

[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 200710015046.0

[51] Int. Cl.

*A61K 36/896 (2006.01)*

*A61K 9/16 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

*A61K 9/48 (2006.01)*

*A61P 19/06 (2006.01)*

[43] 公开日 2008年4月23日

[11] 公开号 CN 101164585A

[22] 申请日 2007.6.21

[21] 申请号 200710015046.0

[71] 申请人 济南康众医药科技开发有限公司

地址 250014 山东省济南市历下区千佛山东  
路81号

[72] 发明人 张为胜 李诗标 葛宝和 张晶

权利要求书2页 说明书13页

[54] 发明名称

一种治疗痛风的药物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种治疗痛风的药物及其制备方法，属药品技术领域。该药配方为苍术、黄柏、怀牛膝、土茯苓、绵萆薢、黄芪、威灵仙、泽泻。制作时依一定比例，经水提，醇沉制备而成，它可以制备成任何一种常用内服剂型。本发明治疗痛风具有良好效果，高效，无毒，使用方便。

1、一种治疗痛风的药物，其特征在于：它由下列重量份的原料药制成：

苍术炒 5-20 份      土茯苓 10-25 份      黄柏炒 5-15 份  
威灵仙 3-15 份      绵萆薢 3-15 份      黄芪 3-15 份  
泽泻 3-15 份      牛膝 3-15 份。

2、根据权利要求1所述的治疗痛风的药物，其特征在于：最佳配方由下列重量份的原料药制成：

最佳为：

苍术炒 15 份      土茯苓 20 份      黄柏炒 10 份  
威灵仙 10 份      绵萆薢 10 份      黄芪 10 份  
泽泻 10 份      牛膝 10 份。

3、根据权利要求1或2所述的治疗痛风的药物制备方法，它包括下列步骤

a) 将所述重量配比的黄柏，加 60%—95%乙醇 6-12 倍量回流提取两次，合并药液，药液滤过，得醇提液；

b) 将所述重量配比的苍术炒、土茯苓、威灵仙、绵萆薢、黄芪、泽泻、牛膝以及黄柏醇提后的药渣共同加水煎煮两次，第一次加水 8-15 倍量，煎煮 2 小时，第二次加水 8-12 倍量，煎煮 2 小时，合并药液，药液滤过，取滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.15 (60℃) 时，加入乙醇使含醇量达到 50%—90%，沉淀，静置 12-36 小时，吸取上清液，得水提液；

c)将所得醇提液和水提液合并，浓缩，干燥，粉碎，得干膏粉；

c)将所得干膏粉与辅料充分混匀，制成药剂任何一种制剂。

4、根据权利要求3所述的治疗痛风的药物制备方法。特征在于：其中步骤a)中将黄柏，加70%乙醇7倍量提取两次，第一次2小时，第二次1小时。步骤b)中加水提取时，第一次加水12倍量，煎煮2小时，第二次加水10倍量，煎煮2小时；加乙醇沉淀时，使含醇量达到70%，静置24小时。

5、根据权利要求1、2、3、或4所述的治疗痛风的药物，其特征在于：该药物是药剂学上的颗粒剂、片剂、胶囊剂、软胶囊剂。

## 一种治疗痛风的药物及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种治疗痛风的药物及其制备方法,属药品技术领域。

### 技术背景

痛风是人类最古老的代谢性疾病之一,亦是遍布全球的世界性疾病。早在公元前多年,医学文献中即有关于痛风的病例记载,但对痛风的真正认识却经历了近千年的漫长过程,而对痛风病因与发病机制的全面了解也只是近几十年才取得一定进展。临床研究结果表明,先天因素如遗传和后天因素如饮食、生活方式等是导致血尿酸升高与痛风发生的关键。

在我国,随着人们工作与生活方式以及饮食结构的不断变化,高尿酸血症与痛风的发病患者人数逐年增加,预计在21世纪前20年内痛风将成为我国仅次于糖尿病的第二号的代谢性疾病。痛风对人类健康的影响不容忽视,必须引起全社会的高度重视。

痛风是由于嘌呤代谢障碍、体内尿酸产生过多或排泄减少,致使尿酸在组织内蓄积引起的一组疾病。临床特点为高尿酸血症、反复发作的急性单关节炎、尿酸钠盐形成痛风石沉积、痛风石性慢性关节炎。若未经适当治疗,最终发展为痛风性肾病。

我国中医学中亦有“痛风”一名,但与西医的痛风并不完全一致。汉代张仲景《金匮要略》中所述的“历节”一证,就类似于痛风症状。而明代李时珍《本草纲目》中所描述的“痛风”为游走性关节疼痛,与痛风不尽相同。因此中医古籍中记载的“痛风”实际上是痹证的别

名。根据痛风的关节症状，应归属于痹证范畴，与痹证中的“热痹”、“顽痹”、“历节”等十分相似。

我国于1948年首次首次确诊2例痛风病例，1958年前仅报道25例痛风，至1990年已有千余例痛风病例报告，其中尚不包括大量漏诊和误诊的病例。改革开放以来，随着经济的迅速发展和高蛋白食物的摄入，痛风及高尿酸血症的患病率亦在不断增加。由于没有进行较大规模的普查，所以目前国内痛风的确切发病率尚不能完全肯定，估计大约在0.1%以下。

本病的治疗，目前国内外尚无有效的根治方法。西医主要用秋水仙碱、消炎痛、双氯芬酸、萘普生、炎痛喜康、布洛芬等，虽然有较好效果，但不良反应明显。如秋水仙碱的毒性反应主要为胃肠道反应，如恶心、呕吐、食欲减退、腹泻等，少数患者可出现脱发、四肢酸痛、肝功损害、骨髓抑制等。因此，年老体弱、肝肾功能不全者应谨慎使用。并且秋水仙碱既不干扰嘌呤及其前体代谢，也无抑制尿酸生成或促进尿酸排泄作用，因此，不能作为抗复发的常规药物；消炎痛的不良反应主要有恶心、呕吐，甚至引起胃黏膜损伤、出血或穿孔，偶有皮疹、粒细胞减少。有活动性溃疡病、肾功能不全的患者忌服。双氯芬酸的不良反应主要有胃肠道功能紊乱、头痛及皮疹。

中医辨证施治，采用汤剂内服、药物保留灌肠、针灸等方法。上述方法虽然有一定疗效，但治愈率还有待进一步提高，治疗手段十分不便，影响患者的依从性。

## 发明内容

本发明的目的是为了克服已有治疗痛风药物的不足，提出一种治疗痛风的药物及其制备方法。本发明疗效显著，无副作用，即可作为痛风的治疗药物，也可作为抗复发的常规药物。

中医认为：痛风的发病多与“湿”邪有关。患者脾虚，运化失司，复多食膏粱厚味，使湿浊内生，内化湿热，久蕴成毒，流行于血脉，外达于关节，内损脏腑，遂发痛风诸症。

本发明针对痛风的病机，确立了健脾燥湿，泄浊解毒，通利关节的治则，制成本发明的药物。本发明的药物含有苍术、黄柏、怀牛膝、土茯苓、绵萆薢、黄芪、威灵仙、泽泻。方中苍术、黄芪健脾补气燥湿，使无湿浊之源，以治其本共为主药；黄柏、泽泻、土茯苓清利湿热，泄浊解毒共为辅药；威灵仙、牛膝、绵萆薢化瘀通络，通利关节共为佐药。诸药合而为用，标本兼治，符合中医治疗大法。

本发明药物各组分用量在下述范围都有较好的疗效，本发明药物含有：

苍术炒 5-20 份	土茯苓 10-25 份	黄柏炒 5-15 份
威灵仙 3-15 份	绵萆薢 3-15 份	黄芪 3-15 份
泽泻 3-15 份	牛膝 3-15 份	

最佳为：

苍术炒 15 份	土茯苓 20 份	黄柏炒 10 份
威灵仙 10 份	绵萆薢 10 份	黄芪 10 份
泽泻 10 份	牛膝 10 份	

以上各组份中，重量是以生药计算的，在本发明中，若重量以克为单位，该组成为成人一天的服用剂量。

以上各组成是按重量份作为配比的，在生产时可按照相应的比例增大或减少，如大规模生产可以以千克或以吨为单位，重量可以增大或减少，但各组份之间的生药重量配比比例不变，成人一天的服用剂

量不变。

本发明药物可以采用中药制剂常规方法制备成任何可药用的常规制剂。例如可将这些原料药粉碎混匀制成散剂冲服；也可以将这些原料药一起水煎，浓缩，滤过，制成口服液；但是为了该药物各原料药更好的发挥药效，优选对原料药黄柏进行乙醇提取，其他原料用水提取，滤过，浓缩，干燥，加入辅料制成片剂、胶囊剂、颗粒剂、滴丸剂、颗粒剂、软胶囊剂；但这并不限制本发明的保护范围

本发明的药物可通过如下方法制备：

a) 将所述重量配比的黄柏，加 60%-95% 乙醇 6-12 倍量回流提取两次，合并药液，药液滤过，得醇提液；

b) 将所述重量配比的苍术炒、土茯苓、威灵仙、绵萆薢、黄芪、泽泻、牛膝以及黄柏醇提后的药渣共同加水煎煮两次，第一次加水 8-15 倍量，煎煮 2 小时，第二次加水 8-12 倍量，煎煮 2 小时，合并药液，药液滤过，取滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.15 (60℃) 时，加入乙醇使含醇量达到 50%-90%，沉淀，静置 12-36 小时，吸取上清液，得水提液；

c) 将所得醇提液和水提液合并，浓缩，干燥，粉碎，得干膏粉；

d) 将所得干膏粉与辅料充分混匀，制成药剂任何一种制剂。

上述制备方法中，优选步骤 a) 中将黄柏，加 70% 乙醇 7 倍量提取两次，第一次 2 小时，第二次 1 小时。步骤 b) 中加水提取时，第一次加水 12 倍量，煎煮 2 小时，第二次加水 10 倍量，煎煮 2 小时；加乙醇沉淀时，使含醇量达到 70%，静置 24 小时。

本发明是在名老中医经验方的基础上，筛选后，经过大量的工艺研

究以及药效学试验所得到的。本发明具有健脾燥湿，泄浊解毒，通利关节之功能。用于治疗痛风疗效显著，无毒副作用。

为了更好的理解本发明，以下通过药效学试验及临床研究进一步阐述本发明治疗痛风的有益效果。下面试验旨在进一步说明本发明的作用，而非本发明的限制。

#### 本发明的主要药效学试验

**摘要：**治疗痛风的药物处方由苍术、黄柏、怀牛膝、土茯苓、绵萆薢、黄芪、威灵仙、泽泻等中药组成，本试验观察了本发明的药物颗粒剂对高尿酸血症小鼠尿酸的降低作用及其特点。给药 21 天，各剂量组均有明显降低血清尿酸作用。用药过程中对动物体重无明显降低作用。

**1. 试验目的：**痛风是由于嘌呤代谢障碍、体内尿酸产生过多或排泄减少，致使尿酸在组织内蓄积引起的一组疾病。临床特点为高尿酸血症，降低尿酸，即可治疗和预防痛风。为了验证本发明的疗效，我们进行了本发明的药物颗粒剂降低动物尿酸作用试验。

#### **2. 受试物：**药物颗粒剂

**3. 动物：**昆明种小鼠，180 只，体重：19-22g，雄性，山东大学实验动物中心提供，许可证号：SCXK 鲁 20030002。

#### **4. 动物饲养环境：**

**4.1 实验室：**温度 20—24℃；湿度 40%—70%。

**4.2 笼具：**苏州新区枫桥净化设备厂生产，许可证号：SCXK(苏)2002-0034。



4.3. 饲料：山东大学实验动物中心提供，合格证号：鲁动饲字200001002。

#### 5. 其他药品：

5.1. 酵母膏，北京奥博星生物技术责任有限公司产品，批号，20060306。

5.2. 别嘌呤醇片，0.1g/片，批号 060503，重庆青阳药业有限公司产品，生理盐水配制需要浓度。

6. 仪器与血清尿酸测定方法：KNOE PRO 型全自动生化分析仪，芬兰康艺仪器公司产品。小鼠摘眼球取血，分离血清，用中生北控生物科技股份有限公司试剂盒，酶比色法，测定血清尿酸水平。

#### 7. 给药途径：口服给药

8. 试验方法：取昆明种小鼠 120 只，除随机取 20 只作正常对照组并每天给予生理盐水外，其余动物灌胃给予酵母膏 30g/kg。5 天后随机分组并同时给予相应的受试物，分别为模型组（20 只，酵母膏 30g/kg）；阳性对照组（20 只，别嘌呤醇 40mg/kg）；本发明的药物颗粒剂小剂量组（20 只，2g/kg）；中剂量组（20 只，4g/kg）；大剂量组（20 只，8g/kg）。给药总体积 0.8ml/只，连续用药 21 天，称重并眼球取血，制备血清，测血尿酸。

#### 9. 结果

在预实验时，获得利用酵母膏灌胃给药，制作高尿酸血症模型的最佳剂量是 30g/kg，超过此剂量时，动物死亡率超过 50%。

第 14 天时，各组动物血尿酸检测结果显示，酵母膏具有明显升

高血液尿酸水平作用。与正常动物比较,  $p < 0.01$ , 别嘌醇能够降低动物血液尿酸水平, 说明实验模型成功。

用药第 21 天时, 本发明的药物颗粒剂各剂量组对动物高尿酸水平显示明显降低作用。剂剂量效应关系不明显, 说明本发明治疗痛风疗效显著, 且长期疗效好于别嘌醇, 具体结果见表 1。用药过程中, 各剂量组对动物体重无明显影响, 说明服用本发明药物的安全性。

表 1 口服三灵仙给药 21 天时各剂量组检测结果 (n=20)

组别	剂量	体重(g)	尿酸(umol/L)	抑制率 (%)
正常	0	32.5±2.3	57.15±30.12**	
模型	0	30.1±5.1	112.87±57.66	
别嘌醇	40mg/kg	33.4±5.1	75.63±57.61	32.9
小剂量	2g/kg	31.8±4.3	14.24±7.79**	87.4
中剂量	4g/kg	36.1±7.3	26.53±25.06**	76.5
大剂量	8g/kg	35.4±7.6	41.67±29.83**	63.1

\*\* 与模型组比较,  $p < 0.01$

#### 本发明的临床研究

一般资料: 均参照WHO关于痛风的诊断标准, 其中男27例, 女3例; 年龄在60~66岁22例, 67~75岁8例; 有家族史者8例, 首次发病9例, 有17例曾接受过西药治疗; 病程1年以内5例, 2-5年21例, 5年以上9例; 血沉增快者17例, 血尿酸均高于 $420 \mu\text{mol/L}$ 。另外, 关节处结石者5例, 胆囊结石者1例; X线示第一及第四跖趾关节骨质蚕食样缺损9例, 均有诱发因素, 诱因包括高嘌呤饮食、饮酒、疲劳、寒冷、局部

感染、精神紧张等。脉象大多弦滑，舌质淡，苔薄白或白腻。

治疗方法：本发明的药物的汤剂，处方炒苍术 15g、土茯苓 20g、黄柏炒 10g、威灵仙 10g、绵萆薢 10g、黄芪 10g、泽泻 10g、牛膝 10g 每日1服水煎，分2次服用，同时嘱患者宜进低嘌呤饮食、禁酒、多饮水有利于排泄，一个月为一疗程。

治疗结果：经治疗后，显效21例，（血尿酸保持在正常范围内，即低于 $360 \mu\text{mol} / \text{L}$ ，关节疼痛消失，功能恢复自如）；有效9例，（临床症状明显改善，但关节活动欠利，血尿酸降至正常或接近正常）；无无效病例。随访中又见复发者，再以本方治疗仍然有效。

### 具体实施方式

以下实施例重量是一人一日处方量的 100 倍

实施例 1：本发明的药物的颗粒剂制备

按重量称取下列原料药：

苍术炒 1500g	土茯苓 2000g	黄柏炒 1000g
威灵仙 1000g	绵萆薢 1000 g	黄芪 1000g
泽泻 1000 g	牛膝 1000 g	

将上述原料药按下列方法制备：

a) 将所述重量配比的黄柏，加 70%乙醇 7 倍量回流提取两次，第一次 2 小时，第二次 1 小时。合并药液，药液滤过，回收乙醇，得醇提液；

b) 将所述重量配比的苍术炒、土茯苓、威灵仙、绵萆薢、黄芪、泽泻、牛膝以及黄柏醇提后的药渣共同加水煎煮两次，第一次加水 12

倍量，煎煮 2 小时，第二次加水 10 倍量，煎煮 2 小时，合并药液，药液滤过，取滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.15 (60℃) 时，加入乙醇使含醇量达到 70%，沉淀，静置 24 小时，吸取上清液，回收乙醇，得水提液；

c) 将所得醇提液和水提液合并，浓缩，干燥，粉碎，得干膏粉；

d) 将所得干膏粉与适量糊精充分混匀，以乙醇液作黏合剂制粒，干燥，制成颗粒剂。

#### 实施例 2：本发明的药物的颗粒剂制备

按重量称取下列原料药：

苍术炒 2000g      土茯苓 2500g      黄柏炒 1500g

威灵仙 1500g      绵萆薢 1500g      黄芪 1500g

泽泻 1500g      牛膝 1500g

将上述原料药按下列方法制备：

a) 将所述重量配比的黄柏，加 96% 乙醇 10 倍量回流提取两次，第一次 2 小时，第二次 1 小时。合并药液，药液滤过，回收乙醇，得醇提液；

b) 将所述重量配比的苍术炒、土茯苓、威灵仙、绵萆薢、黄芪、泽泻、牛膝以及黄柏醇提后的药渣共同加水煎煮两次，第一次加水 12 倍量，煎煮 2 小时，第二次加水 10 倍量，煎煮 2 小时，合并药液，药液滤过，取滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.15 (60℃) 时，加入乙醇使含醇量达到 80%，沉淀，静置 32 小时，吸取上清液，回收乙醇，得水提液；

c) 将所得醇提液和水提液合并，浓缩，干燥，粉碎，得干膏粉；

d) 将所得干膏粉与适量淀粉充分混匀，以乙醇液作黏合剂制粒，干燥，制成颗粒剂。

### 实施例 3：本发明的药物的颗粒剂制备

按重量称取下列原料药：

苍术炒 500g      土茯苓 1000g      黄柏炒 500g

威灵仙 300g      绵萆薢 300g      黄芪 300g

泽泻 300g      牛膝 300g

将上述原料药按下列方法制备：

a) 将所述重量配比的黄柏，加 60%乙醇 8 倍量回流提取两次，第一次 2 小时，第二次 1 小时。合并药液，药液滤过，回收乙醇，得醇提液；

b) 将所述重量配比的苍术炒、土茯苓、威灵仙、绵萆薢、黄芪、泽泻、牛膝以及黄柏醇提后的药渣共同加水煎煮两次，第一次加水 15 倍量，煎煮 2 小时，第二次加水 8 倍量，煎煮 2 小时，合并药液，药液滤过，取滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.15 (60℃) 时，加入乙醇使含醇量达到 60%，沉淀，静置 36 小时，吸取上清液，回收乙醇，得水提液；

c) 将所得醇提液和水提液合并，浓缩，干燥，粉碎，得干膏粉；

d) 将所得干膏粉与适量糊精充分混匀，以乙醇液作黏合剂制粒，干燥，制成颗粒剂。

### 实施例 4：本发明的药物的颗粒剂制备

按重量称取下列原料药：

苍术炒 900g      土茯苓 1200g      黄柏炒 1200g

威灵仙 900g      绵萆薢 900g      黄芪 1500g

泽泻 900g      牛膝 1200g

将上述原料药按下列方法制备：

a) 将所述重量配比的黄柏，加 80%乙醇 9 倍量回流提取两次，第一次 2 小时，第二次 1 小时。合并药液，药液滤过，回收乙醇，得醇提液；

b) 将所述重量配比的苍术炒、土茯苓、威灵仙、绵萆薢、黄芪、泽泻、牛膝以及黄柏醇提后的药渣共同加水煎煮两次，第一次加水 15 倍量，煎煮 2 小时，第二次加水 8 倍量，煎煮 2 小时，合并药液，药液滤过，取滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.15 (60℃) 时，加入乙醇使含醇量达到 70%，沉淀，静置 36 小时，吸取上清液，回收乙醇，得水提液；

c) 将所得醇提液和水提液合并，浓缩，干燥，粉碎，得干膏粉；

d) 将所得干膏粉与适量蔗糖粉充分混匀，以乙醇液作黏合剂制粒，干燥，制成颗粒剂。

实施例 5：本发明的药物的片剂制备

按重量称取下列原料药：

按重量称取下列原料药：

苍术炒 1500g      土茯苓 2000g      黄柏炒 1000g

威灵仙 1000g      绵萆薢 1000g      黄芪 1000g

泽泻 1000 g            牛膝 1000 g

将上述原料药按下列方法制备：

a) 将所述重量配比的黄柏，加 80%乙醇 9 倍量回流提取两次，第一次 2 小时，第二次 1 小时。合并药液，药液滤过，回收乙醇，得醇提液；

b) 将所述重量配比的苍术炒、土茯苓、威灵仙、绵萆薢、黄芪、泽泻、牛膝以及黄柏醇提后的药渣共同加水煎煮两次，第一次加水 15 倍量，煎煮 2 小时，第二次加水 8 倍量，煎煮 2 小时，合并药液，药液滤过，取滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.15 (60℃) 时，加入乙醇使含醇量达到 70%，沉淀，静置 36 小时，吸取上清液，回收乙醇，得水提液；

c) 将所得醇提液和水提液合并，浓缩，干燥，粉碎，得干膏粉；

d) 将所得干膏粉与适量蔗糖粉充分混匀，以乙醇液作黏合剂制粒，干燥，加入适量硬脂酸镁混匀，制成片剂。

实施例 6：本发明的药物的胶囊剂制备

按重量称取下列原料药：

苍术炒 2000g    土茯苓 1000g    黄柏炒 1500g

威灵仙 300g    绵萆薢 1500g    黄芪 1500g

泽泻 1500g    牛膝 1500g

将上述原料药按下列方法制备：

a) 将所述重量配比的黄柏，加 80%乙醇 9 倍量回流提取两次，第一次 2 小时，第二次 1 小时。合并药液，药液滤过，回收乙醇，得醇

提液；

b) 将所述重量配比的苍术炒、土茯苓、威灵仙、绵萆薢、黄芪、泽泻、牛膝以及黄柏醇提后的药渣共同加水煎煮两次，第一次加水 15 倍量，煎煮 2 小时，第二次加水 8 倍量，煎煮 2 小时，合并药液，药液滤过，取滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.15 (60℃) 时，加入乙醇使含醇量达到 70%，沉淀，静置 36 小时，吸取上清液，回收乙醇，得水提液；

c) 将所得醇提液和水提液合并，浓缩，干燥，粉碎，得干膏粉；

d) 将所得干膏粉与适量微分硅胶充分混匀，以乙醇液作黏合剂制粒，干燥，加入适量硬脂酸镁混匀，装入明胶硬胶囊。

实施例 7：本发明的药物的软胶囊剂制备

a) 取包括大豆油、蜂蜡、山梨酸酐单油酸酯和甘氨酸的辅料加热溶解，与上述实施例 1 或实施例 2 或实施例 3 或实施例 4 或实施例 5 或实施例 6 所得干膏粉混合，搅拌均匀，用胶体磨研磨，得软胶囊内容物。

b) 将软胶囊内容物与由明胶、甘油、水、崩解剂和着色剂制成的囊皮一起，采用压制法，进行压制、定型、洗丸、干燥、拣丸、抛光，制得软胶囊。