



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102139051 B

(45) 授权公告日 2013.04.17

(21) 申请号 201110075450.3

(22) 申请日 2011.03.28

(73) 专利权人 石药集团欧意药业有限公司
地址 050051 河北省石家庄市中山西路 276 号

(72) 发明人 高志峰 齐新英 杨占秋 周杰
张文静 董新明 刘聪敏 韩彩霞
李艳平

(74) 专利代理机构 石家庄冀科专利商标事务所
有限公司 13108
代理人 李羨民 郭绍华

(51) Int. Cl.

- A61K 36/8968(2006.01)
- A61P 11/00(2006.01)
- A61P 31/14(2006.01)
- A61P 31/16(2006.01)
- A61K 33/06(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101007136 A, 2007.08.01, 全文.

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用

(57) 摘要

一种清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用,其中,所述清热解毒软胶囊的活性成分由以下重量份的原料制成:石膏 670、金银花 134、玄参 107、地黄 80、连翘 67、栀子 67、甜地丁 67、黄芩 67、龙胆 67、板蓝根 67、知母 54、麦冬 54。本发明在临床试验结果表明,清热解毒软胶囊能够降低肺指数,对病毒感染引起的小鼠病毒性肺炎有显著抑制作用,可以用于制备治疗病毒性肺炎的药物。

1. 一种清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用,其特征在于,所述病毒性肺炎为流感病毒引起的病毒性肺炎;所述流感病毒为甲型 H1N1 流感病毒或甲型 H2N2 流感病毒;

所述清热解毒软胶囊的活性成分由以下重量份的原料制成:

石膏 670、金银花 134、玄参 107、地黄 80、连翘 67、栀子 67、甜地丁 67、黄芩 67、龙胆 67、板蓝根 67、知母 54、麦冬 54。

2. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在于,所述清热解毒软胶囊的活性成分由下述步骤制得:取石膏、玄参、地黄、连翘、栀子、甜地丁、龙胆、板蓝根、知母、麦冬十味药材加水温浸 1 小时,煎煮二次,第一次 1 小时,待煮沸后,稍放冷再加入金银花和黄芩,第二次 40 分钟,滤过,滤液合并,浓缩至相对密度约为 1.17,加入乙醇使含醇量达 65%-70%,搅匀,冷藏 48 小时,滤过,滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约为 1.00-1.60,即得。

清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用

发明领域

[0001] 本发明涉及一种清热解毒软胶囊的新用途,具体涉及清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用,属医药技术领域。

背景技术

[0002] 病毒性肺炎是由病毒感染引起的肺部炎症。引起肺炎的病毒以流行性感冒病毒为常见,其他为副流感病毒,巨细胞病毒,腺病毒,鼻病毒,冠状病毒和某些肠道病毒,如柯萨奇,埃可病毒等,婴幼儿还常由呼吸道合胞病毒感染产生肺炎。病毒性肺炎多发生于冬春季节,可散发流行或暴发,需住院治疗的获得性肺炎约8%为病毒性肺炎。婴幼儿、老年人、妊娠妇女、免疫力差者易发病,病情较重,甚至导致死亡。

[0003] 应对病毒感染的主要方式是疫苗和药物治疗。疫苗不能治疗已经发生的病毒感染,再加上疫苗的特异性,因此疫苗的作用就非常有限。目前用于治疗病毒性肺炎的抗病毒药物有金刚烷胺类、利巴韦林、扎那米韦、奥司他韦等,但大多存在较严重的毒副作用和耐药性,临床应用出现神经系统、消化系统和造血系统的不良反应,限制了药物的临床使用。

[0004] 中药为我国的传统医学瑰宝,特别是中药的不良反应通常比化学药低,在抗病毒方面具有得天独厚的优势。因此,寻找抗病毒感染的中药方剂具有重大现实意义。

[0005] 清热解毒软胶囊由石药集团欧意药业有限公司生产,为国家中药保护品种,由于其疗效确切、服用方便,深受广大患者好评。清热解毒软胶囊由石膏、金银花、玄参、地黄、连翘、栀子、甜地丁、黄芩、龙胆、板蓝根、知母和麦冬等十二味药组成的清热解毒药,用于治疗热毒壅盛所致的发热面赤、烦躁口渴、咽喉肿痛等症,流感、上呼吸道感染见上述证候者,疗效确切。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供清热解毒软胶囊的一种新用途,具体地说是在制备治疗病毒性肺炎药物中的应用,其特点是具有预防和治疗病毒引起的急性下呼吸道感染,特别是病毒性肺炎的作用。

[0007] 本发明所述问题是由以下技术方案解决的:

[0008] 一种清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用,其中,所述清热解毒软胶囊的活性成分由以下重量份的原料制成:

[0009] 石膏 670、金银花 134、玄参 107、地黄 80、连翘 67、栀子 67、甜地丁 67、黄芩 67、龙胆 67、板蓝根 67、知母 54、麦冬 54。

[0010] 上述清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用,所述清热解毒软胶囊的活性成分由下述步骤制得:取石膏、玄参、地黄、连翘、栀子、甜地丁、龙胆、板蓝根、知母、麦冬十味药材加水温浸1小时,煎煮二次,第一次1小时,待煮沸后,稍放冷再加入金银花和黄芩,第二次40分钟,滤过,滤液合并,浓缩至相对密度约为1.17,加入乙醇使含醇量达65%-70%,搅匀,冷藏48小时,滤过,滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约为1.00-1.60,即

得。

[0011] 上述清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用,所述病毒性肺炎为呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎。

[0012] 上述清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用,所述病毒性肺炎为流感病毒引起的病毒性肺炎。

[0013] 上述清热解毒软胶囊在制备用于治疗病毒性肺炎药物中的应用,所述流感病毒为甲型 H1N1 流感病毒、甲型 H2N2、甲型 H5N1 或乙型流感病毒。

[0014] 本发明的清热解毒软胶囊在体内动物试验时发现,能够降低肺指数,具有显著地抑制病毒性肺炎的活性,且呈量-效关系,高剂量组肺指数与正常对照组无显著差异性,体内肺指数抑制率大于 40%。中、低剂量组的肺指数与正常对照组有显著差异性($p < 0.05$),肺指数抑制率均大于 10,表明清热解毒软胶囊对病毒感染引起的小鼠病毒性肺炎有显著抑制作用,可以用于病毒性肺炎的治疗,从而使清热解毒软胶囊成为新的治疗病毒性肺炎的药物。

[0015] 本发明所述的流感病毒为甲型 H1N1 流感病毒、甲型 H2N2、甲型 H5N1 或乙型流感病毒。

具体实施方式

[0016] 实施例 1:清热解毒软胶囊的制备

[0017] 1、处方:石膏 3350g,金银花 670g,玄参 535g,地黄 400g,

[0018] 连翘 335g,栀子 335g,甜地丁 335g,黄芩 335g,

[0019] 龙胆 335g,板蓝根 335g,知母 270g,麦冬 270g。

[0020] 2、活性成分提取:以上十二味,除金银花、黄芩外,其余石膏等十味用水温浸 1 小时后,煎煮二次,第一次 1 小时,待煮沸后,稍放冷再加入金银花和黄芩,第二次 40 分钟,滤过,滤液合并,浓缩至相对密度约为 1.17 (80℃),加入乙醇使含醇量达 70%,搅匀,冷藏 48 小时,滤过,滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约为 1.05-1.47,即得。

[0021] 3、软胶囊的制备

[0022] 取 2 中活性成分提取量、卵磷脂 37.4g、蜂蜡 9.4g、棕榈油 56g、硅胶 18.7g,用大豆油补至 1260g 加热并混合均匀,得内容物备用;

[0023] 取明胶 100g、甘油 50g、焦糖色素 4g、赤藓红 0.268g、日落黄 0.3g、亮蓝 0.2g、钛白粉 0.5g 加入纯化水 84g 中,65℃保温使溶化,得软质囊材备用;

[0024] 将内容物及软质囊材分别装入软胶囊压丸机,压制得清热解毒软胶囊 1000 粒,规格为 1.2g/粒清热解毒软胶囊

[0025] 同上法,可制备成 0.6g/粒、0.8g/粒、1.0g/粒的清热解毒软胶囊。

[0026] 实施例 2:清热解毒软胶囊抗甲型 H1N1 流感病毒性肺炎药效学试验

[0027] 一、实验材料

[0028] 病毒 甲型 H1N1 流感病毒。使用前接种于健康受精鸡卵尿囊腔内和小鼠体内扩增增殖,-80℃保存备用。

[0029] 动物 BALB/c 小鼠,5~7 周,雌雄各半,体重为 12±1 g,SPF 级。

[0030] 药物 清热解毒软胶囊由石药集团欧意药业有限公司制备。

[0031] 二、实验方法

[0032] 2.1 清热解毒软胶囊对小鼠的毒性作用和药物剂量的选择

[0033] 将 1.2g/粒清热解毒软胶囊内容物用双蒸水配制成浓度为 150 mg·mL⁻¹ 的药液,经连续 5 天给小鼠灌胃,每天 1 次,每次 0.2 ml,设置正常对照组,观察 20 天。小鼠精神状态无明显异常,体重呈平稳增长趋势,与正常组比较,无明显差异。故将清热解毒软胶囊用于治疗甲型 H1N1 流感病毒所致病毒性肺炎小鼠的高、中、低剂量定为:150 mg·mL⁻¹,75 mg·mL⁻¹,37.5 mg·mL⁻¹;每只动物给药量为 0.2 ml,每天 1 次。

[0034] 2.2 病毒 LD50 测定

[0035] 将上述增殖的肺组织低温离心上清,用血清培养基作 10 倍系列稀释 100,10⁻¹,10⁻²,10⁻³,10⁻⁴,10⁻⁵,10⁻⁶ 共 7 个滴度,每个滴度 8 只小鼠,分别经鼻腔接种小鼠体内,每只 50 μl,设置正常动物组,15 日内观察小鼠症状体重变化及死亡率。感染甲型 H1N1 流感病毒的小鼠,第 3 天开始出现发病症状,表现为寒颤、耸毛、皮毛无光泽、蜷缩、厌食、行动迟缓,食量明显减少,体重持续下降,第 5~6 天为死亡高峰期。Reed-muench 氏法计算病毒 LD50 滴度为 10^{-5.2}。

[0036] 2.3 清热解毒软胶囊对小鼠病毒性肺炎的作用

[0037] 将小鼠随机分为 5 组,每组 7 只,(1)药物高剂量作用组;(2)药物中剂量作用组;(3)药物低剂量作用组;(4)病毒模型对照组;给与同药物组相同体积的双蒸水灌胃;(5)正常小鼠对照组:正常小鼠肺组织上清滴鼻,也仅给与同药物组相同体积的双蒸水灌胃。

[0038] 用无血清培养基将增殖的肺组织上清液的病毒滴度稀释为 1.4LD50,小鼠经乙醚轻度麻醉后,经鼻腔接种于小鼠体内,每只 50 μl,禁水禁食 6~8 h,灌胃给药,每只 0.2 ml,每天 1 次,正常给水喂食。连续灌胃给药治疗 5 d,每次灌胃前禁水禁食 6 h。。最后一次给药后,小鼠禁食 8 h,称重,摘除眼球放血脱颈椎处死动物,打开胸腔摘取全肺,生理盐水洗涤 2 次,称重,逐个计算肺指数和肺指数抑制率。

肺指数=	小鼠肺重	×100%
	小鼠体重	

[0039]

肺指数抑制率=	病毒对照组肺指数-药物组肺指数	×100%
	病毒对照组肺指数	

2.4 统计方法数据处理运用 SPSS17.0 软件完成,组间比较采用 t 检验, X² 检验。

[0040] 三、实验结果

[0041] 清热解毒软胶囊高、中、低三个剂量组肺指数分别为 0.91、1.19 和 1.30,其中高剂量组肺指数与正常对照组无显著差异性,体内病毒抑制率高达 43.5%;中、低剂量组的肺指数与正常对照组有显著差异性(p<0.05),病毒抑制率分别为 26.1% 和 19.3%,均大于 10%,表明对小鼠体内的甲型 H1N1 流感病毒有抑制作用,但效果没有高剂量组佳。由表 1 可知:清热解毒软胶囊对小鼠体内的甲

型 H1N1 流感病毒有抑制作用, 呈量-效关系, 高剂量组病毒抑制率大于 40%。

表 1 清热解毒软胶囊对甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠肺指数影响

组别 group	药物浓度 mg·mL ⁻¹ drug concentrations	动物数(只) No. of mice	肺指数值($\bar{x} \pm s$) Lung index	抑制率(%) Inhibitory rate (%)
正常对照组	-	7	0.83±0.08	-
病毒对照组	-	7	1.61±0.23	-
高剂量组	150	7	0.91±0.13	43.5
中剂量组	75	7	1.19±0.39*▽	26.1
低剂量组	37.5	7	1.30±0.58*▽	19.3

[0042] 研究结果表明清热解毒软胶囊对甲型 H1N1 流感病毒感染引起的小鼠病毒性肺炎有显著治疗作用。

[0043] 实施例 3: 清热解毒软胶囊抗甲型 H2N2 流感病毒性肺炎药效学试验

[0044] 一、实验材料

[0045] 甲型 H2N2 流感病毒, 使用前接种于健康受精鸡卵尿囊腔内和小鼠体内扩增增殖, -80℃ 保存备用。BALB/ c 小鼠, 5~7 周, 雌雄各半, 体重为 12±1 g, SPF 级。清热解毒软胶囊由石药集团欧意药业有限公司制备。

[0046] 二、实验方法

[0047] 2.1 清热解毒软胶囊对小鼠的毒性作用

[0048] 将 1.2g/ 粒清热解毒软胶囊内容物用双蒸水配制成浓度为 150 mg·mL⁻¹ 的药液, 经连续 5 天给小鼠灌胃, 每天 1 次, 每次 0.2 ml, 设置正常对照组, 观察 20 天。小鼠未见明显异常及死亡, 与正常组无明显差异。故将清热解毒软胶囊用于治疗甲型 H2N2 流感病毒所致病毒性肺炎小鼠的高、中、低剂量定为: 150mg·mL⁻¹, 75 mg·mL⁻¹, 37.5mg·mL⁻¹; 每只动物给药量为 0.2 ml, 每天 1 次。

[0049] 2.2 病毒 LD50 测定

[0050] 将上述增殖的肺组织低温离心上清, 用血清培养基作 10 倍系列稀释 100, 10⁻¹, 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶ 共 7 个滴度, 每个滴度 8 只小鼠, 分别经鼻腔接种小鼠体内, 每只 50 μl, 每天观察小鼠症状体重变化, 于 15 日内观察死亡率, 设置正常动物组。感染甲型 H2N2 流感病毒的小鼠, 第 3 天开始出现发病症状, 表现为寒颤、耸毛、皮毛无光泽、蜷缩、厌食、行动迟缓, 食量明显减少, 体重持续下降, 第 5~6 天为死亡高峰期。Reed-muench 氏法计算甲型 H2N2 流感病毒 LD50 滴度为 10^{-4.6}。

[0051] 2.3 清热解毒软胶囊对小鼠病毒性肺炎的作用

[0052] 将小鼠随机分为 5 组, 每组 7 只, (1) 药物高剂量作用组; (2) 药物中剂量作用组; (3) 药物低剂量作用组; (4) 病毒模型对照组; 给与同药物组相同体积的双蒸水灌胃; (5) 正常小鼠对照组; 正常小鼠肺组织上清滴鼻, 也仅给与同药物组相同体积的双蒸水灌胃。

[0053] 用无血清培养基将增殖的肺组织上清液的病毒滴度稀释为 15LD50, 小鼠经乙醚轻度麻醉后, 经鼻腔接种于小鼠体内, 每只 50 μl, 禁水禁食 6~8 h, 灌胃给药, 每只 0.2 ml, 每天 1 次, 正常给水喂食。连续灌胃给药治疗 5 d, 每次灌胃前禁水禁食 6 h。。最后一

次给药后,小鼠禁食 8 h,称重,摘除眼球放血脱颈椎处死动物,打开胸腔摘取全肺,生理盐水洗涤 2 次,称重,逐个计算肺指数和肺指数抑制率。

肺指数=	小鼠肺重	×100%
	小鼠体重	

[0054]

肺指数抑制率=	病毒对照组肺指数—药物组肺指数	×100%
	病毒对照组肺指数	

三、实验结果

[0055] 清热解毒软胶囊高、中、低三个剂量组肺指数分别为 0.85、1.26 和 1.35,其中高剂量组肺指数与正常对照组无显著差异性,体内病毒抑制率高达 46.2%;中、低剂量组的肺指数与正常对照组有显著差异性($p < 0.05$),病毒抑制率分别为 20.2%和 14.6%,均大于 10%,表明对小鼠体内的甲型 H2N2 流感病毒有抑制作用,但效果没有高剂量组佳。由表 2 可知:清热解毒软胶囊对小鼠体内的甲型 H2N2 流感病毒有抑制作用,呈量-效关系,高剂量组病毒抑制率大于 40%。

[0056] 表 2 清热解毒软胶囊对甲型 H2N2 流感病毒感染小鼠肺指数的影响

组别 group	药物浓度 mg/mL-1 drug concentrations	动物数(只) No. of mice	肺指数值($\bar{x} \pm s$) Lung index	抑制率(%) Inhibitory rate (%)
[0057] 正常对照组	-	7	0.79±0.05	-
病毒对照组	-	7	1.58±0.36	-
高剂量组	150	7	0.85±0.24	46.2

结果表明清热解毒软胶囊对甲型 H2N2 流感病毒感染引起的小鼠病毒性肺炎有显著治疗作用。

[0058] 实施例 4:清热解毒软胶囊抗乙型流感病毒性肺炎药效学试验

[0059] 一、实验材料

[0060] 乙型流感病毒,使用前接种于健康受精鸡卵尿囊腔内和小鼠体内扩增增殖, -80℃ 保存备用。BALB/ c 小鼠,5~7 周,雌雄各半,体重为 12±1 g,SPF 级。清热解毒软胶囊由石药集团欧意药业有限公司制备。

[0061] 二、实验方法

[0062] 1、清热解毒软胶囊对小鼠的毒性作用

[0063] 将 0.6g/粒清热解毒软胶囊内容物用双蒸水配成浓度为 150ml·mL⁻¹ 的药液,经连续 5 天给小鼠灌胃,每天 1 次,每次 0.2 ml,设置正常对照组,观察 20 天,小鼠未见明显异常及死亡,与正常组无明显差异。故将清热解毒软胶囊用于治疗乙型流感病毒所致病毒性肺炎小鼠的高、中、低剂量定为:150ml·mL⁻¹,75ml·mL⁻¹,37.5ml·mL⁻¹;每只动物给药量为 0.2 ml,每天 1 次。

[0064] 2、病毒 LD50 测定

[0065] 将上述增殖的肺组织低温离心上清,用血清培养基作 10 倍系列稀释 100,10⁻¹,10⁻²,10⁻³,10⁻⁴,10⁻⁵,10⁻⁶ 共 7 个滴度,每个滴度 8 只小鼠,分别经鼻腔接种小鼠体内,每只 50 μ l,每天观察小鼠症状体重变化。于 15 日内观察死亡率,设置正常动物组。感染乙型流感病毒的小鼠,第 3 天开始出现发病症状,表现为寒颤、耸毛、皮毛无光泽、蜷缩、厌食、行动迟缓,食量明显减少,体重持续下降,第 4 ~ 5 天为死亡高峰期。Reed-muench 氏法计算乙型流感病毒 LD₅₀ 滴度为 10^{-2.6}。

[0066] 3、清热解毒软胶囊对小鼠病毒性肺炎的作用

[0067] 将小鼠随机分为 5 组,每组 7 只,(1)药物高剂量作用组;(2)药物中剂量作用组;(3)药物低剂量作用组;(4)病毒模型对照组:给与同药物组相同体积的双蒸水灌胃;(5)正常小鼠对照组:正常小鼠肺组织上清滴鼻,也仅给与同药物组相同体积的双蒸水灌胃。