



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103768357 B

(45) 授权公告日 2016.06.08

(21) 申请号 201410061059.1

CN 101167900 A, 2008.04.30,

(22) 申请日 2014.02.24

CN 103071070 A, 2013.05.01,

(73) 专利权人 南京中医药大学

审查员 左丽

地址 210029 江苏省南京市汉中路 282 号

(72) 发明人 何晓瑾 汪悦 周学平 王磊

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

代理人 杨海军

(51) Int. Cl.

A61K 36/8964(2006.01)

A61P 1/02(2006.01)

(56) 对比文件

CN 102772693 A, 2012.11.14,

CN 102727817 A, 2012.10.17,

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一种具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,它是由下列重量份数的原料制成:黄连 5~10 份,黄芩 10~20 份,半夏 10~20 份,茯苓 15~25 份,蒲黄 15~25 份,知母 15~25 份,升麻 5~10 份,甘草 3~6 份。本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,根据中医药理论和复发性阿弗他溃疡的发病机制选取原料配伍组方,各组份配比科学合理,各组分之间能相互协调、相互促进,起到协同增效的作用,具有很好的清泄积热,滋阴润燥,收敛生肌的功效,能明显减轻 RAU 引起的局部疼痛,并能促进溃疡愈合、延长间歇期、控制溃疡复发的功效,并且本发明提供的中药复方组合物,安全性高,无不良反应,有望开发成新的治疗复发性阿弗他溃疡的新药。

1. 一种具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,其特征在于,它是由下列重量份数的原料制成:

黄连5~10份,黄芩10~20份,半夏10~20份,茯苓15~25份,蒲黄15~25份,知母15~25份,升麻5~10份,甘草3~6份。

2. 根据权利要求1所述的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,其特征在于,它是由下列重量份数的原料制成:

黄连5~8份,黄芩10~15份,半夏10~15份,茯苓15~20份,蒲黄15~20份,知母15~20份,升麻5~8份,甘草3~4份。

3. 权利要求1或2所述的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物在制备治疗复发性阿弗他溃疡药物中的应用。

4. 根据权利要求3所述的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物在制备治疗复发性阿弗他溃疡药物中的应用,其特征在于,把中药复方组合物的提取物与药学上可接受的载体制成胶囊剂、微囊、片剂、颗粒剂或口服液剂型的药物。

一种具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种中药复方,具体涉及一种具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,属于中药制剂技术领域。

背景技术

[0002] 复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer,RAU)又称复发性口腔溃疡,是最常见的口腔黏膜溃疡类疾病,调查发现至少10%~25%的人群患有该病,在特定人群中,RAU的患病率可高达50%,女性的患病率一般高于男性。RAU的好发年龄为10-30岁,溃疡疼痛明显,且反复发作,影响患者进食、言语、情绪,给患者的生活和工作造成了较大困扰。RAU病因不明,近年来大量研究证实免疫因素,尤其是细胞免疫应答在RAU的发病机制中起重要作用,其他诱因包括遗传、局部创伤、食物、药物、精神压力、内分泌、系统性疾病、感染、维生素或微量元素缺乏等。

[0003] 由于RAU的病因及发病机制尚未完全明确,目前国内外还没有根治RAU的特效方法,因此RAU的治疗主要以对症治疗为主,并将减轻疼痛、促进溃疡愈合、延长间歇期作为治疗的目的。

[0004] 目前西医的治疗主要分为药物治疗(局部用药和全身用药)、物理治疗和心理治疗。主张优先选择局部治疗,并将局部应用的糖皮质激素列为治疗RAU的一线药物,包括曲安奈德口腔糊剂及地塞米松软膏、含漱液等。但是,长期局部应用糖皮质激素可能引起口腔念珠菌感染。促进愈合药物和其他局部制剂,如重组人表皮生长因子凝胶、重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶、氨来咕诺糊剂、口腔贴片、双氯芬透明质酸酯凝胶等能减轻疼痛、促进溃疡愈合,但无控制溃疡复发作用;而甘珀酸钠含漱液,环孢素含漱液副作用较多。全身用药选择糖皮质激素也仅是短期有效,控制复发不理想,且副作用大,故不能久用,更不能依赖,否则停药反跳。免疫抑制药,如硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、环孢素等对RAU均有一定的治疗作用,但不良反应较多,可发生厌食、恶心等症状,长期服用可导致骨髓抑制,粒细胞减少,甚至发生再生障碍性贫血,也可引起中毒性肝炎、胰腺炎等。免疫增强药,如转移因子、胸腺素等对RAU有一定疗效,且副作用小,但远期疗效尚不肯定。其他如沙利度胺能迅速减轻症状,明显缩短发作期,美国FDA已批准该药用于治疗AIDS的口腔溃疡损伤,但需注意其致畸等副作用,孕妇禁用,育龄妇女慎用。RAU属于中医学“口糜、口疳、口疮”范畴,中医学对RAU发病原因的认识建立在宏观认识基础上,认为它是全身性疾病的一种局部表现,提出心火上炎、脾胃郁热、肝胆实热、脾虚湿困、脾胃阴虚、肾虚火旺等均可导致本病的发生,治疗上标本兼顾,取得一定的疗效,且具有副作用小、价格低廉等优势,日益得到广大患者的认可。但仍未有治疗RAU的特效药物,许多具有清热解毒养阴生津功效的替代药物治疗本病的疗效尚不确切。

发明内容

[0005] 发明目的:本发明所要解决的技术问题是克服现有技术的不足,以中医药理论为

基础,采用辨证论治,根据复发性阿弗他溃疡的发病机制,科学进行配伍组方,提供一种能有效治疗复发性阿弗他溃疡,疗效明确,副作用小、服用方便的中药复方组合物。

[0006] 技术方案:为了实现以上目的,本发明采用的技术方案为:

[0007] 一种具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,它是由下列重量份数的原料制成:

[0008] 黄连5~10份,黄芩10~20份,半夏10~20份,茯苓15~25份,蒲黄15~25份,知母15~25份,升麻5~10份,甘草3~6份。

[0009] 作为优选方案,以上所述的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,它是由下列重量份数的原料制成:

[0010] 黄连5~8份,黄芩10~15份,半夏10~15份,茯苓15~20份,蒲黄15~20份,知母15~20份,升麻5~8份,甘草3~4份。

[0011] 本发明在中医药理论的指导下,辨证施治,结合复发性阿弗他溃疡的发病机理和发病症状,依据复发性阿弗他溃疡(RAU)“心脾积热”、“脾虚生热”的病机重点,根据中医药理论选取原料科学配伍,本发明所述的中药复方具有健脾泻热、消肿生肌的功效,以标本同治为治疗目标,选用黄连、黄芩、半夏、茯苓、蒲黄、知母、升麻、甘草为原料制备得到具有治疗RAU功效的中药复方。

[0012] 本发明所选取原料的依据为:组分中黄连苦寒清降,清泄心胃积热为君药。黄芩清泻里热,泻火解毒;知母清热泻火,生津润燥,两者共为臣药,既可增强君药清热泻火的作用,又能滋阴以清虚热,生津以润燥。蒲黄活血祛瘀、收敛生肌;半夏苦辛温燥,善于散结燥湿;茯苓健脾泻热消肿;三者共为佐药,既可健脾以泻阴火,又可防君药苦寒太过伤阴。升麻散火解毒,引药上行;甘草调和诸药,共为使药。由以上中医药依据科学选取原料和科学配比原料,各组分之间能相互协调、相互促进,起到协同增效的作用,具有很好的清泄积热,滋阴润燥,收敛生肌的功效,能明显减轻RAU引起的局部疼痛,并能促进溃疡愈合、延长间歇期、控制溃疡复发。

[0013] 本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物可用于制备治疗复发性阿弗他溃疡药物。

[0014] 本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物提取物的制备方法包括以下步骤,取黄连,黄芩,半夏,茯苓,蒲黄,知母,升麻和甘草,加入总药材重量8~12倍的水浸泡20~60min,然后煎煮提取1至3次,每次1至3小时,合并提取液,浓缩得浸膏。

[0015] 本发明所述的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物在制备治疗复发性阿弗他溃疡药物中的应用,把中药复方组合物的提取物与药学上可接受的载体制成胶囊剂、微囊、片剂、颗粒剂或口服液剂型的药物。

[0016] 本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物制成片剂时,把中药复方的提取物与载体乳糖或玉米淀粉,需要时加入润滑剂硬脂酸镁,混合均匀,然后压片制成片剂。

[0017] 本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物制成胶囊剂时把中药复方组合物的提取物和载体乳糖或玉米淀粉混合均匀,整粒,然后装胶囊制成胶囊剂。

[0018] 本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物制成颗粒剂时,把中药复方组合物的提取物和稀释剂乳糖或玉米淀粉混合均匀,整粒,干燥,制成颗粒剂。

[0019] 本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物制成口服液时,把中药复方组合物的提取物加入水和助溶剂溶解,加入糖浆制备得到口服液。

[0020] 有益效果:本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物和现有技术相比具有以下优点:

[0021] 本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,根据中医药理论和复发性阿弗他溃疡的发病机制选取原料配伍组方,各组份配比科学合理,各组分之间能相互协调、相互促进,起到协同增效的作用,具有很好的清泄积热,滋阴润燥,收敛生肌的功效,能明显减轻RAU引起的局部疼痛,并能促进溃疡愈合、延长间歇期、控制溃疡复发,具有很好的治疗复发性阿弗他溃疡的功效,且实验结果表明,本发明提供的中药复方组合物,安全性高,无不良反应。

[0022] 并且本发明提供的具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物可以方便的和药学上可接受的载体制备成各种剂型的药物,方便临床服用。

具体实施方式

[0023] 根据下述实施例,可以更好地理解本发明。然而,本领域的技术人员容易理解,实施例所描述的具体的物料配比、工艺条件及其结果仅用于说明本发明,而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

[0024] 实施例1

[0025] 一种具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,它是由下列重量份数的原料制成:

[0026] 黄连5份,黄芩10份,半夏10份,茯苓15份,蒲黄15份,知母15份,升麻5份,甘草3份。

[0027] 实施例2

[0028] 一种具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,它是由下列重量份数的原料制成:

[0029] 黄连10份,黄芩20份,半夏20份,茯苓25份,蒲黄25份,知母25份,升麻10份,甘草6份。

[0030] 实施例3

[0031] 一种具有治疗复发性阿弗他溃疡的中药复方组合物,它是由下列重量份数的原料制成:

[0032] 黄连8份,黄芩15份,半夏15份,茯苓20份,蒲黄20份,知母20份,升麻8份,甘草4份。

[0033] 实施例4临床研究资料

[0034] 1病例选择

[0035] 1.1一般资料

[0036] 2011年9月至2013年8月在江苏省中医院风湿免疫科和普内科门诊就诊符合中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会、中华口腔医学会中西医结合专业委员会制定的“RAU诊疗指南(试行)”中西医诊断标准及中医“心脾积热”、“脾虚积热”证型的辨证标准确诊的RAU患者106例,其中男性46例,女性60例;年龄18~62岁,平均(38.5±1.2)岁;病程1至15年,平均(3.1±1.0)年。病例采用数字表法随机选择,治疗组54例,对照组52例。

[0037] 1.2诊断标准

[0038] 1.2.1 西医诊断标准

[0039] 由于RAU没有特异性的实验室检测指标,因此RAU的诊断主要以病史特点(复发性、周期性、自限性)及临床特征(黄、红、凹、痛)为依据,一般不需要特殊的实验室检查。根据临床特征,RAU可分为轻型、重型及疱疹型3种类型。

[0040] 1.2.1 中医辨证标准(参考2002年郑筱萸主编的《中药新药临床研究指导原则(试行)》中关于“中药新药治疗复发性口疮的临床研究指导原则”)

[0041] (1)心脾积热证

[0042] 主症:溃疡大小不等,圆或椭圆形,可由小米粒到绿豆或黄豆大小,溃疡数目较多,周围可红肿高起,中央凹陷。局部灼热疼痛,口渴欲饮。

[0043] 次症:面红口鼻灼干而热、烦热,大便干燥,尿黄赤。

[0044] 舌苔:舌尖偏红而干,苔黄或腻。

[0045] 脉象:脉弦细数。

[0046] (2)脾虚生热证

[0047] 主症:溃疡大而较深,边缘发红水肿高起,有灰白或灰黄色渗出,愈合缓慢,易反复发作,大便干燥或不畅,腹胀,口粘或渴。

[0048] 次症:面色萎黄,疲倦乏力,尿清长或黄赤。

[0049] 舌苔:舌淡红苔白腻或黄腻。

[0050] 脉象:脉濡细或沉细。

[0051] 1.3 纳入和排除标准(参考中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会制定的“RAU疗效评价的试行标准”)

[0052] 1.3.1 纳入标准:①至少有2次RAU发病史,且病史1年以上;②溃疡每个月发作1次以上。

[0053] 1.3.2 排除标准:①重型RAU、白塞病;②全身性疾病背景:贫血、消化性溃疡、克隆病、急性感染性疾病、自身免疫性疾病等;③24h内使用镇痛药,1个月内使用抗生素、消炎药,3个月内全身使用皮质类固醇、免疫抑制剂;④肿瘤患者;⑤妊娠妇女。

[0054] 2、治疗方法

[0055] 治疗组:采用本发明实施例1提供的的中药复方组合物,水煎煮,每日一剂,分早晚两次饭后1小时服用。对照组:肿痛安胶囊,每次3粒,每日2次,温开水吞服。

[0056] 两组均服用1个月为1个疗程,治疗结束随访1年观测口腔溃疡复发情况。

[0057] 3 观察指标

[0058] 3.1 主要症状、体征指标:

[0059] 3.1.1 总间歇时间(天)(interval, I):评价时段无溃疡时间总和。

[0060] 3.1.2 总溃疡数(个)(number, N):评价时段溃疡复发数目总和。

[0061] 3.1.3 平均溃疡期(天)(duration, D):评价时段各溃疡持续时间总和除以溃疡总数。

[0062] 3.1.4 疼痛指数(分)(pain, P):采用视觉类比量表(visual analog scale, VAS)记录溃疡期每天的疼痛分值。VAS的含义是采用10cm的直线,直线的0端表示“无痛”,10cm端表示“最剧烈的疼痛”,患者根据疼痛的感觉程度不同,在直线的相应尺度做记录,每天1次。

[0063] 3.2 主要中医证候指标:

- [0064] 包括临床最常见的局部及全身症状(溃疡面疼痛有充血水肿渗出,局部有烧灼感,口干口渴或口粘,大便干结或大便不畅,舌偏红而干苔黄或舌淡红苔腻)。
- [0065] 参考2002年郑筱萸主编的《中药新药临床研究指导原则(试行)》,按下列分级量化标准逐一记录各症状的分值。
- [0066] 3.2.1 溃疡面疼痛有充血水肿渗出
- [0067] 0=无。
- [0068] 2=溃疡直径小于3mm,溃疡表面微湿,色微红,水肿局限于溃疡处,微痛。
- [0069] 4=溃疡直径大于3mm,小于5mm,溃疡表面有灰白(黄)少量渗出,色深红,局部色淡白边缘微高起,疼痛稍明显,但不影响进食。
- [0070] 6=溃疡直径在5mm以上,溃疡表面渗出物多并有伪膜,色紫红,整个病损明显水肿高起色白,疼痛明显且影响进食。
- [0071] 3.2.2 局部有烧灼感
- [0072] 0=无。
- [0073] 2=微有烧灼感。
- [0074] 4=似热水烫过感
- [0075] 6=需含冷水
- [0076] 3.2.3 口干口渴或口粘
- [0077] 0=无。
- [0078] 1=口稍干无渴感,或偶觉口粘。
- [0079] 2=口干思饮,或有时觉得口中粘腻。
- [0080] 3=口干饮不解渴,或持续口中粘腻。
- [0081] 3.2.4 大便干结或大便不畅
- [0082] 0=无。
- [0083] 1=每日有但便干,或大便不成形,每日1-2次,便时稍觉不爽。
- [0084] 2=数日一行,便干,或大便稀溏,每日3-4次,便时不爽。
- [0085] 3=需通便才解,或大便溏泄,每日4次以上,便时不爽。
- [0086] 3.2.5 疲倦乏力
- [0087] 0=无。
- [0088] 1=偶感疲乏,程度轻微,不耐劳力,可坚持轻体力劳动。
- [0089] 2=一般活动即感乏力,间歇出现,勉强支持日常活动。
- [0090] 3=休息亦感疲乏无力,持续出现,不能坚持日常。
- [0091] 3.2.6 舌偏红而干苔黄或舌淡红苔腻
- [0092] 0=无异常。
- [0093] 1=舌偏红而干苔黄或舌淡红苔腻不明显。
- [0094] 2=舌偏红而干苔黄或舌淡红苔腻较明显。
- [0095] 3=舌偏红而干苔黄或舌淡红苔腻明显。
- [0096] 4疗效评价标准(参考中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会制定的“RAU疗效评价的试行标准”和2002年郑筱萸主编的《中药新药临床研究指导原则(试行)》中关于“中药新药治疗复发性口疮的临床研究指导原则”)

[0097] 4.1近期疗效评价标准:药后7天,进行治疗组和对照组的疗效比较。

[0098] 4.1.1DP分级法:显效:平均溃疡期缩短、疼痛指数减小(t检验, $P<0.05$);

[0099] 有效:平均溃疡期缩短(t检验, $P<0.05$)、疼痛指数无改变(t检验, $P>0.05$)或平均溃疡期无改变(t检验, $P>0.05$)、疼痛指数减小(t检验, $P<0.05$);无效:平均溃疡期无改变、疼痛指数无改变(t检验, $P>0.05$)。

[0100] 4.1.2中医证候积分变化:临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30% 。

[0101] 注:计算公式(尼莫地平法)为: $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})\div\text{治疗前积分}]\times 100\%$ 。

[0102] 4.2远期疗效评价标准:痊愈:口腔溃疡未复发在1年以上;显效:总间歇时间延长、总溃疡数减少(t检验, $P<0.05$);有效:总间歇时间延长(t检验, $P<0.05$)、总溃疡数无变化(t检验, $P>0.05$)或总间歇时间无变化(t检验, $P>0.05$)、总溃疡数减少(t检验, $P<0.05$);无效:总间歇时间无变化、总溃疡数无变化(t检验, $P>0.05$)。

[0103] 5统计学处理方法

[0104] 统计治疗前后临床症状、体征及实验室观察指标,采用SPSS19.0软件包分析,计量资料用均数加减标准差($\bar{X}\pm S$),两组间计量资料比较采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料用Ridit分析,检验水平 $\alpha=0.05$,双侧检验。

[0105] 6治疗结果

[0106] 6.1基线比较

[0107] 治疗者基本情况如病例数、性别、年龄、病程及溃疡的部位、大小、数目、类型、疼痛程度等与对照组差异无显著性($P>0.05$),说明治疗组和对照组资料是均衡的,具有可比性。

[0108] 6.2两组近期疗效比较

[0109] 治疗组与对照组比较,平均溃疡期明显缩短($P<0.01$),疼痛指数减小($P<0.05$),具体实验结果如表1所示;治疗组临床疗效显著,总有效率为 100% ,显著优于对照组($P<0.05$),具体实验结果如表2所示;治疗组中医证候疗效临床痊愈率 18.5% ,显效率 59.3% ,总有效率 100% ,显著优于对照组($P<0.01$),具体实验结果见表3。

[0110] 表1两组平均溃疡期及疼痛指数比较($\bar{x}\pm s$)

[0111]

组别	例数(n)	平均溃疡期(天)	疼痛指数(p)
治疗组(实施例1)	54	3.81 ± 1.2^2	1.5 ± 0.36^1
对照组	52	5.15 ± 1.6	1.9 ± 0.48

[0112] 与对照组比较: $^1P<0.05$, $^2p<0.01$

[0113] 表2两组临床疗效比较(n,%)

[0114]

组别	显效	有效	无效	总有效率
治疗组(实施例1)	46(85.2)	8(14.8)	0(0.0)	54(100.0) ¹
对照组	19(36.5)	25(48.1)	8(15.4)	44(84.6)

[0115] 与对照组比较：¹P<0.05

[0116] 表3两组中医证候疗效比较(n,%)

[0117]

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组(实施例1)	10(18.5) ²	32(59.3) ²	12(22.2)	0(0.0)	54(100.0) ²
对照组	0(0.0)	10(19.2)	27(51.9)	15(28.9)	37(71.1)

[0118] 与对照组比较：²P<0.01

[0119] 6.3两组远期疗效比较

[0120] 治疗组在治疗后1年未复发的痊愈率为51.9%，显效率40.7%，总有效率为100%，显著优于对照组(P<0.01)，具体实验结果如表4。

[0121] 表4两组随访1年后疗效比较(n,%)

[0122]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组(实施例1)	28(51.9) ²	22(40.7) ²	4(7.4)	0(0.0)	54(100.0) ²
对照组	2(3.8)	7(13.5)	31(59.6)	12(23.1)	40(76.9)

[0123] 与对照组比较：²P<0.01

[0124] 7安全性观测

[0125] 临床实验过程中，治疗组患者未见不良反应，对照组有1例出现上腹疼痛，食欲减退等症状，但加用保护胃粘膜药物后症状消失。两组均未出现肝肾功能和血、尿常规等指标的异常。安全性检测结果表明本发明提供的中药复方安全性好，长期服用无不良反应。

[0126] 以上临床观察结果表明，本发明提供的中药复方组合物能明显减轻复发性阿弗他溃疡(RAU)引起的局部疼痛，并能促进溃疡愈合、延长间歇期、控制溃疡复发，近期疗效与远期疗效均显著，说明本发明提供的中药复方组合物对RAU有明显治疗作用，并且本发明提供的中药复方组合物长期使用无明显不良反应，可开发成为新一代治疗RAU的新药。

[0127] 以上实施方式只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人了解本发明内容并加以实施，并不能以此限制本发明的保护范围，凡根据本发明精神实质所做的等效变化或修饰，都应涵盖在本发明的保护范围内。