



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1994352 B

(45) 授权公告日 2010. 11. 10

(21) 申请号 200710007686. 7

A61P 29/00(2006. 01)

(22) 申请日 2005. 03. 28

A61P 31/12(2006. 01)

A61K 131/00(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200510024693. 9 2005. 03. 28

(56) 对比文件

CN 1460492 A, 2003. 12. 10, 全文.

(73) 专利权人 中国人民解放军第二军医大学

韩婷

地址 200433 上海市杨浦区翔殷路 800 号第
二军医大学药学院

秦路平

郑汉臣

(72) 发明人 秦路平 韩婷 张巧艳 黄宝康

陈瑶

郑汉臣

张巧艳. 苍耳及其同属药用植物研究进

(74) 专利代理机构 上海光华专利事务所 31219

展. 解放军药学报 19 2. 2003, 19(2), 122-
125.

代理人 余明伟

审查员 司庆阳

(51) Int. Cl.

C07H 1/08(2006. 01)

C07C 51/48(2006. 01)

A61K 36/28(2006. 01)

A61K 31/7034(2006. 01)

A61P 11/02(2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 22 页

(54) 发明名称

苍耳子总苷提取物用于制备抗炎性反应产品的用途

(57) 摘要

本发明涉及中药苍耳子总苷提取物的用途。该总苷提取物包括二萜苷类化合物、酚酸类化合物和其他成分的总提取物,含量范围分别是 0.5%~99%、0.5%~99%和 0.5%以下。采取本领域常规的提取、分离纯化等方法和步骤,即可得到该总苷提取物,其中提取方法一般选用溶剂提取法等,分离纯化方法一般选用溶剂萃取法、大孔吸附树脂法等。该总苷提取物药理作用较强,抗炎、抗病毒、镇痛以及治疗急性和慢性鼻炎、鼻窦炎及其相关病症的效果明显,且制备工艺简单、得率高、化学性质稳定。急、慢性鼻窦炎为临床常见病、多发病,发病率正在不断攀升,该总苷提取物药材原料来源丰富,因此可进一步深入开发为具有临床应用前景的新药。

1. 苍耳子总苷提取物的组合物在制备抗炎性反应产品中的应用,所述的抗炎性反应产品是指用于抗炎及相关病症的产品,抗病毒及相关病症的产品,镇痛及相关病症的产品,或者是诊断、检测、治疗或研究鼻窦炎及相关病症的产品中的一种或多种;

所述的苍耳子总苷提取物的制备方法包括如下步骤:

(1) 提取:取苍耳子原料若干,提取,得提取液,即苍耳子总提取物;

(2) 分离纯化:将提取液分离纯化,即得苍耳子总苷提取物。

所述的分离纯化方法是溶剂萃取法或大孔吸附树脂法中的一种或多种;

所述的溶剂萃取法的操作步骤是:

(1) 将苍耳子药材总提取物用水分散,用石油醚脱脂后,再采用适当的有机溶剂萃取以除去脂溶性成分,得到萃取残留物;萃取次数可以是一次或多次。

(2) 将萃取残留物继续采用正丁醇进行萃取,分取正丁醇层,加入无水硫酸钠脱水后,减压浓缩正丁醇部位,即得苍耳子总苷提取物。

2. 根据权利要求1所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的抗炎性反应产品是包括药物、试剂、食品或饮料中的一种或多种。

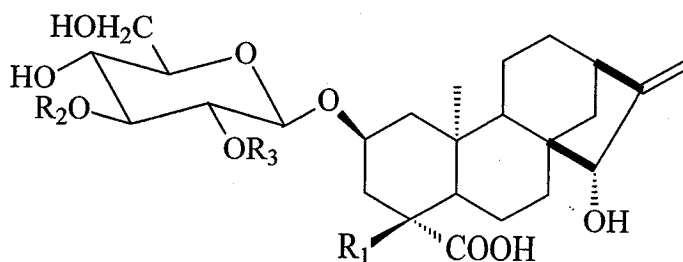
3. 根据权利要求2所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的抗炎性反应产品是诊断、检测、治疗或研究鼻窦炎及相关病症的药物。

4. 根据权利要求1所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的该总苷提取物是包括二萜苷类化合物、酚酸类化合物和其他成分的总提取物。

5. 根据权利要求4所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的二萜苷类化合物、酚酸类化合物和其他成分在该总苷提取物中的含量范围分别是0.5%~99%(重量百分比)、0.5%~99%和0.5%以下。

6. 根据权利要求5所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的二萜苷类化合物和酚酸类化合物在该总苷提取物中的含量范围分别是5%~95%和5%~95%。

7. 根据权利要求4所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,二萜苷类化合物的化学结构通式如下:



其中, R_1 为氢、甲基或羧基中的一种; R_2 、 R_3 为氢、磺酸基、乙酰基、丙酰基或二甲基丙酰基中的一种。

8. 根据权利要求7所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的二萜苷类化合物是包括如下化合物中的一种或多种:

当 $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$ 时,表示二萜苷类化合物 A;

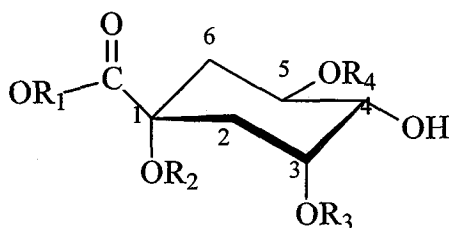
当 $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 时,表示二萜苷类化合物 B;

当 $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{SO}_3^-$, $R_3 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 时,表示二萜苷类化合物 C;

当 $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = COCH_2CH(CH_3)_2$ 时,表示二萜苷类化合物 D;

当 $R_1 = H, R_2 = SO_3^-, R_3 = COCH_2CH(CH_3)_2$ 时,表示二萜苷类化合物 E。

9. 根据权利要求 4 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的酚酸类化合物的化学结构通式如下:



其中, R_1 为氢或碱金属元素中的一种; R_2, R_3 和 R_4 为氢或咖啡酰基中的一种。

10. 根据权利要求 9 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的酚酸类化合物是包括如下化合物中的一种或多种:

当 $R_1 = H, R_2 = R_3 = R_4 =$ 咖啡酰基时,表示酚酸类化合物 A;

当 $R_1 = R_3 = H, R_2 = R_4 =$ 咖啡酰基时,表示酚酸类化合物 B;

当 $R_1 = R_2 = H, R_3 = R_4 =$ 咖啡酰基时,表示酚酸类化合物 C;

当 $R_1 = K, R_2 = R_4 = H, R_3 =$ 咖啡酰基时,表示酚酸类化合物 D。

11. 根据权利要求 1 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的适当的有机溶剂是包括氯仿、二氯甲烷、乙醚或乙酸乙酯中的一种或多种。

12. 根据权利要求 1 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的大孔吸附树脂法的操作包括如下步骤:

(1) 将苍耳子药材总苷提取物减压回收至无醇味,过滤得滤液;

(2) 将滤液用蒸馏水调至相对密度 1.0 ~ 1.1,上大孔吸附树脂柱,用水洗去水溶性杂质;

(3) 用洗脱溶剂进行洗脱,收集 5 ~ 75% 乙醇洗脱部位,即得富含酚酸类和二萜苷类化合物的洗脱液;

(4) 减压回收至干,即得苍耳子总苷提取物。

13. 根据权利要求 12 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的洗脱溶剂是不同浓度的乙醇水溶液。

14. 根据权利要求 13 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的洗脱溶剂是浓度为 40% 的乙醇水溶液。

15. 根据权利要求 12 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的大孔吸附树脂是包括多种型号的大孔吸附树脂。

16. 根据权利要求 15 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的大孔吸附树脂是包括非极性树脂、弱极性树脂或其它在性能上能够取代上述树脂的填料中的一种。

17. 根据权利要求 16 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的非极性树脂和弱极性树脂是包括 D101、D520、D4006、H103、AB-8、Dianion HP 20 或 XAD-7 中的一种。

18. 根据权利要求 1 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的苍

耳子总苷提取物的制备方法还包括干燥的步骤。

19. 根据权利要求 18 所述的苍耳子总苷提取物的组合物的应用,其特征在于,所述的干燥方法是包括常压干燥法、减压干燥法、真空干燥法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、远红外加热干燥法或微波干燥法中的一种或多种。

苍耳子总苷提取物用于制备抗炎性反应产品的用途

[0001] 本申请是发明专利申请《苍耳子总苷提取物用于制备抗炎性反应产品的用途》的分案申请,原申请的申请日是2005年03月28日,申请号是200510024693.9,发明创造名称是:苍耳子总苷提取物用于制备抗炎性反应产品的用途。

技术领域

[0002] 本发明涉及医药、食品、饮料技术领域,具体地说是涉及中药提取物的用途,更具体地说是涉及中药苍耳子总苷提取物用于制备抗炎性反应产品的用途。

背景技术

[0003] (一) 苍耳子的研究概况

[0004] 1、植物资源和应用概况

[0005] 苍耳子 (Fructus Xanthii),为菊科植物苍耳 (*Xanthium sibirium* Patr.) 的干燥成熟带总苞的果实,又名野茄子、羊带归、疗疮草、刺儿棵、粘粘葵、苍子棵等,为中国药典品种,中国大部分地区均产,资源极其丰富。中医认为其味辛苦、性温,归肺、肝二经,具有发汗、散风湿、通鼻窍、止痛之功效。传统用于治疗风寒头痛,鼻渊流涕,风疹瘙痒,湿痹拘挛等(中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:化学工业出版社,2000:128);现代临床用其治疗急慢性鼻炎、鼻窦炎、气管炎、腰腿痛以及风疹、疥癬等皮肤病(国家中医药管理局. 中华本草[M]. 第七册. 上海:上海科学技术出版社,1999:1013-1016)。

[0006] 2、化学成分

[0007] 研究表明,苍耳属植物所含的化学成分主要是倍半萜内酯、挥发油和水溶性苷类,分述如下:

[0008] (1) 倍半萜内酯化合物苍耳属植物中主要含有愈创木烷型和裂愈创木烷型内酯化合物,主要有黄质宁(xanthinin,即隐苍耳内酯)、苍耳明(xanthumin,即苍耳内酯,为黄质宁的立体异构体)、苍耳亭(xanthatin,即苍耳素)及它们的衍生物等。此外还有苍耳醇(xanthanol)、xanthinosin,以及*X. canadense*中的xantholide A、xantholide B,*X. catharticum*中的ziniolide、lasidiol p-methoxybenzoate和*X. pungens*中的pungiolide A、pungiolide B等多种化合物(Salinas-A, De-Ruiz-RE, Ruiz-SO. Sterols, flavonoids and sesquiterpenic lactones from *Xanthium spinosum* (Asteraceae). Acta Farm Bonaerense, 1998, 17 : 297;和Kis-I, Racz-G. Glycoside contents of sitosterol from leaves of *Xanthium spinosum* and *X. italicum*. Farmacia Bucharest, 1988, 36(1) : 55;以及Ahmed-AA. New vomifoliol derivative from *Xanthium pungens*. Pharmazie, 1990, 45 : 698)。

[0009] (2) 挥发油 Ahijja-MM 等用水蒸气蒸馏法提取苍耳 *X. strumarium* 叶中的挥发油 (Ahijja-MM, Nigam-SS. Chemical examination of the essential oil from the leaves of *Xanthium strumarium* (Linn.). Flavour Ind, 1970, 1 : 627), 发现含 d-柠檬

烯 (d-limonene, 35%), 伞花烃 (p-cymene, 5%), β -丁香烯 (beta-caryophyllene, 6%), 萜品油烯 (terpinolene, 7.3%), 1- α -紫罗兰酮 (1-alpha-ionone, 10.9%), d-高萜醇 (d-carveol, 25%) 和 α -蒎烯 (alpha-pinene, 0.4%)。Taher-HA 等分析了 *X. cavanillesii* 中的挥发油成分 (Taher-HA, Ubiergo-GO, Talenti-ECJ. Constituents of the essential oil of *Xanthium cavanillesii*. J Nat Prod, 1985, 48 :857.), 其中含单萜烃 55.2%, 氧化的类单萜 14.2%, 倍半萜烃类 11.3%。郭亚红等从苍耳子的挥发油中分析出 17 个化学成分并计算了其相对百分含量 (郭亚红, 李家实, 潘炯光, 等. 苍耳子中挥发油的研究. 中国中药杂志, 1994, 19(4) :235)。

[0010] (3) 水溶性苷类宋振玉等早在上世纪 60 年代已从苍耳子的水浸剂中分离出一种具有苷类性质的物质 (暂名为 AA2), 可能是苍耳子的主要毒性成分 (宋振玉, 张凌云, 谢明智, 等. 苍耳子的有毒成分及其药理作用. 药学学报, 1962, 9(11) :678)。MacLeod-JK 等从辛辣苍耳 *X. pungens* 的刺果中提取得到了两种水溶性有毒的贝壳杉烯糖苷 (kaureneglycoside) 类成分 (MacLeod-JK, Moeller-PD, Franke-FP. Two toxic glycosides from the burrs of *Xanthium pungens*. J Nat Prod, 1990, 53 : 451), 经二维核磁共振和质谱技术鉴定, 确定其结构为羧基苍术苷 (carboxyatractyloside) 的衍生物。此外, 还从苍耳子和蒙古苍耳子中提取出同一种水溶性毒苷, 经鉴定为苍术苷 (atracyloside) (王素贤, 任丽娟, 孙泽人, 等. 蒙古苍耳种仁中的有毒成分. 中草药, 1983, 14(12) :1)。

[0011] (4) 其他苍耳中还含有苍耳苷 (strumaroside, 即 β -谷甾醇葡萄糖苷)、8-(Δ^3 -异戊烯基)-5, 7, 3', 4'-四羟基黄酮, 以及咖啡酸和 1, 4-二咖啡酰奎宁酸。此外, 尚含生物碱、鞣质、查尔酮衍生物、三萜类化合物、葡萄糖、果糖、氨基酸、酒石酸等。

[0012] 3、药理活性

[0013] (1) 抗微生物作用苍耳子煎剂在体外对金黄色葡萄球菌、炭疽杆菌、肺炎球菌、乙型链球菌和白喉杆菌等多种微生物具有较强的抑制作用。苍耳子丙酮或乙醇提取物对红色发癣菌, 其水提物对堇色毛癣菌有抗真菌作用。张正等于在 1988 年研究证实苍耳子煎剂在体外对乙型肝炎病毒 DNA 多聚糖的直接抑制率为 25%~50%, 表明其有抗肝炎病毒作用 (张正, 许向东, 杜绍财, 等. 60 种中草药抗乙肝病毒的实验研究. 北京医科大学学报, 1988, 20(3) :211)。

[0014] (2) 对心血管系统的作用苍耳子煎剂对离体蛙心和豚鼠心脏有抑制作用, 使心率减慢, 心收缩力减弱, 并能扩张兔耳血管, 对蛙血管则先扩张后收缩, 苍耳子注射液, 可使兔和犬血压短暂下降。苷类成分 AA2 对大鼠有轻度降血压作用, 并能增强血管通透性 (宋振玉, 张凌云, 谢明智, 等. 苍耳子的有毒成分及其药理作用. 药学学报, 1962, 9(11) :678)。

[0015] (3) 对血液系统的作用苍耳子提取物 (相当于生药 0.2g/ml) 能显著延长牛凝血酶凝聚人纤维蛋白原的时间, 有明显抗凝血酶作用。苍耳子甲醇提取物, 能迅速恢复因禁食所致兔胆固醇和甘油三酯的降低, 也可使磷脂含量有一定程度的回升。

[0016] (4) 对免疫功能的影响苍耳子对 C57/BL 纯种小鼠的细胞免疫和体液免疫功能均有明显抑制作用。苍耳子使辅助型 T 细胞 (简称: TH) 和抑制型 T 细胞 (简称: TS) 细胞数减少, 并使 TH/TS 比值降低。苍耳子对下丘脑和血浆中的 β -内啡肽均有显著降低作用。此外, 苍耳子尚能降低白细胞介素 -2 (简称: IL-2) 活性和 IL-2 受体含量, 能明显降低细胞内组胺的释放, 此为苍耳子能用来治疗过敏性疾病的机制之一 (王龙妹, 傅惠娣, 周志兰. 枸杞

子、白术、细辛、苍耳子对白细胞介素-2受体表达的影响. 中国临床药理学杂志, 2000, 9(3): 172)。

[0017] (5) 抗氧化作用樊景坡于 1994 年研究了苍耳子的抗氧化作用, 表明苍耳子煎剂 0.5g 生药/只灌胃, 每日 1 次, 连续 10d, 能有效地减少脂质过氧化作用, 降低组织过氧化脂质(简称:LPO)含量, 对超氧化物歧化酶(简称:SOD)活性有提高趋势, 表明苍耳子能增强机体对自由基的清除能力, 减少自由基对机体的损害(樊景坡. 苍耳子、细辛、枸杞子、白术对小鼠组织自由基代谢的影响. 中医药信息, 1994, (2):48)。

[0018] (6) 抗炎与镇痛作用刘庆增等在 1988 阐述了苍耳子提取物的药理活性(刘庆增, 王金兰. 近年来日本对中药药理作用研究的一些进展. 中药药理与临床, 1988, 4(2):50)。苍耳子甲醇提取物 250mg/kg 腹腔注射, 对大鼠角叉菜胶性足肿的抑制率 30%~60%; 1000mg/kg 皮下注射, 对小鼠醋酸扭体反应的抑制率为 10%~30%, 表明本品有一定的抗炎和镇痛作用。加味苍耳子丸具有良好的消炎作用, 包括:可显著减少醋酸所致小鼠腹腔伊文斯蓝渗出量, 可显著减少二甲苯所致小鼠耳炎症的肿胀度。尚具有良好的镇痛作用, 可显著延长醋酸所致小鼠扭体反应出现时间(马萍, 李红. 苍耳子的研究进展. 中草药, 1999, 30(8):634)。

[0019] (7) 其他还有研究表明苍耳子水提物在体外对子宫颈癌细胞的抑制率达 50%~70%; 苍耳子提取物对血管紧张素受体、 β -羟基- β -甲基戊二酸辅酶 A(简称:HMG-Co-A)、钙通道阻滞剂受体和胆囊收缩素等有不同程度的抑制作用。

[0020] 4、单方及复方的临床应用(李红, 周谋, 苍耳子及复方制剂的药理作用和临床研究进展. 山西医科大学学报, 2004, 35(3):313-314)

[0021] (1) 治疗鼻病

[0022] 治疗鼻炎慢性鼻炎是一种常见病、多发病。有人在原苍耳子散的基础上进行加减化裁, 并随机将 96 例患者分为治疗组和对照组, 1 个月为 1 个疗程, 临床观察, 两组间无显著性差异, 加味苍耳子丸治疗慢性鼻炎和鼻炎丸接近而稍优于鼻炎丸。

[0023] 治疗鼻窦炎用黄芩汤合苍耳子散治疗慢性鼻窦炎, 临床观察 108 例, 总有效率 94.4%, 一般用药后一个疗程即可明显见效。用苍耳子合剂与息斯敏合用治疗儿童慢性鼻窦炎效果显著。苍耳子焙成棕色后研粉或粉末制蜜丸, 治疗过敏性鼻炎, 多数患者症状消失或改善, 或发作减少。也有用古方苍耳子散加诃子、地龙等治疗慢性鼻窦炎 67 例, 痊愈 42 例, 好转 20 例, 无效 5 例, 总有效率 92.54%。

[0024] 治疗鼻渊中医将急性化脓性鼻窦炎归为鼻渊。用苍耳子合剂治疗急性化脓性鼻窦炎 200 例, 治疗组 100 例服用苍耳子合剂, 对照组 100 例选用青霉素、复方新诺明等对症治疗。临床治疗结果表明, 治疗组和对照组总有效率分别为 99%和 95% ($P > 0.05$), 无明显差异。临床上还常用苍、辛煎剂来治疗鼻渊及过敏性鼻炎, 也有用玉屏苍耳子散治疗过敏性鼻炎的报道等, 都说明了苍耳子在治疗鼻病中的贡献。

[0025] (2) 治疗癌症苍耳子以不同的组方形式成为复方制剂, 在临床上有效治愈多例鼻咽癌、鼻腔癌; 治疗阴茎癌 3 例, 并配合手术临床治愈; 以及治疗颅内肿瘤、神经系统恶性肿瘤、脑瘤等都起到一定的疗效。

[0026] (3) 治疗牙病文献报道用祖传单方治疗顽固性牙痛 98 例, 疗效满意。还有用苍耳子、玄参各 15g, 加水煎服, 治疗牙疼有疗效的报道。

[0027] (4) 治疗皮炎在 38 例皮炎患者中痊愈 25 例 (占 65.8%), 显效 10 例 (占 26.8%), 无效 3 例 (占 7.9%), 总有效率 92.1%。

[0028] (5) 治疗上呼吸道感染文献报道 30 例上呼吸道感染的门诊患者, 使用加味苍耳子进行治疗, 痊愈 26 例 (占 86.7%), 好转 3 例 (占 10.0%), 无效 1 例; 总有效率达 96.7%。服药最少的 2 剂, 最多的 5 剂。

[0029] (6) 治疗腹泻苍耳子约 50g ~ 70g, 加 3000ml 清水浸泡 30min 后, 用武火煮沸后再用文火煎 15min, 滤出药液, 凉至 35℃ ~ 38℃, 用温液浸浴或浸泡小腿及足每日 3 次; 治愈 46 例, 治愈率为 95.77%, 有效 1 例, 有效率为 2.15%, 无效 1 例 (占 2.15%)。

[0030] (7) 治疗中耳炎有文献报道临床上采用苍耳子散配合抗菌干燥粉治疗单纯型化脓性中耳炎收到了良好的治疗效果。

[0031] (8) 治疗伤寒苍耳子 6000g, 用清水浸过加热煮沸 1h, 滤出煎液, 用同样方法连煎 3 次, 将 3 次煎液混合, 过滤, 文火浓缩至 2000ml, 加尼泊金 10g, 摇匀, 有效治疗伤寒 15 例, 退热时间最快 10h, 7 例血、粪、胆汁伤寒杆菌阳性者, 治疗后全部转阴。

[0032] (9) 治疗痢疾鲜苍耳子 100g, 洗净捣烂, 加水煎 15min, 去渣, 打入鸡蛋 2 ~ 3 个, 于药液内煮熟, 在发作前将药液与鸡蛋同服, 1 次未愈, 可接上法再服, 治疗痢疾疗效佳。

[0033] (10) 治疗疮疖苍耳子、牛蒡子、生大黄等, 每日 1 剂, 水煎分 2 次服; 连续 4-8 剂, 治疗疮疖 30 余例, 均获良效。

[0034] (11) 其他临床应用临床上还有利用苍耳子以及其复方制剂治疗腰腿痛、腮腺炎、下肢溃疡的报道, 都收到了一定疗效。

[0035] 苍耳子在临床上单用或与其他中药组成复方, 用于治疗急慢性鼻炎、鼻窦炎以及过敏性鼻炎等鼻科常见和疑难病症, 均取得了较好的疗效, 如“苍辛滴鼻剂”、“苍耳子散”、“苍耳当归饮”、“苍辛鱼芷汤”等, 均是清郁热、化湿浊、开鼻窍的著名方剂, 临床上已应用多年, 疗效较好。但是, 由于对其化学成分研究不深入, 药理筛选不足, 导致活性部位和活性成分不明确以及没有可行的质量标准, 限制了苍耳子的进一步开发和利用。

[0036] (二) 鼻窦炎的研究进展

[0037] 鼻窦炎 (sinusitis) 是由于细菌侵入鼻窦, 破坏鼻窦组织, 导致鼻窦发生的急性或慢性炎症。发病部位以上颌窦炎的发病率最高, 其次是筛窦炎、额窦炎和蝶窦炎, 如所有鼻窦受累则称为全鼻窦炎 (pansinusitis)。

[0038] 急、慢性鼻窦炎是一种常见病和多发病, 据文献报道, 仅美国就有 3700 万慢性鼻窦炎患者; 一些美国研究人员认为, 全球鼻窦炎患者约占世界总人口的 14% (约八亿四千万人口), 而且鼻窦炎的病例数逐年都在快速增加。在中国, 由于地域不同, 各地鼻窦炎发病率波动在 10.7% ~ 44.5% 之间。据临床资料统计, 慢性鼻窦炎发病数占耳鼻喉科初诊病人的 13.02%。尤其在中国南方地区, 由于气候潮湿, 鼻窦炎发病率甚高, 上海长海医院耳鼻喉科门诊的初诊病人中约有 1/3 以上是各类鼻窦炎患者, 其中患者年龄在 30 岁以下的占 76.0%, 40 ~ 50 岁间有 6.4%, 50 岁以后尚有 1% 或 2%。

[0039] 由于窦口狭窄, 不利排泄以及过敏性体质等因素, 本病常反复发作, 迁延难愈。而且该病病程长, 往往又伴有头痛、头晕、记忆力减退等症状, 从而给患者的学习、工作、生活带来极不利影响。

[0040] 另外, 鼻窦炎发生后, 炎症可扩展侵犯相邻组织, 极易引起骨髓炎、眼窝蜂窝织炎、

软脑膜炎、脑脓肿,严重的化脓性鼻窦炎甚至还可导致败血症,直接危及病人的生命。有研究证明慢性鼻窦炎的反复刺激还可导致癌变。

[0041] 现代研究表明,慢性鼻窦炎是由多种因素共同作用的结果,但是其中许多因素仍未能被人们了解,其发病机制尚未被完全阐明。中国外学者对其发病因素的研究主要集中在以下几个方面:①细菌或病毒感染;②窦口鼻道复合体(简称:OMC)阻塞;③粘膜纤毛功能障碍;④免疫功能紊乱等。

[0042] 鼻窦炎发病的致病菌多为化脓性球菌,如肺炎双球菌、溶血型链球菌、葡萄球菌等,其次为杆菌,如流感杆菌、变形杆菌等。临床上鼻窦炎的发生多数由于两种病菌混合感染所致。细菌的侵入,使宿主抵抗力受损,鼻粘膜纤毛功能降低,甚至使粘膜的防御机制瘫痪。

[0043] 近年的研究表明,各种原因造成的窦口鼻道复合体阻塞引起通气和引流障碍是造成鼻窦炎迁延不愈和反复发作的主要病因。同时,上述各环节并非孤立存在,而是相互影响、相互作用,导致了鼻窦粘膜持续性炎症反应和不可逆的病理改变。

[0044] 鼻窦炎的发病率高、炎症易扩展引起严重的并发症,而且易反复发作,迁延难愈。目前临床上常用的西药主要是抗生素、去充血剂、化痰剂、止痛剂、类固醇及鼻喷剂等,仅适用于轻症和早期的患者以及手术前的病人,且多数只能不同程度的改善症状,而无法将鼻窦炎彻底根治。大约 2/3 的鼻窦炎患者在外用或服用这些西药后会出现不同程度的副作用,如最常见的是麻黄素滴鼻剂,长期反复使用可导致鼻腔血管舒缩机能失调,嗅神经末梢变性,最后形成药物性鼻炎;抗生素滥用则容易使致病菌产生耐药性,还可能破坏正常菌群的平衡,使之失调,造成不良后果。综上所述,虽然市场上治疗鼻窦炎的药物不少,但疗效不稳定、有不同程度的副作用等缺陷限制了其在临床上的应用。

[0045] (三) 炎症的研究进展

[0046] 外源性损伤因子和内源性损伤因子均可引起细胞各种各样的损伤性病变,与此同时机体的局部和全身则发生一系列复杂的反应,以局限和消灭这些损伤因子,清除和吸收坏死组织、细胞,并修复损伤,这就是机体的防御性反应,即炎症(inflammation)。

[0047] 炎症的局部临床特征是红、肿、痛和功能障碍,炎症所引起的全身反应包括发热和末梢血白细胞计数增多。炎症原本是身体抵御病毒感染的第一道防线,是对身体的保护。但是,当炎症的程度严重或发展成慢性炎症时,它就有可能导致心脏病发作、结肠癌和早老年痴呆症等一系列其它疾病。

[0048] 目前临床常用抗炎镇痛药主要为非甾体类抗炎药(简称:NSAIDs)。NSAIDs 已广泛用于类风湿病病人和非风湿性疾病病人的镇痛,包括急性手术后的疼痛、慢性疼痛、胆绞痛及肾绞痛等腹部疼痛和月经痛。传统的非甾体抗炎药物因用药剂量、疗程和病人年龄的增加,不可避免地出现胃肠道、凝血功能和肾功能方面的损害,制约了它的应用范围。

[0049] NSAIDs 作用机制:是抑制环氧化酶(cyclooxygenase)COX 的活性,从而减少了前列腺素PGs的合成,达到消炎镇痛的功效。COX 酶有两种同工酶,基础表达的 COX-1,主要功能是维持胃肠、肾脏等器官的正常生理功能;诱导表达的 COX-2,可在大脑和炎症局部找到并发挥作用。NSAIDs 的抗炎作用机制认为是抑制了 COX-2,而不良反应的发生是因为抑制了 COX-1。

[0050] 常用的非特异性 NSAIDs 类药物如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、双氯

酚酸钠等因结构狭长,没有选择性,能同时与 COX-1 和 COX-2 的活性部位相结合,既可抑制 COX-1,又可抑制 COX-2 的活性。因而既有消炎镇痛作用,同时常有胃肠道、凝血功能及肾功能等不良反应。

[0051] NSAIDs 治疗的主要问题是不良反应。随着年龄的递增,不良反应越显著,包括胃肠道、肾脏、心血管系统、中枢神经系统。

[0052] (四) 病毒性疾病及其治疗的研究进展

[0053] 据统计,60%~65%流行性传染病是由病毒感染引起的。2002年8月在法国巴黎召开的世界病毒学大会提出的第七份病毒类学报告指出使人类致病的病毒有29个科,7个亚科,53个属,1200多种病毒。发病率高,危害性大的病毒性疾病有6种,如肝炎病毒所致的急慢性肝炎;8种人疱疹病毒引起的巨细胞病毒(简称:CMV)视网膜炎、间质性肺炎、疱疹性脑炎、眼角膜炎、生殖器疱疹、带状疱疹、唇疱疹;呼吸道病毒感染引发的支气管炎、肺炎、麻疹、腮腺炎、脊髓灰质炎;肠道病毒所致急性肠胃炎和婴幼儿腹泻等以及人免疫缺陷病毒(简称:HIV)所致的艾滋病(简称:AIDS)等等。

[0054] 虽然从认识病毒的第一天起,人类就在不断地寻找抗击病毒的有效武器,但是病毒性疾病的治疗,目前仍缺乏专属性强的药物。临床上常用的药物有如下几类:①抑制病毒复制的抗病毒药;②增强机体免疫功能的免疫调剂药;③针对临床症状的止咳、镇痛、退热和消炎等治疗药;④防止继发感染的抗感染药;⑤预防病毒感染的疫苗;⑥阻断病毒传播的消毒药等。

[0055] (五) 镇痛药物研究进展

[0056] 疼痛是人类共有而个体差异很大的一种感受,是身体和内脏受到损害的警报信号。由于疼痛常与自主神经活动、心理和情绪反应交织在一起,有极大的变异性,因此较其他感觉更难研究。长期以来人们对疼痛,包括偏头痛、风湿性关节炎、骨关节炎、背痛、癌性疼痛以及神经源性疼痛的病因、病理的认识尚很肤浅,因此,对大部分疾病引起的疼痛尤其是神经源性疼痛的治疗仍很困难。虽经30多年的努力,但均未获得满意解决,其根本原因是对疼痛的病因学与药理学的认识进展迟缓。目前最常用的镇痛药是非甾体抗炎药(简称:NSAIDs)和阿片类,常用NSAIDs有18种,正在研究之中的多达100种以上。虽然它们的临床疗效较好,但不良反应却令人生畏,如NSAIDs的胃肠道反应、胃溃疡、胃出血以及变态反应等。阿片类则因其成瘾性而依法限用。特别是对伤害性疼痛(nociceptive pain)、复杂性局部疼痛综合征(complex regional pain syndrome,简称:CRPS)和外伤、炎症或其他疾病等引起神经损伤或病变所致的神经源性疼痛治疗难度更大,强效麻醉性镇痛剂也很难奏效。可喜的是,最近几年来对慢性疼痛的病因学与药理学的认识有了突破性进展,使慢性疼痛的病理、生理和治疗学的概念发生了根本性转变,摆脱了传统的NSAIDs和阿片类药物的老框框,开发出一批新型镇痛剂。但大部分正处在研制或临床试验中。此外,近年来中国外学者以N型电压敏感钙离子通道、神经生长因子受体、腺苷激酶、P物质受体和大麻醇受体为靶目标,在开发神经源性疼痛的治疗药物方面亦做了大量工作,寻找治疗神经源性疼痛镇痛剂已成为临床和基础以及治疗药物研究的前沿课题。

[0057] (六) 酚酸类化合物的药理活性研究进展

[0058] 1、抗血小板聚集和防止血栓形成给大鼠静注丹参的七个水溶性成分对大鼠血小板聚集的研究结果表明,丹酚酸A和丹酚酸B对胶原诱导的血小板聚集有较强的抑制作用,

其 IC_{50} 分别为 0.32mmol/L 和 0.26mmol/L, 对 ADP 诱导的聚集, 则丹酚酸 A 有效而丹酚酸 B 无效。迷迭香酸有温和的防止血栓形成的作用, 它是丹参抗血栓作用的有效成分之一。迷迭香酸 (iv) 50mg/kg, 100mg/kg 对大鼠静脉血栓形成的抑制率为 41% 和 55.8% ($P < 0.05$)。

[0059] 2、改善微循环障碍通过观察小鼠肠系膜微动脉血管口径、血流速度及流量在不同条件下的改变情况, 表明丹酚酸 A 和丹酚酸 B 局部给药对肾上腺素所致小鼠肠系膜微循环障碍有明显改善作用, 静注丹酚酸 A 亦有同样作用。

[0060] 3、抗脂质过氧化丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹酚酸 C 和迷迭香酸对小鼠肝匀浆丙二醛 (简称:MDA) 生成的抑制作用均比维生素 E 强, 其抑制强度依次为丹酚酸 A > 丹酚酸 C > 丹酚酸 B > 迷迭香酸, 四种成分对羟自由基的清除作用比甘露醇强 10 ~ 100 倍。对口服 50% 乙醇 15ml/kg 而造成急性酒精中毒的小鼠, 用迷迭香酸 (100mg/kg × 3, po) 治疗后, 小鼠肝脏 MDA 含量显著降低。丹酚酸 A、丹酚酸 B 和迷迭香酸对由维生素 C- 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (简称: NADPH) 或由 Fe^{2+} 一半胱氨酸诱发的大鼠脑、肝、肾微粒体的脂质过氧化都有很强的抑制作用, 其作用强弱依次为丹酚酸 A、丹酚酸 B、迷迭香酸, 比抗氧化剂维生素 E 的作用强 100 ~ 1000 倍。丹酚酸 A 可抑制 Fe^{2+} 一半胱氨酸引起的大鼠心脏和肝脏的线粒体脂质过氧化和 ATP 酶活性的丧失, 抑制脂质过氧化引起的线粒体肿胀以及肝脏线粒体膜流动性下降。

[0061] 4、对阿霉素心脏毒性的预防作用阿霉素的心脏毒性是因其其在心脏产生自由基, 损伤心肌线粒体所致。丹酚酸 A 可清除由阿霉素产生的 $OH \cdot$, 对阿霉素引起的心脏毒性具有预防作用, 而对阿霉素抗肿瘤作用无影响。

[0062] 5、抗胃溃疡丹酚酸 A 有抑制猪胃 $H^+ - K^+ / ATP$ 酶和 PNPP 酶的作用, IC_{50} 分别为 5.2×10^{-7} 和 1.7×10^{-6} mol/L。丹酚酸 A (25mg/kg, ip) 对幽门结扎的大鼠胃酸分泌有很强的抑制作用, 同样剂量丹酚酸 A 能减弱由于水浸或强制性应激而引起的胃部损伤。这些结果表明丹酚酸 A 通过抑制胃 $H^+ - K^+ / ATP$ 酶而具有抑制胃酸分泌和抗溃疡活性。

[0063] 6、减轻尿毒症症状丹酚酸 B 的镁盐能降低由于服用腺嘌呤而引起尿毒症的小鼠血液中的尿氮、肌酸酐、甲基胍、胍基琥珀酸的浓度, 从而显著减轻小鼠尿毒症症状。

[0064] 7、抑制腺苷酸环化酶迷迭香酸和紫草酸及其甲酯对鼠脑的基础腺苷酸环化酶和以 5 μ mol/L 二萜衍生物活化的腺苷酸环化酶均具有较强的抑制作用。

[0065] 8、其他如人参皂苷和一些酚酸化合物是人参抗衰老主要活性成分; 茶多酚是多种酚类衍生物的总称, 约占 25%, 它包括儿茶素、花色素、黄酮和黄酮醇、酚酸四类化合物。它们含有多羟基, 具有酚的性质, 有显著的药理作用, 如能降血糖、血脂、防止动脉粥样硬化; 能与人体中的大肠杆菌、链球菌等细菌以及伤寒、霍乱等病原菌的蛋白质结合, 使之沉淀, 抑制细菌的生长, 促使多种细菌丧失活性; 还能使人体中的尼古丁、脱水吗啡、金鸡纳碱等有毒物质和铅、钴、银、铜等对人体有害的重金属产生沉淀, 减弱或消除危害性。

[0066] 经文献检索等, 到目前为止, 尚未发现有对单味苍耳子的活性部位或活性成分进行追踪筛选的报道, 也未见关于苍耳子活性部位提取物的用途方面的有关报道。

发明内容

[0067] 本发明所需要解决的技术问题是公开了一种中药苍耳子的总提取物的新用途, 以克服现有技术存在的上述缺陷。

[0068] 也就是说,本发明意在明确中药苍耳子的活性部位和活性成分及其制备方法,进而将苍耳子的总提取物用于制备抗炎性反应产品;即本发明涉及中药苍耳子总苷提取物及其制备方法,以及该总苷提取物及其组合物如药物组合物等在制备抗炎性反应产品中的应用。

[0069] 所述的抗炎性反应产品是指用于抗炎及相关病症的产品,抗病毒及相关病症的产品,镇痛及相关病症的产品,诊断、检测、治疗或研究急慢性鼻炎及相关病症的产品,或者是诊断、检测、治疗或研究鼻窦炎及相关病症的产品;其中,所述的抗炎性反应产品是包括抗炎性反应药物、抗炎性反应试剂、抗炎性反应食品或抗炎性反应饮料等中的一种或多种,优选抗炎性反应药物。

[0070] (一) 技术构思

[0071] 自主开发创新药物是中国目前的一项紧迫任务。中国中医药学具有悠久的历史,用中草药预防和治疗疾病方面也积累了丰富的经验,因此从中药中寻找有效的活性成分是一条有效的途径,也是中国创新药物研制的优势之所在。

[0072] 发明人检索了《新编国家中成药》、《临床常用方剂手册》、《中国常用中成药大全》等书籍,并对五官科病人的医院用药和市售药进行了调查统计分析,发现在治疗鼻炎、鼻窦炎的30种常用中药方剂中,含有苍耳子的有23种,占76.7%,且均作为君药或臣药使用,为鼻科要药。因此推测在苍耳子中极有可能存在抗炎、抗菌、抗病毒活性的物质或物质群。但是,由于对其化学成分研究不深入,药理筛选不足,导致活性部位和活性成分不明确以及没有可行的质量标准,限制了苍耳子的进一步开发和利用。

[0073] 因此,本发明通过对单味苍耳子药材的总提取物进行系统的化学成分研究,并筛选和证明该总提取物的活性和用途。

[0074] 经过化学成分研究,证明苍耳子活性部位中的主要成分为二萜苷类化合物和酚酸类化合物。而根据文献检索,发明人发现酚酸类化合物大多具有多种显著的药理活性,如著名的丹酚酸、银杏酚酸等等(见背景技术部分),发明人从而推测苍耳子的抗炎镇痛、抗病毒活性及治疗多种鼻病的临床药效,应主要是通过活性部位苍耳子总苷的药效来发挥的,研究结果也证明和证实了苍耳子总苷提取物具有显著的药理活性。

[0075] (二) 苍耳子总苷提取物

[0076] 1、苍耳子总苷提取物的组成

[0077] 发明人通过对苍耳子药材进行系统的化学成分分离、纯化和结构鉴定等实验研究,发现苍耳子中主要含有大量的挥发油、倍半萜内酯及水溶性苷类化合物。

[0078] 苍耳子总苷提取物中的成分主要包括二萜苷类化合物和酚酸类化合物等两类化合物;以上所述的两类化合物是苍耳子总苷提取物中的主要有效成分,还包括其他成分。

[0079] 其中,二萜苷类化合物在该总苷提取物中的含量范围是0.5%~99%(W/W,即重量百分比),优选5.0%~95.0%;

[0080] 其中,酚酸类化合物在该总苷提取物中的含量范围是0.5%~99%(W/W),优选5.0%~95.0%。

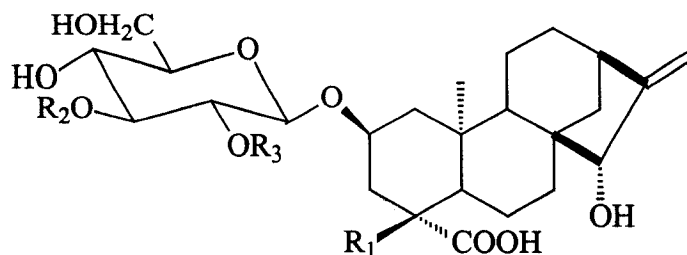
[0081] 其中,其他成分在该总苷提取物中的含量范围是0.5%以下,其他成分是包括鞣质、单糖或多糖、咕吨酮类(xanthones)或类胡萝卜素等中的一种或多种。

[0082] 现有的研究表明,其他成分对药效或药物的使用等方面至少没有负面的影响,而

且分离这些成分成本较高,因此目前没有进一步纯化的必要。

[0083] 2、苍耳子中的二萜苷类化合物的化学结构通式如下:

[0084]



[0085] 其中, R_1 为氢、甲基或羧基中的一种; R_2 、 R_3 为氢、磺酸基、乙酰基、丙酰基或二甲基丙酰基中的一种。

[0086] 表 1 列出了部分二萜苷类化合物的结构式中与 R_1 、 R_2 、 R_3 基团的对应关系:

[0087] 当 $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$ 时,表示二萜苷类化合物 A;

[0088] 当 $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 时,表示二萜苷类化合物 B;

[0089] 当 $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{SO}_3^-$, $R_3 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 时,表示二萜苷类化合物 C;

[0090] 当 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 时,表示二萜苷类化合物 D;

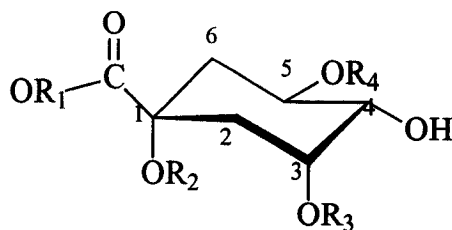
[0091] 当 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{SO}_3^-$, $R_3 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 时,表示二萜苷类化合物 E。

[0092]

	R_1	R_2	R_3
A	COOH	H	H
B	COOH	H	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
C	COOH	SO_3^-	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
D	H	H	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
E	H	SO_3^-	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

[0093] 3、苍耳子中的酚酸类化合物的化学结构通式如下:

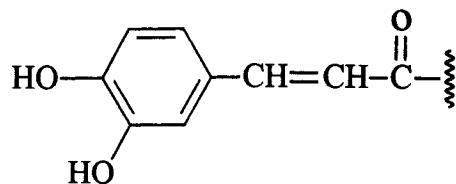
[0094]



[0095] 表 1、苍耳子中几种二萜苷类化合物化学结构式

[0096] 其中, R_1 为氢或碱金属元素中的一种; R_2 、 R_3 和 R_4 为氢或咖啡酰基中的一种。咖啡酰基即 Caffeoyl, 结构如下:

[0097]

[0098] 表 2 列出了部分酚酸类化合物的结构式中与 R_1 、 R_2 、 R_3 基团的对应关系。[0099] 当 $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{Caffeoyl}$ 时, 表示酚酸类化合物 A ;[0100] 当 $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = R_4 = \text{Caffeoyl}$ 时, 表示酚酸类化合物 B ;[0101] 当 $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = R_4 = \text{Caffeoyl}$ 时, 表示酚酸类化合物 C ;[0102] 当 $R_1 = K$, $R_2 = R_4 = H$, $R_3 = \text{Caffeoyl}$ 时, 表示酚酸类化合物 D。

[0103] 表 2、苍耳子中几种酚酸类化合物的化学结构式

[0104]

	R_1	R_2	R_3	R_4
A	H	Caffeoyl	Caffeoyl	Caffeoyl
B	H	Caffeoyl	H	Caffeoyl
C	H	H	Caffeoyl	Caffeoyl
D	K	H	Caffeoyl	H

[0105] (三) 苍耳子总苷提取物的制备方法

[0106] 本发明所说的苍耳子总苷提取物的制备方法包括如下步骤 :

[0107] (1) 提取 : 取苍耳子原料若干, 提取, 得提取液, 即苍耳子总提取物 ;

[0108] (2) 分离纯化 : 将提取液分离纯化, 即得苍耳子总苷提取物。

[0109] 所述的提取方法包括溶剂提取法等本领域公知的所有可以使用的方法。

[0110] 上文所述的溶剂提取法的提取方法是本领域的常规提取方法, 也就是说包括常用的超声提取法、浸渍提取法、渗漉提取法、煎煮提取法、加热回流提取法或连续回流提取法等中的一种或多种 ; 提取次数可以是一次或者是多次。同时, 原料的粉碎度、提取时间、提取温度、设备条件等因素也都能影响提取效率, 必须加以考虑。各种提取方法包括技术细节在内的所有技术资料, 均可以参见有关的教材和相关的技术文献等。

[0111] 上文所述的溶剂提取法所使用的提取溶剂是本领域的常规提取溶剂, 也就是说包括常见的水试剂、亲水性的有机溶剂或亲脂性的有机溶剂等三类提取溶剂的一种或多种 ;

[0112] 所述的水试剂是包括水、酸水或碱水等中的一种 ;

[0113] 所述的亲水性的有机溶剂是一般所说的与水能混溶的有机溶剂, 包括乙醇、乙醇水溶液或甲醇等中的一种或多种, 优选乙醇或不同浓度的乙醇水溶液等中的一种或多种, 进一步优选不同浓度的乙醇水溶液 ;

[0114] 所述的亲脂性的有机溶剂是一般所说的与水不能混溶的有机溶剂, 包括石油醚、氯仿、乙醚、乙酸乙酯、二氯甲烷或二氯乙烷等中的一种或多种, 优选石油醚、氯仿、乙醚、乙

酸乙酯、二氯甲烷或二氯乙烷等中的一种或多种,进一步优选氯仿、乙醚、乙酸乙酯或二氯甲烷等中的一种或多种。

[0115] 上述提取方法所得到的苍耳子总提取物,需进一步分离纯化。

[0116] 所述的分离纯化方法是本领域公知的所有可以使用的方法,包括溶剂分离法,溶剂萃取法(包括萃取法、逆流连续萃取法、逆流分配法或液滴逆流分配法等中的一种或多种),大孔吸附树脂法,沉淀法,盐析法,柱层析法或结晶与重结晶和分步结晶法等中的一种或多种;这些方法均是本领域的公知技术,在需要进一步确证的时候,很容易从有关的教材和相关的技术文献等查阅到包括技术细节在内的所有技术资料。

[0117] 为了使产品性质稳定,便于使用和保存,以及提高产品的生物利用度,还可增加一个优化的步骤,即步骤三:

[0118] (3) 干燥。

[0119] 所述的干燥方法是本领域公知的可以使用的方法,包括常压干燥法如经烘箱烘干、减压干燥法、真空干燥法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、远红外加热干燥法或微波干燥法等中的一种或多种。

[0120] 在具体实施时,需要根据现有的资金、技术和有关的要求,采用其中合适的方法,并选取合适的条件等必要的措施以达到预期的目标。而这些方法也均是本领域的公知技术,在需要进一步确证的时候,都是很容易从有关的教材和相关的技术文献等查阅到包括技术细节在内的所有技术资料。

[0121] (四) 苍耳子总苷提取物的用途

[0122] 1、概述

[0123] 本发明的进一步目的是提供苍耳子总苷提取物的在制备抗炎性反应产品中的新用途,产品是包括药物、试剂、食品或饮料等中的一种或多种,优选药物。

[0124] 通过药理活性筛选证明,采用正丁醇萃取部位或大孔吸附树脂 5~75%乙醇洗脱部位得到的苍耳子总苷提取物为其抗炎、镇痛、抗病毒或诊断、检测、治疗和研究鼻病及相关病症的活性部位。已完成的急性毒性实验证明,小鼠灌胃给药对该活性部位的最大耐受量超过 2.0g/kg,相当于临床推荐用药剂量的 440 倍,表明该有效部位安全可靠,解决了中药复方中成分复杂、有效成分含量低且含有有毒成分的问题。

[0125] 发明人发现苍耳子总苷提取物具有抗炎作用和镇痛作用,能够显著减少炎症肿胀度、抑制毛细血管通透性,并具有抗病毒作用。

[0126] 同时,发明人发现苍耳子总苷提取物能够减轻鼻炎、鼻窦炎所致的鼻粘膜炎症细胞浸润,消除鼻粘膜水肿,抑制粘膜下结缔组织增生从而能改善鼻粘膜肿胀及通气功能,减少鼻分泌物,从而使炎症消退,效果优于临床常用药鼻渊舒口服液等。

[0127] 2、苍耳子总苷提取物及其组合物的使用方法与要求

[0128] 本发明苍耳子总苷提取物可以单独或与其它活性组分联合使用,包括用于制备用于诊断、检测、治疗或研究相关疾病的产品,包括药物、试剂、食品或饮料等,尤其是药物。

[0129] 在具体使用方面,本发明所述的苍耳子总苷提取物能够单独使用,还能够与其他许多化学物质一起使用。无论这些化学物质是否具有生物活性或具有治疗疾病的功能,包括辅助功能如协同放大作用、拮抗或缓解苍耳子总苷提取物的副作用等,这些化学物质是包括医药学上可接受的载体、食品、天然产物、化学合成药物或人类用药等中的一种或多

种；优选包括医药学上可接受的载体或者食品等中的一种或多种；进一步优选医药学上可接受的载体。

[0130] 本文使用的“医药学上可接受的载体”包括任何和所有的生理适用的溶剂、分散介质、胞衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂或吸收延迟剂等中的一种或多种。医药学上可接受载体的例子包括一种或多种的水、盐水、磷酸缓冲盐水、葡萄糖、甘油或乙醇等等及其组合物中的一种或多种。在许多情况下，在该组合物中最好包括等渗剂，例如，糖、诸如甘露醇、山梨醇、山梨醇的多元醇或氯化钠等中的一种或多种。医药学上可接受载体还可以包含少量的辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲液等中的一种或多种，它们增强了该苍耳子总苷提取物的有效期或效力。

[0131] 从具体的分类上看，所说的医药学上可接受的载体是指医药学领域常规的药物载体，包括赋形剂，如淀粉或水等中的一种或多种；润滑剂，如甘油或硬脂酸镁等中的一种或多种；崩解剂，如微晶纤维素等；填充剂，如淀粉或乳糖等中的一种或多种；粘接剂，如预胶化淀粉、糊精、纤维素衍生物、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮等中的一种或多种；渗透压调节剂，如葡萄糖、蔗糖、山梨醇或甘露醇等中的一种或多种；稀释剂，如水等；崩解剂，如琼脂、碳酸钙或碳酸氢钠等中的一种或多种；吸收促进剂，如季铵化合物等；表面活性剂，如十六烷醇等；吸附载体，如高岭土或皂粘土等中的一种或多种；润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁或聚乙二醇等中的一种或多种；另外，还可以在组合物中加入其它辅剂，如香味剂或甜味剂等中的一种或多种。

[0132] 例如，将活性组分苍耳子总苷提取物溶解、混悬或乳化于适宜的水性溶剂中（例如，蒸馏水、生理盐水或格林溶液等中的一种或多种）或油性溶剂中（例如，植物油例如橄榄油、芝麻油、棉籽油、玉米油或丙二醇等中的一种或多种）中，即可制得注射制剂，其中溶剂中可含有分散剂（例如，聚山梨酯 80、聚氧乙烯硬化蓖麻油 60、聚乙二醇、苯甲醇、氯代丁醇或苯酚等中的一种或多种）、渗透压调节剂（例如，氯化钠、甘油、D9-甘露糖、D-山梨醇或葡萄糖等中的一种或多种）。在这种情况下，如有必要，可加入添加剂，例如增溶剂（例如，水杨酸钠或醋酸钠等中的一种或多种）、稳定剂（例如，人血清白蛋白等）、止痛剂（例如，苯甲醇等）等。

[0133] 本发明所述及的苍耳子总苷提取物还可以以组合物的形式联合使用，特别是与用其它化学物质如药物对动物尤其是哺乳动物包括人或其他动物进行治疗所用的组合物或者是类似的组合物。所述哺乳动物，包括人、小鼠、大鼠、羊、猴、牛、猪、马、兔、犬、黑猩猩、狒狒、豺、猕猴或恒河猴等中的一种或多种。例如，可以将本发明苍耳子总苷提取物加入适于给与受治疗者的药用组合物中。通常，该药用组合物包含本发明苍耳子总苷提取物和药学上可接受的载体。

[0134] 苍耳子总苷提取物的组合物特别是药物组合物可以有各种形式，包括例如液体、半固体和固体等剂量形式中的一种或多种；其中所说的药物组合物包括治疗有效量的苍耳子总苷提取物为活性成分，以及一种或多种医药学上可接受的载体。

[0135] 苍耳子总苷提取物的药物组合物可以采用本领域公知的常规生产方法制成各种剂型，例如使活性成分与一种或多种载体混合，然后将其制成所需的剂型。所述的剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂或注射剂等中的一种或多种，采取口服或注射（包括静脉注射、静脉滴注、肌肉注射或皮下注射等中的一种或多种）、粘膜透析等

中的一种或多种给药途径进行抗炎、抗病毒、镇痛以及急性和慢性鼻炎、鼻窦炎及相关病症的诊断、检测、治疗或科学研究。

[0136] 药物组合物优选含有重量比为 0.5%~99% 的活性成分苍耳子总苷提取物,进一步优选含有重量比为 1%~95% 的活性成分苍耳子总苷提取物,最优选含有重量比为 5%~90% 的活性成分苍耳子总苷提取物。

[0137] 苍耳子总苷提取物的药物组合物一般必须无菌且在生产储存条件下稳定。可以将该组合物配制成溶液、微乳液、分散液、脂质体或其它适合于高药物浓度的有序结构。通过将所需量的该苍耳子总苷提取物与所需上述成分的一种或组合一起加入适当的溶剂中并接着进行除菌过滤制备无菌注射液。一般而言,通过将该苍耳子总苷提取物加入含有基本分散介质和所需的上述其它成分的无菌溶媒中制备分散液。在用于制备无菌注射液的无菌粉剂的情况下,推荐的制备方法是真空干燥和冷冻干燥剂。例如,通过诸如卵磷脂的包衣、在分散液的情况下通过保持所需颗粒大小和通过使用表面活性剂,可以保持溶液的适当流动性。通过在该组合物中包括延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸盐或明胶)可以达到注射组合物的延长吸收。

[0138] 用于患者时,本发明所述的苍耳子总苷提取物剂量为 5~20mg/kg·d,该剂量或用量通常根据患者或使用者的年龄和体重以及身体状况或患者症状的状况来决定。

[0139] 本发明苍耳子总苷提取物及其药用组合物可以包括“治疗有效量”或“预防有效量”的本发明苍耳子总苷提取物。“治疗有效量”是指在必要的剂量和时间下有效达到所需治疗效果的量。苍耳子总苷提取物的治疗有效量可以根据诸如个体的病况、年龄、性别和体重以及该苍耳子总苷提取物在该个体引起所需反应的能力等因素而变化。治疗有效量亦指该苍耳子总苷提取物的有益治疗效果超过其任何毒性或有害效果的量。“预防有效量”是指在必要剂量和时间下有效达到所需预防效果的量。因为预防剂量用于患病前或疾病早期的受治疗者,预防有效量通常小于治疗有效量。本发明苍耳子总苷提取物的治疗或预防有效量的典型的非限制性范围是 5~20mg/kg,更优选为 5~10mg/kg。应注意,剂量值将根据欲减轻的疾病类型和严重性变化,也就是说用于患者时,本发明所述的苍耳子总苷提取物的剂量或用量,通常根据患者或使用者的年龄和体重以及身体状况或患者症状的状况来决定。另外,应理解,对于任何特定受治疗者,应随着时间根据个体需要和给与或监督给与所述组合物的人的专业判断调整特定剂量制度,并且本文设定的剂量范围仅为例证性的,并不会限制要求保护的组合物的范围或实践。

[0140] 也就是说,需要根据治疗的对象、给药途径、所治疗疾病和状况等,变化本发明苍耳子总苷提取物的每次和/或每日的剂量或用量。例如,经静脉给予哺乳动物,尤其是成年人(如体重 60kg),所述苍耳子总苷提取物的单剂量约为 5~10mg,优选约 10mg,优选每日给药 1~3 次。可以调整剂量单位,以提供最佳所需反应(例如治疗或预防应答)。例如,可以单次大剂量给药,可以在一段时间内给予几个均分量或根据治疗情况的迫切性按比例降低或增加剂量。配制易于给药和剂量统一的剂量单位形式的非肠道组合物尤其有利。本文使用的剂量单位形式,指适于欲治疗的哺乳动物受治疗者的单元剂量的物理分离单位;每个单位含有预定量的计算用于与所需药用载体一同产生所需治疗效果的活性物苍耳子总苷提取物。本发明的剂量单位形式的规格,由以下确定并直接取决于以下(a)该苍耳子总苷提取物的独特特征和欲达到的特定治疗或预防效果,和(b)在混合这种用于治疗个体

敏感性苍耳子总苷提取物的技术中的内在限制。

[0141] 3、苍耳子总苷提取物及其组合物的药物剂型和给药途径

[0142] 本发明所述的苍耳子总苷提取物及其组合物制备抗炎性反应产品,其中按照饮料、食品技术领域要求制备的产品能够抗炎、抗病毒、镇痛以及诊断、检测、治疗或研究急性和慢性鼻炎、鼻窦炎及其相关病症;按照医药技术领域要求制备的产品能够用于患者的治疗或保健,既能够单独直接用于制备治疗或保健的药物,也能够与许多化学物质进行混合或组合,直接或间接用于制备治疗或保健的药物。这里所述的化学物质与本节上文中所述的相同。

[0143] 在本发明中,所需物料包括本发明的原料、上述配套使用的化学物质等,均应根据实际情况和需要,采用食品级或药用级的物料。

[0144] 本发明所述的苍耳子总苷提取物及其组合物,可以用本领域已知的各种方法给药,尽管在许多治疗用途中推荐的给药途径/给药方式是喷雾剂或口服给药。但是,技术人员会理解给药途径/给药方式随所需的结果而变化。在某些具体实施中,该活性化合物可以与保护该化合物免于快速释放的载体一同制备例如空释制剂,包括移植物传递系统、透皮贴传递系统或微囊传递系统等中的一种或多种。此外,还可以使用生物可降解的、生物相容性聚合物,例如乙烯乙酸乙酯、聚酞、聚羟基乙酸、胶原蛋白、聚正酯或聚乳酸等中的一种或多种。制备这种制剂的许多方法均已申请专利或一般为本领域技术人员所知(参见例如 Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson 编辑, Marcel Dekker, Inc., 纽约, 1978)。

[0145] 本发明所述的苍耳子总苷提取物及其组合物,通常通过口服、鼻吸入、直肠或肠胃外给药等中的一种或多种方式,施用于需要这种治疗的患者。

[0146] 用于口服时,可将其制成常规的固体制剂如片剂、粉剂、粒剂或胶囊等中的一种或多种。在实施时,本发明苍耳子总苷提取物可以与例如惰性稀释剂或可同化的食用载体一同口服。该苍耳子总苷提取物(和其它成分,如果需要)亦可以包于硬或软壳明胶胶囊、压制成片剂或直接加入受治疗者的膳食中。关于口服治疗给药,可以将所述苍耳子总苷提取物与赋形剂一起加入并以可食片剂、颊含片剂、酞剂、胶囊、悬液、糖浆或糯米纸囊剂等等中的一种或多种形式使用。

[0147] 为了以非肠道给药之外给予本发明苍耳子总苷提取物,可能需要用防止其失活的材料对该苍耳子总苷提取物包衣或与该苍耳子总苷提取物一同给予。亦可以将补充的活性化合物加入该组合物中。在具体实施时,将本发明苍耳子总苷提取物与一种或多种可以用于治疗疾病的其它治疗药物共配制和/或共给予。这种联合使用,可以优越地利用较低剂量的该给予的治疗药物,因此避免可能的毒性或与各种单一疗法相关的并发症。

[0148] 制成液体制剂如水剂、油悬浮剂或其它液体制剂中的一种或多种,如糖浆或酞剂等中的一种或多种;用于肠胃外给药时,可将其制成注射用的溶液剂、水剂或油性悬浮剂等中的一种或多种。

[0149] 以上所述的使用形式中,优选的形式是片剂、包衣片剂、胶囊、栓剂、鼻喷雾剂、滴鼻剂或注射剂等中的一种或多种,进一步优选鼻喷雾剂、滴鼻剂或片剂等中的一种或多种,特别优选鼻喷雾剂。

[0150] 此外,苍耳子总苷提取物所使用的药材原料在某些情况下也能够单独直接用于制

备抗炎性反应产品,也能够与许多化学物质进行混合或组合,以组合物的形式直接或间接用于制备抗炎性反应产品。这里所述的化学物质与本节上文中所述的相同。

[0151] 例如,苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末用于制备抗炎性反应产品特别是药物的各种剂型,或者是苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末与有关的辅料用于制备抗炎性反应产品尤其是药物的各种剂型,或者是苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末与有关的制备抗炎性反应产品如药物一起用于制备抗炎性反应产品如药物的各种剂型,或者是苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末与有关的辅助药物一起用于制备抗炎性反应产品如药物的各种剂型,如片剂、胶囊剂、颗粒剂或混悬剂等中的一种或多种,优选胶囊剂。

[0152] 所述的方法之一是将苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末灌装为胶囊剂,方法之二是将苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末与有关的制备抗炎性反应产品如药物一起灌装为胶囊剂,方法之三是将苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末与有关的辅助药物一起灌装为胶囊剂;方法之四是将苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末与有关的辅料一起按常规方法直接压为片剂或颗粒剂,方法之五是将苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末、有关的制备抗炎性反应产品如药物一起与有关的辅料按常规方法直接压为片剂或颗粒剂,方法之六是将苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的粉末、有关的辅助药物一起与有关的辅料按常规方法直接压为片剂或颗粒剂等。

[0153] 除上述的六种基本方法外,还能够选择苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的其他形式或对苍耳子总苷提取物所使用的药材原料进行本领域公知的方法处理后,制备各种剂型的含有苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的产品如药物。但是,需要注意的是,在上述直接使用苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的时候,应先根据所使用的苍耳子总苷提取物的剂量要求,换算得到所需要使用的苍耳子总苷提取物所使用的药材原料的用量。

[0154] 综上所述,本发明苍耳子总苷提取物及其组合物可用于制备抗炎性反应产品,优选药物和食品,进一步优选药物。

[0155] (五) 技术特长

[0156] 本发明有针对性地研究苍耳子总苷提取物,该原料使用安全,互为兼顾,一物多用,最大限度地发挥了作用,而且使用范围特别广,因此容易推广应用,能够在较短的时间内产生巨大的社会效益和经济效益。

[0157] 也就是说,本发明的研究结果可被进一步深入开发为具有临床应用前景的防治鼻炎、鼻窦炎、抗炎镇痛及抗病毒产品尤其是新药。该产品具有疗效确切、有效剂量低、无毒副作用的优点,与中国国内、国际上的同类产品相比具有显著的优势。急、慢性鼻窦炎为临床常见病、多发病,随着全球大气污染的日益严重和环境的恶化,预计鼻窦炎等呼吸系统疾病的发病率将不断攀升。因此,本发明还可为后续的新药研究打下良好的基础,并进一步产生较大的经济效益和社会效益。

[0158] 经过长期的药理学试验,苍耳子总苷提取物具有抗炎、抗病毒、镇痛以及治疗急性和慢性鼻炎、鼻窦炎及其相关病症的活性,直接使用苍耳子总苷提取物,无须经过胃肠道细菌的代谢,使作用更直接,避免个体之间的胃肠道菌群活性有差异造成代谢产物的差异而产生药效上的差异,从而克服了中药给药剂量难以控制的问题,并提高了生物利用度。

[0159] 本发明苍耳子总苷提取物药理作用较强,其原料来源丰富,制备工艺简单,得率

高。

[0160] 苍耳子总苷提取物也是在胃肠道生物转化中的活性形式,直接使用苍耳子总苷提取物,药物的生物利用度高,可以准确控制用药剂量。苍耳子总苷提取物性质稳定,使用苍耳子总苷提取物制备的制剂质量稳定。

[0161] 此外,苍耳子总苷提取物化学性质稳定,抗炎、抗病毒、镇痛以及治疗急性和慢性鼻炎、鼻窦炎及其相关病症的效果明显,故其更适于抗炎、抗病毒、镇痛以及治疗急性和慢性鼻炎、鼻窦炎及其相关病症药物的工业化生产。

[0162] 总之,本发明积极适应了现代医疗、食品、饮料和科研领域的工作需要和人性化服务的需要,是用于制备抗炎性反应产品的安全原料,可直接或间接抗炎、抗病毒、镇痛以及诊断、检测、治疗或研究急性和慢性鼻炎、鼻窦炎及其相关病症。

具体实施方式

[0163] 本发明研究了苍耳子总苷提取物的用途,提供了一种能够用于制备抗炎性反应产品如药物等或者是抗炎性反应产品特别是药物的原料,便于医疗行业和相关行业如食品、饮料等领域的安全使用,包括疾病的诊断、检测、治疗或科学研究等。

[0164] 下面以溶剂提取法为例,详细阐述制备苍耳子总苷提取物的具体操作方法。

[0165] (1) 提取:取苍耳子药材若干,加入提取溶剂混和,提取,将提取液过滤、浓缩,即得苍耳子药材总提取物。

[0166] (2) 分离纯化:将苍耳子药材总提取物经分离纯化步骤,得到苍耳子总苷提取物。

[0167] 这里所说的提取、分离纯化方法包括如上文所述的溶剂提取法、溶剂萃取法或大孔吸附树脂法、柱层析法等本领域公知的提取、分离纯化方法。具体来说:

[0168] 在步骤一中:

[0169] ①在所采用的溶剂提取法中,提取溶剂是包括水、醇类或其他有机溶剂等中的一种或多种,所述的醇类提取溶剂包括甲醇、乙醇、乙醇水溶液、丙醇或丁醇等中的一种或多种,所述的其他有机溶剂包括乙酸乙酯、丙酮等,优选水、甲醇、乙醇、乙醇水溶液、丙醇、丁醇、乙酸乙酯、丙酮等有机溶剂或其混合溶剂中的一种或多种,进一步优选包括乙醇或乙醇水溶液等中的一种,特别优选 60%~90%乙醇水溶液。

[0170] ②所采用的溶剂提取法中,提取方法优选超声提取法、渗漉提取法或加热回流提取法等中的一种或多种,进一步优选加热回流提取法;提取次数可以为一次或多次。

[0171] ③将提取液减压过滤,浓缩得苍耳子药材总提取物,苍耳子药材总提取物的得率是 5.0%~20%,即苍耳子药材总提取物占苍耳子药材总重量的 5.0%~20%。

[0172] 在步骤二中:

[0173] ①所采用的分离纯化方法优选溶剂萃取法,即将苍耳子药材总提取物用水分散,用石油醚脱脂后,再采用适当的有机溶剂萃取以除去脂溶性成分,得到萃取残留物;或直接用适当的有机溶剂进行萃取以除去脂溶性成分,得到萃取残留物;所述的适当的有机溶剂可以选用氯仿、二氯甲烷、乙醚或乙酸乙酯等中的一种或多种进行萃取;萃取次数可以为一次或多次。

[0174] ②在所采用的溶剂萃取法中,还需要将萃取脂溶性成分后所得的萃取残留物,继续采用正丁醇萃取,分取正丁醇层,加入无水硫酸钠脱水后,减压浓缩正丁醇部位,即得苍

耳子总苷提取物。此时,苍耳子总苷提取物的得率为 1%~10%,即苍耳子总苷提取物占苍耳子药材总重量的 1%~10%。

[0175] ③所采用的分离纯化方法也可采用大孔吸附树脂法。所采用的大孔吸附树脂法,可以将苍耳子药材总苷提取物减压回收至无醇味,过滤得滤液,将滤液用蒸馏水调至相对密度 1.0~1.1,上大孔吸附树脂柱,用水洗去水溶性杂质,继用洗脱溶剂如不同浓度的乙醇水溶液进行洗脱,收集 5~75%乙醇洗脱部位,即得富含酚酸类和二萜苷类化合物的洗脱液,减压回收至干,即得苍耳子总苷提取物。此时,苍耳子总苷提取物的得率为 0.5%~10%,即苍耳子总苷提取物占苍耳子药材总重量的 0.5%~10%。优选的洗脱溶剂是浓度为 40%的乙醇水溶液。

[0176] ④苍耳子总苷提取物的大孔吸附树脂制备方法,可以采用多种型号的大孔吸附树脂,包括 D101、D520、D4006、H103、AB-8、Dianion HP 20 或 XAD-7 等非极性及其弱极性树脂中的一种或多种,也可为其它在性能上可以取代上述树脂的填料,优选 AB-8、D101 或 D520 中的一种或多种,特别优选 AB-8。

[0177] 总而言之,在苍耳子总苷提取物的制备方法中,是以苍耳子新鲜药材或市售药材为原料为主;原料粉碎后,顺次采用溶剂提取法、溶剂萃取法或大孔吸附树脂法等中的一种或多种,即得苍耳子总苷提取物的粗品;如果结合减压浓缩干燥、喷雾干燥、冷冻干燥等常用干燥方法中的一种或多种,则可制备得到苍耳子总苷提取物粗品的浸膏或干燥物。

[0178] 如果进一步采用柱层析法等分离纯化方法,则能够得到苍耳子总苷提取物中的酚酸类化合物和二萜苷类化合物等;此时,得到的酚酸类化合物和二萜苷类化合物占苍耳子总苷提取物的含量在 50%~100%,其中,二萜苷类化合物占苍耳子总苷提取物含量的 0.5%~99% (W/W),酚酸占总苷提取物含量的 0.5%~99% (W/W)。

[0179] 下面以几个典型的剂型为例,详细阐述苍耳子总苷提取物各种剂型的具体制备方法。

[0180] 本发明制备粉针剂一般采用常规的冷冻干燥法,以水作为溶媒,其步骤为:取苍耳子总苷提取物,加入赋形剂,加水溶解,加入活性炭,过滤除菌,灌装,半轧塞,冷冻干燥,压塞轧盖即可。所用的赋形剂选自甘露醇、水解明胶、葡萄糖、乳糖或右旋糖苷等中的一种或几种。每瓶含苍耳子总苷提取物 10~100mg。

[0181] 本发明制备粉针剂也可采用喷雾干燥法,以水作为溶媒,其步骤为:取苍耳子总苷提取物,加或不加赋形剂(赋形剂同上),加水溶解,加入活性炭,过滤除菌,喷雾干燥,无菌分装,压塞轧盖即可。每瓶含苍耳子总苷提取物 10~100mg。

[0182] 本发明制备小针剂时,以注射用水作为溶媒配制即可,也可加适量辅料,辅料选自乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇、苯甲酸苄酯或二甲基乙酰胺等中的一种或几种。每支含苍耳子总苷提取物 10~100mg。

[0183] 本发明制备葡萄糖输液或氯化钠输液,以注射用水作为溶媒,加入适量葡萄糖或氯化钠配制即可,也可加适量辅料,辅料选自乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇、苯甲酸苄酯或二甲基乙酰胺等中的一种或几种。每瓶含苍耳子总苷提取物 10~100mg。

[0184] 本发明制备片剂、胶囊、颗粒剂、口服液等口服制剂,辅料可以是乳糖、淀粉、糊精、硬脂酸盐等,按常规技术制备。

[0185] 在本发明中,以上所述的具体实施方式和以下所述的实例均是为了更好地阐述本

发明,并不是用来限制发明的范围。

[0186] 下面通过实施例对本发明作详细描述。

[0187] 实施例 1、苍耳子总苷提取物的制备方法 1

[0188] 苍耳子干燥药材 2.5Kg,用 90%乙醇溶液 50 升回流提取 2 次,每次 2 小时,合并两次提取液,减压浓缩得到浸膏 350g,用 2 升水分散后,顺次以 6 升石油醚分三次萃取脱脂,分别以 6 升氯仿、6 升乙酸乙酯各三次萃取除杂质;萃取残留物用 6 升正丁醇分三次萃取,合并萃取液,冷冻干燥得苍耳子总苷提取物 21g。

[0189] 实施例 2、苍耳子总苷提取物的制备方法 2

[0190] 苍耳子干燥药材 2.5Kg,用 70%乙醇溶液 50 升超声提取 2 次,每次 2 小时,合并两次提取液,减压浓缩得到浸膏 208g,用 2 升水分散后,顺次以 6 升石油醚分三次萃取脱脂,分别以 6 升氯仿、6 升乙酸乙酯各三次萃取除杂质;萃取残留物用 6 升正丁醇分三次萃取,合并萃取液,减压回收至干,得苍耳子总苷提取物 17g。

[0191] 实施例 3、苍耳子总苷提取物的制备方法 3

[0192] 苍耳子干燥药材 2.5Kg,用 75%乙醇溶液 50 升渗漉提取 2 次,每次 24 小时,合并两次提取液,减压浓缩得到浸膏 285g,用 2 升水分散后,顺次以 6 升石油醚分三次萃取脱脂,分别以 6 升氯仿、6 升乙酸乙酯各三次萃取除杂质;萃取残留物用 6 升正丁醇分三次萃取,合并萃取液,减压回收至干,得苍耳子总苷提取物 19g。

[0193] 实施例 4、苍耳子总苷提取物的制备方法 4

[0194] 苍耳子干燥药材 2.5Kg,用 75%乙醇溶液 50 升回流提取 2 次,每次 2 小时,合并两次提取液,减压回收至无醇味,过滤得滤液,滤液用蒸馏水调至相对密度 1.05,上 D101 大孔吸附树脂柱,用水洗去水溶性杂质,继用不同浓度乙醇洗脱,收集 50%乙醇洗脱部位,即得富含酚酸苷类和二萜苷类化合物的洗脱液,减压回收至干,得苍耳子总苷提取物 15g。

[0195] 实施例 5、苍耳子总苷提取物的制备方法 5

[0196] 苍耳子干燥药材 2.5Kg,用 75%乙醇溶液 50 升回流提取 2 次,每次 2 小时,合并两次提取液,减压回收至无醇味,过滤得滤液,滤液用蒸馏水调至相对密度 1.05,上 AB-8 大孔吸附树脂柱,用水洗去水溶性杂质,继用不同浓度乙醇洗脱,收集 50%乙醇洗脱部位,即得富含酚酸苷类和二萜苷类化合物的洗脱液,减压回收至干,得苍耳子总苷提取物 20g。

[0197] 实施例 6、苍耳子总苷提取物滴鼻液的制备

[0198] 取上述得到的苍耳子总苷提取物 45g,加入猪胆膏 20g、马来酸氯苯那敏 0.5g、鱼腥草素钠 8g,加入蒸馏水稀释 10 倍,滤去不溶物,装瓶,灭菌,封口即得苍耳子总苷提取物滴鼻液。

[0199] 实施例 7、苍耳子总苷提取物滴胶囊的制备

[0200] 取上述得到的苍耳子总苷提取物 40g,加入猪胆膏 15g、马来酸氯苯那敏 0.3g、鱼腥草素钠 6g,加入 40%~60%淀粉、糊精、羧甲基淀粉、磷酸氢钙等填充剂、0.5~10%崩解剂羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素制成颗粒并使之干燥,并加入助流剂硬脂酸镁、微分硅胶,使之干燥,然后装入胶囊中,得到产品,即苍耳子总苷提取物胶囊。

[0201] 实施例 8、苍耳子总苷提取物胶囊剂的制备

[0202] (1) 处方

[0203] 苍耳子总苷提取物 1000.0g

[0204]	微晶纤维素	1000g
[0205]	羧甲基淀粉钠	140g
[0206]	无水乙醇	适量
[0207]	滑石粉	80g
[0208]	共制成	10000 胶囊

[0209] (2) 制备工艺按以上处方分别取原料药苍耳子总苷提取物及处方中其它辅料分别过 100 目筛,置 60℃烘干,称取处方量苍耳子总苷提取物与微晶纤维素、羧甲基淀粉钠等量递加法混合均匀,用适量无水乙醇制软材,30 目筛制粒,50 ~ 60℃干燥 2 小时,用 30 目筛整粒,加入处方量的滑石粉和羧甲基淀粉钠混合均匀。

[0210] 实施例 9、苍耳子总苷提取物粉针剂的制备

[0211] 取苍耳子总苷提取物 30g,加入右旋糖苷 30g,加 500ml 注射用水,搅拌使其溶解;加注射用水至 2000ml,加 3.0g 针用活性炭,充分搅拌 30 分钟;脱炭过滤;用 0.22 μm 微孔滤膜过滤;灌装到无菌的西林瓶中,每瓶 2ml,半轧塞;冷冻干燥,再压塞轧盖即可。

[0212] 实施例 10、苍耳子总苷提取物粉针剂的制备

[0213] 取苍耳子总苷提取物 60g,加 500ml 注射用水,搅拌使其溶解;加注射用水至 1000ml,加 1g 针用活性炭,充分搅拌 30 分钟;脱炭过滤;用 0.22 μm 微孔滤膜过滤;冷冻干燥得无菌粉末,分装成 1000 瓶。

[0214] 实施例 11、苍耳子总苷提取物粉针剂的制备

[0215] 取苍耳子总苷提取物 40g,加入乳糖 50g,加 100ml 注射用水,搅拌使其溶解;加注射用水至 1000ml,加 1.5g 针用活性炭,充分搅拌 30 分钟;脱炭过滤;用 0.22 μm 微孔滤膜过滤;喷雾干燥得无菌粉末,分装成 1000 瓶。

[0216] 实施例 12、苍耳子总苷提取物粉针剂的制备

[0217] (1) 处方

[0218]	注射用苍耳子总苷提取物半成品	150g
[0219]	甘露醇	400g
[0220]	注射用水	加至 10000ml
[0221]	共制成	10000 瓶

[0222] (2) 制备工艺

[0223] 按以上处方称取处方量苍耳子总苷提取物,加入到适量注射用水中,搅拌使其溶解;加入处方量甘露醇,搅拌使完全溶解,加注射用水至全量;加入液体量的 0.1% 针用活性炭,充分搅拌 30 分钟;脱炭过滤;用 0.22 μm 微孔滤膜过滤;灌装,半轧塞;冷冻干燥,压塞轧盖。共制得 9735 瓶,成品率为 97.35%。

[0224] 实施例 13、苍耳子总苷提取物小针剂的制备

[0225] 取苍耳子总苷提取物 5g,加 100ml 注射用水,搅拌使其溶解;加注射用水至 1000ml,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤;分装灌装,每瓶 10ml,灭菌即可。

[0226] 实施例 14、苍耳子总苷提取物小针剂的制备

[0227] 取苍耳子总苷提取物 10g,加入丙二醇 30g,加 200ml 注射用水,搅拌使其溶解;加注射用水至 1000ml,加 1.5g 针用活性炭,充分搅拌 30 分钟;脱炭过滤;用 0.22 μm 微孔滤膜过滤;分装灌装,每瓶 5ml,灭菌即可。

[0228] 实施例 15、苍耳子总苷提取物葡萄糖输液的制备

[0229] 取苍耳子总苷提取物 2g, 加入聚乙二醇 10g, 加入葡萄糖 500g, 加 2000ml 注射用水, 搅拌使其溶解; 加注射用水至 5000ml; 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤; 分装灌封, 每瓶 100ml, 灭菌即可。

[0230] 实施例 16、苍耳子总苷提取物葡萄糖输液的制备

[0231] 取苍耳子总苷提取物 2g, 加入葡萄糖 250g, 加 1000ml 注射用水, 搅拌使其溶解; 加注射用水至 5000ml; 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤; 分装灌封, 每瓶 250ml, 灭菌即可。

[0232] 实施例 17、苍耳子总苷提取物氯化钠输液的制备

[0233] 取苍耳子总苷提取物 1g, 加入氯化钠 90g, 加 1000ml 注射用水, 搅拌使其溶解; 加注射用水至 10000ml; 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤; 分装灌封, 每瓶 250ml, 灭菌即可。

[0234] 实施例 18、苍耳子总苷提取物片剂的制备

[0235] 取苍耳子总苷提取物 80g, 微晶纤维素 80g、乳糖 15g、预胶化淀粉 60g, 过筛, 混合均匀, 用适量 10% PVP 乙醇溶液制软材, 制粒, 干燥, 加入硬脂酸镁 3g, 整粒, 压片, 制成 1000 片。

[0236] 实施例 19、苍耳子总苷提取物片剂的制备

[0237] (1) 处方

[0238] 苍耳子总苷提取物 1000.0g

[0239] 微晶纤维素 1170.0g

[0240] 预胶化淀粉 690.0g

[0241] 乳糖 125.0g

[0242] 5% PVP 无水乙醇 适量

[0243] 硬脂酸镁 15.0g

[0244] 共制成 10000 片

[0245] (2) 制备工艺

[0246] 按以上处方分别称取处方量的主药与辅料, 按等量递加法混合均匀后照处方工艺项下进行制软材、制颗粒, 干燥, 整粒等过程, 计算好片重后用单冲压片机和 10.5mm 浅凹冲模压片, 控制裸片硬度 5-7kg, 共制得片剂 9698 片, 成品率为 96.98%。

[0247] 采用滚转喷雾法包衣, 包衣工艺如下:

[0248] 包衣液的配制: 胃溶薄膜衣料: 85G61235, 由上海卡乐康包衣技术有限公司提供

[0249] 包衣工艺: 将待包衣裸片 (硬度 5kg ~ 7kg) 放入包衣锅中, 启动搅拌装置和鼓风加热装置, 待裸片温度升至 40℃ 时, 开始打开喷枪对准片床的上 1/3 处喷入包衣液包衣, 控制片床温度 38℃ ~ 42℃, 气磅压力 6kg, 包衣液流速为 50mL/min, 包衣膜重占包衣片重的 3%。

[0250] 实施例 20、苍耳子总苷提取物的镇痛作用

[0251] 取上述得到的苍耳子总苷提取物 (简称: CE) 适量, 采用醋酸所致小鼠扭体反应模型, 观察苍耳子总苷的镇痛作用。

[0252] (1) 实验方法

[0253] 取 20 ± 2g 小鼠 60 只, 雌雄各半, 随机分组。各组分别按表 6 中剂量连续给药 3d,

并于末次给药前 30min 腹腔注射 0.7% 冰醋酸溶液 (0.1ml/10g 鼠), 5min 后观察记录 10min 内小鼠扭体次数, 结果见表 3。

[0254] (2) 实验结果

[0255] 表 3 结果表明, CE 各组能显著减少醋酸所致小鼠扭体反应次数, 具有镇痛作用。

[0256] 表 3、CE 对醋酸所致小鼠扭体反应的影响 ($X \pm SD$, $n = 10$)

[0257]

组别	剂量	给药途径	扭体次数
生理盐水组	2ml/kg	Ig	21.2±11.0
解热止痛散组	0.1g/kg	Ig	8.5±6.6**
CE 组	10g/kg	Ig	8.0±5.3**
	5.0g/kg	Ig	8.8±7.0**
	2.5g/kg	Ig	11.9±7.8*

[0258] 与生理盐水组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

[0259] 实施例 21、苍耳子总苷提取物对实验性鼻窦炎的治疗作用

[0260] 取上述得到的苍耳子总苷提取物 (简称: CE) 适量, 采用家兔实验性鼻窦炎模型, 光镜观察苍耳子总苷对家兔鼻粘膜组织形态学的影响。

[0261] (1) 实验方法

[0262] 选取体重 2.5kg 左右健康新西兰大白兔 56 只, 雌雄各半, 随机分组。第一天, 全麻, 打开左侧上颌窦窦口, 用明胶海绵阻塞单侧窦口, 手术缝合。全过程按无菌操作进行。次日注入 10^8 CFU/ml 肺炎链球菌悬浮液 0.5ml, 给药组按表 1 中剂量连续给药 10d, 于末次给药后分离培养细胞、取材、制作切片。光镜下观察以下指标: ①鼻粘膜厚度, 为便于定位比较, 以目镜测微尺测得每份标本粘膜隆起顶点至鼻中隔软骨处侧缘的厚度 (包括上皮层和固有膜) 作为粘膜厚度; ②粘膜固有层中腺体数目, 以双侧粘膜隆起下腺体数目的平均数为准; ③粘膜上皮杯状细胞数目, 以随机计数 5 个高倍视野杯状细胞总数之平均数为准; ④粘膜固有层中淋巴小结数, 为切片中淋巴小结之总数。

[0263] (2) 实验结果

[0264] 观察分析各组鼻粘膜组织形态学变化, 结果见表 4。

[0265] 表 3、表 4 结果说明, CE 中、高剂量组显著减轻鼻粘膜炎症细胞浸润, 消除鼻粘膜水肿, 抑制粘膜下结缔组织增生, 减轻鼻粘膜上皮杯状细胞及粘膜固有层中腺体增生的作用, 组织形态学各项指标总体强于左氟沙星组, 高剂量组强于鼻渊舒组。

[0266] 表 4、CE 对家兔鼻窦粘膜组织形态学指标的影响 ($X \pm SD$, $n = 8$)

[0267]

组别	剂量	给药途径	粘膜厚度 (m)	粘膜隆起下腺管数 (个)	粘膜上皮杯状细胞 (个)	淋巴小结数目 (个)
正常组	—	-	0.185±0.036	7.71±1.50	5.38±1.69	2.00±0.82
模型组	—	—	0.402±0.120	17.86±1.95	14.00±2.83	7.29±3.86
左氟沙星组	120mg/kg	ig	0.388±0.083	12.58±2.63*	12.34±3.22	5.77±1.98*
鼻渊舒组	2ml/kg	ig	0.257±0.060**	10.44±1.29*	10.56±1.88*	4.26±0.95*
CE 组	10g/kg	ig	0.230±0.035**	8.71±1.75**	6.88±1.64**	3.14±0.57**
	5.0g/kg	ig	0.260±0.087**	8.85±2.06**	7.02±1.59**	3.45±1.08*
	2.5g/kg	ig	0.343±0.108	10.08±2.46*	11.23±1.20*	4.54±0.80*

[0268] 与模型组比较, *P < 0.05, **P < 0.01

[0269] 实施例 22、苍耳子总苷提取物流感病毒抑制作用

[0270] (1) 实验方法

[0271] ① MDCK (Madin darby canin kidney) 细胞传代和流感病毒 (甲 1 流感病毒) 培养:按文献 (郭元吉,程小雯;1997) 方法进行。

[0272] ②细胞毒性试验:将样品加入已长成单层细胞的细胞板内 0.1mL/孔,并加细胞维持液至 1mL/孔,37℃、5% CO₂ 孵箱内培养 72h,观察细胞病变。同时设 MDCK 细胞对照。实验重复 2 次。结果表明:样品对 MDCK 细胞没有产生非特异性细胞病变 (CPE)。

[0273] ③样品抗流感病毒试验:96 孔 MDCK 细胞培养板培养细胞,分别设细胞对照组、病毒对照组、阳性对照组和试验组。将甲 1 流感病毒加入病毒对照组和试验组,37℃吸附 2h,吸出病毒。将不同浓度样品分别加入到各试验组,37℃、5% CO₂ 培养 3 天,观察试验结果,并计算不同药物对病毒的 50%抑制浓度 (IC₅₀)。

[0274] (2) 实验结果 (见:表 5)

[0275] 实验结果表明,苍耳子总苷提取物对流感病毒具有明显的抑制作用。

[0276] 表 5、苍耳子总苷提取物对流感病毒的抑制作用

[0277]

组别	IC ₅₀ (mmol/L)
CE	4.2
利巴韦林	3.9