



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101804119 B

(45) 授权公告日 2011.08.10

(21) 申请号 201010163142.1

(56) 对比文件

(22) 申请日 2010.05.05

CN 101279068 A, 2008.10.08, 1-2.

(73) 专利权人 湖北民康制药有限公司

审查员 翟羽

地址 443002 湖北省宜昌市西陵区西坝路
50号

(72) 发明人 金保林 翟伟东 马志超 黄燕

(74) 专利代理机构 宜昌市三峡专利事务所
42103

代理人 成钢

(51) Int. Cl.

A61K 36/804 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61K 35/36 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种治疗血小板减少的中药制剂及其制备方法

(57) 摘要

一种治疗血小板减少的中药制剂及其制备方法,由猪蹄甲、地黄、赤芍、牡丹皮组成,按中医理论组方,经严格筛选,分别炮制,结合现代先进工艺制法组合而成。具有清热养阴,凉血活血功效。用于原发性血小板减少性紫癜血热伤阴挟瘀证,症见皮肤紫癜、齿衄、鼻衄,妇女月经过多,口渴、烦热、盗汗等。亦可用于肿瘤化疗引起的白细胞减少症中医属热毒伤阴血瘀证患者。本制剂组方合理,疗效确切,安全可靠,药物易得,价格低廉,值得临床推广应用。

1. 一种治疗血小板减少的中药制剂,其特征在于它的活性成分由下述以重量份计的原料药组成:猪蹄甲 104-114;地黄 55-65; 赤芍 45-55;牡丹皮 45-55。

2. 根据权利要求 1 所述的治疗血小板减少的中药制剂,其特征在于它的活性成分由下述以重量份计的原料药组成:猪蹄甲 109;地黄 60; 赤芍 50;牡丹皮 50。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的治疗血小板减少的中药制剂,其特征在于:所述制剂为胶囊剂、片剂或丸剂。

4. 制备权利要求 3 所述的治疗血小板减少的中药制剂的制备方法,其特征在于:

将猪蹄甲洗净后,灭菌,干燥,与其余牡丹皮三味进行超微粉碎,然后分别制成不同的制剂之一。

5. 根据权利要求 3 所述的治疗血小板减少的中药制剂的制备方法,其特征在于:猪蹄甲灭菌方法为湿热灭菌,控制温度为 68~70℃。

6. 根据权利要求 3 所述的治疗血小板减少的中药制剂的制备方法,其特征在于:所述的药材进行超微粉碎是将药材粉碎成极细粉且粉末过 200 目筛。

7. 根据权利要求 3 所述的治疗血小板减少的中药制剂的制备方法,其特征在于:胶囊的制法:将猪蹄甲洗净后,灭菌,干燥,与其余牡丹皮三味进行超微粉碎,装入胶囊,即得。

8. 根据权利要求 3 所述的治疗血小板减少的中药制剂的制备方法,其特征在于:片剂的制法:将猪蹄甲洗净后,灭菌,干燥,与其余牡丹皮三味进行超微粉碎,加入适量糖粉、微晶纤维素,制成颗粒,压片,包衣,即得。

9. 根据权利要求 3 所述的治疗血小板减少的中药制剂的制备方法,其特征在于:丸剂的制法是将猪蹄甲洗净后,灭菌,干燥,与其余牡丹皮三味进行超微粉碎,加入蜂蜜炼至中蜜,再与淀粉混合,制丸,然后干燥打光,即得。

一种治疗血小板减少的中药制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗血小板减少的纯中药制剂药物,本发明还涉及该药物的制备方法。

背景技术

[0002] 血小板减少症是指血小板数低于正常范围所引起的病症。血小板减少症可能源于血小板产生不足,脾脏对血小板的阻留,血小板破坏或利用增加以及被稀释,无论何种原因所致的严重血小板减少,都可引起典型的出血:多发性瘀斑,最常见于小腿;或在受轻微外伤的部位出现小的散在性瘀斑;粘膜出血(如鼻出血,胃肠道和泌尿生殖道和阴道出血,和手术后大量出血,胃肠道大量出血和中枢神经系统内出血),可危及生命。血小板减少性紫癜(ITP)的中医辩证大多属气虚出血,宜用养气止血法,以猪蹄甲、地黄、赤芍和牡丹皮为原料制成的治疗血小板减少的中药制剂未见报道。

发明内容

[0003] 本发明要解决的技术问题是提供一种对血小板减少症有很好治疗效果的中药制剂及其制备方法。

[0004] 本发明的目的是这样实现的:一种治疗血小板减少的中药制剂,它是由下述以重量份计的原料制成的药剂:猪蹄甲 104-114;地黄 55-65;赤芍 45-55;牡丹皮 45-55。

[0005] 一种治疗血小板减少的中药制剂,它是由下述以重量份计的原料制成的药剂:猪蹄甲 109;地黄 60;赤芍 50;牡丹皮 50。

[0006] 所述制剂为胶囊剂、片剂或丸剂。

[0007] 制备治疗血小板减少的中药制剂的制备方法,

[0008] 将猪蹄甲洗净后,灭菌,干燥,与其余牡丹皮等三味进行超微粉碎,然后分别制成不同的制剂。

[0009] 猪蹄甲灭菌方法为湿热灭菌,控制温度为 68~70℃。

[0010] 所述的药材进行超微粉碎是将药材粉碎成极细粉且粉末过 200 目筛。

[0011] 胶囊的制法:将猪蹄甲洗净后,灭菌,干燥,与其余牡丹皮等三味进行超微粉碎,装入胶囊,即得。

[0012] 片剂的制法:将猪蹄甲洗净后,灭菌,干燥,与其余牡丹皮等三味进行超微粉碎,加入适量糖粉、微晶纤维素,制成颗粒,压片,包衣,即得。

[0013] 丸剂的制法是将猪蹄甲洗净后,灭菌,干燥,与其余牡丹皮等三味进行超微粉碎,加入蜂蜜炼至中蜜,再与淀粉混合,制丸,然后干燥打光,即得。

[0014] 本发明提供的治疗血小板减少症的中药制剂,选用纯天然中草药及动物药配伍,按中医理论组方,经严格筛选,分别炮制,结合现代先进生产工艺制成。适用于治疗血小板减少症。

[0015] 为了更好地说明本发明的实质性特点、有效性和安全性,下面结合药理药效、毒理

及临床试验,详细叙述其功能:

[0016] 一、组方机理:

[0017] 本方君药猪蹄甲,本草纲目记载“悬蹄甲,气味咸平,无毒,主治五痔,伏热在腹中,肠痈内蚀”,可见古时也曾入药用疗热毒、血衄等症,经化学分析,猪蹄甲含有 16 种氨基酸、多种肽类、9 种微量元素,不仅为造血营养物,并有助于血细胞的分化成熟与释放,对提升血细胞、升高血红蛋白和改善血象具有一定作用。本方为温热、燔于血分、病邪仍盛、正气已衰而设。热入血分,以耗血、动血为其病变特征。热迫血而妄行,阳络伤则血外溢,阴络伤则血内溢,肺胃受伤,由上升出于口鼻而吐血、衄血、嗽血,肝脏、肠道、肾系受损,则下泄出于二便而便血、溺血。热窜经脉,迫血外溢则发斑。若表邪入里化热,热与血结,遂成蓄血发狂。热不在气,故但欲漱水不欲咽,血蓄下焦,故腹不满而自觉其满,内渗于肠,故大便黑而易结。综上所述,出血、发斑是以动血为其病变特征,蓄血是以血结为其病变特征。究其动血、蓄血之机,均由热入心,肝血分使然。血为热迫,不清其热则血不宁,不滋其阴火不熄,不散其血则瘀血停留,故当凉血以消除出血之因,散血以预防瘀血为患,滋阴以复其阴血之伤。治疗上述清热解毒外,还须凉血散瘀止血。本方猪蹄甲能清热解毒、凉血止血为君药;生地清热凉血、协助猪蹄甲清解血分热毒,并能养阴,以治热甚伤阴为臣药;赤芍、牡丹皮清热凉血、活血散瘀,既能增强凉血之功,又可防止瘀血停滞,允为猪蹄甲、生地之良佐。本方诸药合用清热兼以滋阴,使热清血宁而无耗血之虑,凉血止血兼以散瘀,使血止而无留瘀之弊。

[0018] 二、主要药效学实验研究

[0019] (一) 本制剂对小鼠体重的影响

[0020] 低中高剂量 (0.15g/0.1kg/日, 0.225 g/0.1kg/日, 0.3g/0.1kg/日) 药粉对大鼠每日灌胃一次。连续 60 天,大鼠体重比用药前增加非常显著 ($P < 0.001$),但用药组与对照组之间无显著性差异 ($P > 0.05$)。用药 10 天后称体重,高剂量组大白鼠体重与对照组比较增加缓慢,无显著性差异 ($P > 0.05$),是因大鼠在用药开始时,有不同程度的腹气胀,以后逐渐适应,腹气胀消失。但高剂量组 20 只大鼠中有 2 只在用药期间分别于实验第 28 天、55 天死亡,死亡解剖,肉眼观察胃肠内有气体充盈,但显微镜检,胃肠组织无异常变化,其它脏器均无异常变化。

[0021] (二) 本制剂对小鼠血压的影响

[0022] 连续用药 60 天后,大鼠血压:中、高剂量组比对照组显著升高 ($P < 0.05$),表现为收缩压升高,而舒张压上升不显著,脉压差增大。收缩压上升可能与药粉增强心肌收缩力有关,舒张压上升不显著,即药物对外周血管阻力影响较小。

[0023] (三) 对大鼠心率的影响

[0024] 用药组大鼠的心电图、心率、血压、毛发、粪便、活动、呼吸均无异常变化。

[0025] 三、毒性试验研究

[0026] (一) 急性毒性试验研究

[0027] 根据新药审批办法,《有关中药问题的补充规定和说明》,本药粉因浓度过大,给药体积过大,无法测出 LD₅₀,故给予小白鼠能够接受的最大浓度下的最大体积,进行毒性测定。小白鼠在一日内灌本药粉阿拉伯胶溶液(含本产品粉剂 0.45g)三次,一日内用药总量为 18g/kg,然后连续观察七日,无一例死亡,小白鼠一日用量约为成人常用量(0.097g/kg/

日)的 185 倍。表明本品的临床用量安全。

[0028] (二) 长期毒性试验研究:

[0029] 1、对血液学指标的影响:

[0030] 低、中、高剂量药粉外周血象(包括红、白细胞形态、大小、颜色、血小板计数以及 Hb 含量)与对照比较均无差异。

[0031] 2、对肝肾功能的影响:

[0032] 经实验前后的对照组与用药组的血清生化指标的测定,发现其高剂量组降低 SGPT 作用明显,与对照组比较差异显著($P < 0.05$),提示本品长期应用可能具有一定程度的肝脏保护作用。肝脏功能中的其它指标与对照组比较无异常。

[0033] 对血清尿素氮(BUN)的影响,其中用药后的高剂量组,与对照组比较具有降低作用($P < 0.05$),但考虑到用药前相应的组间也具有差异($P < 0.05$),因而用药后的 BUN 下降无实际意义。

[0034] 3、病理解剖及镜检观察心、肺、脾、肝、肾、胃均无异常,说明本品对脏器无损害。

[0035] 四、临床研究

[0036] 1、原发性血小板减少性紫癜(ITP)的观察:

[0037] 共观察 ITP208 例,其中治疗组(口服 0.27g/粒本产品,每日三次,每次 6 粒,儿童每日三次,每次 3 粒,一个月为一个疗程)148 例,对照组(口服 0.2g/片氨肽素,每日三次,每次 5 片,儿童每日三次,每次 3 片,一个月为一个疗程)60 例。病例选择符合 ITP 诊断标准,根据随机开放式多中心平行试验设计,分为治疗组和对照组,平行观察 60 例后,扩大治疗组,采用自身对照。本组病例门诊 62 例,住院 146 例。以一个月为一个疗程,经过 1~3 个疗程的治疗,治疗组缓解 29 例(19.59%),显效 43 例(29.05%),有效 49 例(33.11%),无效 29 例(18.24%),显效以上者 72 例(48.64%),总有效率 81.76%,与对照药氨肽素比较,治疗组疗效明显优于氨肽素组($P < 0.01$)。治疗组在改善出血程度,提升外周血血小板方面亦均明显优于氨肽素组。本品和氨肽素组治疗后骨髓巨核细胞数量虽有下降但无统计学差异。同时,治疗后的产板巨显著上升,说明本品有改善骨髓巨核细胞成熟障碍的作用。

[0038] 本品治疗 ITP 的疗效不受性别、年龄、病程的影响($P > 0.05$),但本方对不同证型的疗效有差异,主要适用于阴虚血热夹瘀型,疗效达 87.29%,而对气不摄血型疗效为 60.00%,二者有显著差异($P < 0.01$)。符合中医辨证施治的原则。

[0039] II 期临床研究表明,本品是一种较为安全的药物。该药对肝肾功能无损害。少数病例服药后出现腹胀,但不影响继续治疗。仅有 1 例出现恶心、呕吐现象而停药。

[0040] 本品在治疗 ITP 中疗效好,无毒副作用。

[0041] 2、白细胞减少症的观察:

[0042] 各医院观察了本品治疗化疗引起的及不明原因所致的白细胞减少症 191 例。门诊 12 例住院 179 例。以一个月为一疗程,全部病例连续观察治疗二个疗程。治疗结果,治疗组显效 94 例(49.21%),有效 65 例(43.03%),无效 32 例(16.75%),总有效率为 83.25%,治疗组疗效明显高于对照组(56.67%, $P < 0.01$),也高于鲨肝醇+利血生+氨肽素(56.67%, $P < 0.05$)。统计资料表明:本品能显著提高外周血的白细胞数,其疗效优于氨肽素($P < 0.01$),也优于鲨肝醇+利血生+氨肽素($P < 0.001$),治疗组治疗白细胞上升至正常值所需时间明显短于对照组(P 均 < 0.001),本品治疗白细胞减少症,不论男女性别、成人或儿

童、病程长短,均有较好疗效,尤以成年男性疗效更好。

[0043] 3、无毒副作用:经临床长期服药观察,本药对心、肝、肾及骨髓造血功能均未发现毒副作用。

[0044] 4、本制剂组方合理,疗效确切,安全可靠,药物易得,价格低廉,值得临床推广应用。

具体实施方式

[0045] 实施例:治疗血小板减少的中药制剂原料配方如下:

[0046] 原料配方一:猪蹄甲 104g;地黄 55g;赤芍 45g;牡丹皮 45g。

[0047] 原料配方二:猪蹄甲 109g;地黄 60g;赤芍 50g;牡丹皮 50g。

[0048] 原料配方三:猪蹄甲 114g;地黄 65g;赤芍 55g;牡丹皮 55g。

[0049] 治疗血小板减少的中药胶囊制备:按上述配方,将猪蹄甲洗干净,湿热灭菌,温度 68~70℃,压力 68.6/kpa,时间 30 分钟,干燥,粉碎成细粉;牡丹皮抢水洗净、低温干燥后与地黄、赤芍三味超微粉碎成极细粉;将上述粉末过 200 目筛,混匀,装入 1000 粒胶囊中,即得胶囊剂。

[0050] 治疗血小板减少的中药片剂制备:按上述配方,将猪蹄甲洗干净,湿热灭菌,温度 68~70℃,压力 68.6/kpa,时间 30 分钟,干燥,粉碎成细粉;牡丹皮抢水洗净、低温干燥后与地黄、赤芍三味超微粉碎成极细粉;将上述粉末过 200 目筛,加入适量糖粉、微晶纤维素,混匀,制成颗粒,干燥,压制成 1000 片,进行薄膜包衣,即得片剂。

[0051] 治疗血小板减少的中药片剂制备:按上述配方,将猪蹄甲洗干净,湿热灭菌,温度 68~70℃,压力 68.6/kpa,时间 30 分钟,干燥,粉碎成细粉;牡丹皮抢水洗净、低温干燥后与地黄、赤芍三味超微粉碎成极细粉;将上述粉末过 200 目筛,加入适量蜂蜜(蜂蜜炼制成中蜜)、淀粉,混匀,泛制成水蜜丸 1000 丸,打光,即得丸剂。