，回收乙醇，浓缩至清膏，待用；

[0013] 2)另将赤芍、苦参、透骨草一起加水煎煮，合并煎液，浓缩至清膏；

[0014] 3)将醇提清膏与水提清膏合并，继续浓缩至稠膏；

[0015] 4)在稠膏中加入适宜辅料，制成外用药膏。

[0016] 在上述步骤中，通常所用乙醇浓度为75％-95％，以95％为宜；每次回流提取时间为1-2个小时；水煎煮时的加水量以漫过所有原料药为宜，煎煮2-3次，每次1-1.5小时即可；所述辅料均为外用药膏的常规辅料，包括基质和防腐剂等。

[0017] 有益效果

[0018] 为证明本发明药物的效果，发明人采用前瞻性随机双盲试验研究设计，在中国中医科学院广安门医院，北京肿瘤医院，中国医学科学院肿瘤医院，中国中医科学院西苑医院开展治疗HFS的临床研究。试验组入组72例，对照组入组72例。试验组采用本发明实施例1所制膏剂，涂抹于温水泡洗的手足患部，每次5g，每日2次；对照组采用基质油膏剂(羊毛脂，凡士林等)涂抹温水泡洗的手足患部，每次5g，每日2次。两组观察时间均为2周。

[0019] 以下为实验的主要内容：

[0020] 1资料与方法

[0021] 1.1临床设计

[0022] 采用随机、双盲、对照设计，由中国中医科学院与北京肿瘤医院、中国中医科学院西苑医院、北京肿瘤医院、中国医学科学院肿瘤医院协同完成，病例主要来源于此北京及全国各地来此四家医院就诊的肿瘤患者，根据本发明药物前期用于治疗手足综合征的愈显率77％，既往文献报道对照组治疗手足综合征的愈显率为46％，采用SPSS软件计算病例数，经计算，n＝59，考虑到失访的影响，还需再加20％的样本量，因此至少需观察72对，共纳入病

例144例，其中试验组72例，对照组72例。

[0023] 1.2病例选择

[0024] 1.2.1诊断标准

[0025] 1.2.1.1西医诊断标准

[0026] 肿瘤诊断标准参照中华人民共和国卫生部医政司《中国常见恶性肿瘤诊治规范》，分期标准参照《NCCN临床实践指南(中国版)2012年第一版》:HFS分级标准参照NCI制定的抗肿瘤药急性及亚急性毒性反应分度标准。

[0027] 手足综合征NCI分级标准：

[0028] 一级:轻微的皮肤改变或皮炎(如红斑、脱屑)伴感觉异常(如麻木感，针刺感，烧灼感)，但不影响日常活动；

[0029] 二级:如前皮肤改变伴有疼痛，轻度影响日常活动，皮肤表面完整；

[0030] 三级:溃疡性皮炎或皮肤改变，伴有剧烈疼痛，严重影响日常生活，明显组织破坏(如脱屑、水泡、出血、水肿)

[0031] 1.2.1.2中医诊断标准

[0032] 气虚证:气短声低，神疲乏力；少气或懒言；自汗；舌质淡胖或有齿印；脉虚无力(弱、软、濡)，或有头晕目眩，动则诸症加重。

[0033] 血虚证:面色苍白或萎黄，眼睑、口唇、舌质、爪甲的颜色淡白，头晕，或见眼花、两目干涩，心悸，多梦，健忘，神疲，手足发麻，或妇女月经量少、色淡、延期甚或经闭，脉细无力。

[0034] 脾虚证:不欲食，纳少，脘腹胀满，食后胀甚；大便溏泄，肢体倦怠，神疲乏力，少气懒言；面色萎黄；或肥胖，或浮肿，舌淡苔白，脉缓或弱。

[0035] 具备三项，本证常同气虚证、阴虚证或阳虚证同存。

[0036] 阴虚证:五心烦热；咽燥口干；舌红或少苔、无苔；脉细数；

[0037] 次证:午后升火；便结或尿短赤；盗汗。

[0038] 具备主证三项，次证一项。此证常与气虚证同存为气阴两虚证。

[0039] 血瘀证:有疼痛、肿块、出血、瘀血色脉征等方面的证候。其疼痛特点为刺痛、痛处拒按、固定不移、常在夜间痛甚；瘀血色脉征主要有面色黧黑，或唇甲青紫，或皮下紫斑，或肌肤甲错，或腹露青筋，或皮肤出现丝状红缕，或舌有紫色斑点、舌下络脉曲张，脉多细涩或结、代、无脉等。

[0040] 血热证:身热夜甚，或潮热，口渴，面赤，心烦，失眠，躁扰不宁，甚或狂乱，神错谵语，或见各种出血色深红，或斑疹显露，或为疮痈，舌绛，脉数疾等。

[0041] 阴虚证:形体消瘦，口燥咽干，两颧潮红，五心烦热，，潮热，盗汗，小便短黄，大便干结，舌红少津或少苔，脉细数。

[0042] 1.3试验用药及药品分配

[0043] 1.3.1试验用药

[0044] 试验组:本发明实施例1所制药膏，每次5g，早晚各一次，涂抹于温水洗净的患处。

[0045] 对照组:基质油膏(羊毛脂，凡士林等)，每次5g，早晚各一次，涂抹于温水洗净的患处。

[0046] 两组各干预14天。

[0047] 1.3.2药品分配

[0048] 患者将按1:1比例随机分入试验组和对照组，观察医生按照药品编号顺序发药，不得选择药品，不得破坏编号，该药品编号在整个试验过程中保持不变。

[0049] 1.3.3药品清点

[0050] 每次随访时，观察医生详细记录患者接受、服用和归还的药品数量，用以判定受试者服药的依从性，并在病例报告表上及时记录，并决定该患者是否继续参加试验。如果患者每次评价均按方案规律服药，且达到应服药量的80％，则认为该患者依从性好。

[0051] 1.3.4合并用药的规定

[0052] ①试验期间，不得使用其它治疗手足综合征的药物。

[0053] ②合并其他疾病必须服用的其他药物和治疗方法，入组后仍维持原有治疗方法但必须在合并用药表中详细记录。

[0054] 2.用药两周后的疗效评价

[0055] 表1手足综合征的症状改善情况

[0056]

指标	组别	例数	均数	标准差	最小值	最大值	统计量	*p* 值	统计量	*p* 值
手足色素沉着	试验组	65	1.02	1.42	0.00	5.00	76.50	<0.0001	2.22	0.0267
	对照组	69	0.51	1.05	-1.00	5.00	39.00	0.0005		
感觉迟钝	试验组	65	1.00	1.37	-2.00	4.00	89.00	<0.0001	3.55	0.0004
	对照组	69	0.29	0.96	-2.00	5.00	20.00	0.1675		
麻木感	试验组	65	1.09	1.17	0.00	4.00	45.50	0.0002	4.07	<0.0001
	对照组	69	0.38	0.81	-1.00	3.00	29.50	0.0442		
针刺感	试验组	65	0.68	1.32	-2.00	6.00	19.50	0.0371	3.23	0.0012
	对照组	69	0.09	0.74	-3.00	2.00	4.50	0.3438		
烧灼感	试验组	65	1.05	1.61	0.00	6.00	148.00	<0.0001	3.10	0.0019
	对照组	69	0.22	0.80	-2.00	4.00	7.50	0.4980		
红斑	试验组	65	1.06	1.84	-1.00	7.00	115.50	<0.0001	2.14	0.0320
	对照组	69	0.29	1.18	-5.00	5.00	17.00	0.1465		
肿胀	试验组	65	1.74	1.81	0.00	10.00	280.50	<0.0001	5.10	<0.0001
	对照组	69	0.30	0.91	-3.00	3.00	11.00	0.0938		
干燥脱屑	试验组	65	3.31	2.15	0.00	8.00	736.50	<0.0001	2.41	0.0161
	对照组	69	2.42	1.87	-1.00	7.00	700.50	<0.0001		
溃疡	试验组	65	2.54	2.43	0.00	8.00	410.00	<0.0001	3.29	0.0010
	对照组	69	1.10	1.58	0.00	7.00	71.00	0.0002		
瘙痒	试验组	65	0.48	1.21	-1.00	6.00	34.50	0.0265	0.00	1.0000
	对照组	69	0.45	1.28	-2.00	6.00	11.00	0.1797		
疼痛	试验组	65	2.17	1.93	0.00	7.00	485.50	<0.0001	5.10	<0.0001
	对照组	69	0.71	1.42	-1.00	6.00	33.50	0.0319		
HFS症状总分	试验组	65	9.32	7.31	0.00	33.00	1072.50	<0.0001	2.08	0.0375
	对照组	69	3.20	4.42	-5.00	24.00	1031.00	<0.0001		

[0057] 由表1可知，在治疗2周后，手足综合征各症状和总分均呈下降趋势，试验组的组内

比较有差异有统计学意义(P＜0.05)，说明用药2周后本发明药物对治疗手足综合征是有效的。试验组的症状改善情况优于对照组，试验组与对照组在感觉迟钝、麻木感、针刺感、烧灼感、红斑、肿胀、干燥脱屑、溃疡、疼痛症状和总分改善方面，组间差异均有统计学意义(P＜0.05)。

具体实施方式

[0058] 实施例1：本发明外用药膏的制备

[0059] 处方：苦参150g、透骨草150g、当归150g、白鲜皮150g、白芷100g、赤芍150g

[0060] 制法：将当归、白芷、白鲜皮加5倍量95％的乙醇回流提取两次，第一次1.5小时，第二次1小时，合并醇提液，回收乙醇，浓缩至清膏，待用。将赤芍、苦参、透骨草加8倍量水煎煮两次，每次煎煮1.5小时，第二次煎煮1小时，合并煎液，浓缩至清膏，与上述醇提清膏合并，继续浓缩至稠膏。在稠膏中加入基质与适量防腐剂等，搅拌，放置，灌装，即得。

[0061] 实施例2：本发明应用的典型病例

[0062] 案例一：陈某某，男，53岁，北京石景山人

[0063] 病情：患者患结肠癌伴淋巴结转移，病理类型为腺癌，T3N1M0，口服希罗达第3周期出现手足综合征，剧烈疼痛伴水疱，脱皮，溃疡，行走不便，严重影响日常生活，HFS分级为Ⅲ级。既往有2型糖尿病史3年，血糖控制稳定，治疗前查空腹血糖为7.87mmol/L，无糖尿病外周神经损伤及糖尿病足。

[0064] 治疗：给予本发明实施例1所得药膏外涂，每日两次。

[0065] 效果：14天后门诊随访，可正常行走，自诉除麻木感与针刺感外，无明显不适症状，皮肤表面完整，无明显溃疡。HFS分级下降至I级。

[0066] 案例二：付某，男，54岁，北京人

[0067] 病情：肝恶性肿瘤并肺转移发现3个月，口服靶向药物索坦2个月，每日50mg，后因严重手足皮肤反应停药，入组时，患者足底部皮肤溃疡，脱皮，渗血，剧烈疼痛，行走困难，严重影响患者的抗肿瘤治疗及日常生活质量。手足皮肤反应分级为III级。

[0068] 治疗：给予本发明实施例1所得药膏外涂，每日两次。

[0069] 效果：患者诉用药3天后疼痛改善明显，14天后回访，手足皮肤反应明显减轻，分级下降至1级。

[0070] 案例三：肖某某，女57岁

[0071] 病情：2010年8月份行左乳腺癌改良根治术，病理：浸润性导管癌，ER(+)，PR(+)，HER-2(-)。2011年8月发现肝M，行紫杉醇+卡培他滨化疗4周期，第4周期出现手足综合征，2013年2月开始治疗，开始治疗时口服卡培他滨第6周期，患者手足干裂，脱皮，尤以足部为著。分级为II级。

[0072] 治疗：给予本发明实施例1所得药膏外涂，每日两次。

[0073] 效果：患者治疗14天后，症状改善明显，分级下降到0级。

[0074] 案例四：胡某某，女，60岁，北京海淀区人

[0075] 病情：2011年确诊乳腺癌，行右乳腺癌改良根治术，具体病理不详，术后行紫杉醇+卡培他滨化疗5周期，现化疗中。开始治疗时手指皮肤干裂，足底红肿，烧灼感，手足综合征分级为I级。

[0076] 治疗:给予本发明实施例1所得药膏外涂,每日两次。

[0077] 效果:治疗14天后复诊,手足综合征症状已不明显,分级下降至0级。

[0078] 案例五:李某某,女,39岁,河北人

[0079] 病情:2012年发现结肠恶性肿瘤,2012年10月行结肠癌切除术,术后1年半复查发现肝转移,行泰索帝+希罗达化疗,现化疗中。入组时,患者足底溃疡较多,表面贴有止痛膏药,疼痛剧烈,影响患者抗肿瘤方案的实施,并对患者的日常生活造成极大的不便,开始治疗时手足综合征分级为III级。

[0080] 治疗:给予本发明实施例1所得药膏外涂,患者每天坚持温水泡洗患部后涂擦,14天后复诊,效果较佳。手足综合征下降至I级。