



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 118576681 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 22

(21) 申请号 202411069559.X

(22) 申请日 2024.08.06

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 118576681 A

(43) 申请公布日 2024.09.03

(73) 专利权人 深圳市安美信生物医药科技有限公司

地址 518000 广东省深圳市龙华新区工业
西路龙胜时代大厦8楼808-809室

(72) 发明人 严富国 王建伟 詹泰生
托马斯·瑞伯格 李素媚 王肇泽

(51) Int.Cl.

A61K 36/9066 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/42 (2017.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61P 1/16 (2006.01)

C07K 7/64 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 109432280 A, 2019.03.08

CN 101810759 A, 2010.08.25

审查员 汤明秀

权利要求书2页 说明书14页
序列表(电子公布)

(54) 发明名称

一种保肝护肝的组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种组合物及其制备方法,所述组合物包含水飞蓟、枳椇子、葛根、忧遁草、显齿蛇葡萄叶、姜黄、甘草、刺梨、桑葚、蒲公英、Acanthosicyos horridus、Lithops schwantesii;多烯磷脂酰胆碱、玉米低聚肽粉、有机硒。所述组合物具有养肝、护肝、改善肝功能损伤的作用,可降低转氨酶。本发明的养肝护肝组合物未观察到毒副作用,未观察到肝肾功能损害,安全性高;且制备工艺简单、技术成熟,药物性能稳定可靠,有效提高了生产效率,降低了生产成本。另外,本发明还提供了具有保肝护肝作用的新结构的环肽AhLs-CP和小分子化合物AhLs-CGI,及其医药用途。

1. 一种组合物,其特征在于,所述组合物包括如下重量份的各组分:

水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份;多烯磷脂酰胆碱40-60重量份、玉米低聚肽粉50-70重量份、硒代半胱氨酸40-60重量份;

所述水飞蓟为水飞蓟成熟果实,所述枳椇子为枳椇成熟种子,所述葛根为野葛的干燥根,所述忧遁草为忧遁草全株,所述显齿蛇葡萄叶为显齿蛇葡萄的叶,所述姜黄为姜黄根茎,所述甘草为甘草根和根茎,所述刺梨为刺梨果实,所述桑葚为桑葚果实,所述蒲公英为蒲公英全株,所述*Acanthosicyos horridus*为*Acanthosicyos horridus*全株且不含果实,所述*Lithops schwantesii*为*Lithops schwantesii*全株;所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜,所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花。

2. 一种组合物,其特征在于,所述组合物通过以下步骤制备得到:

取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份;分别粉碎,均匀混合,得到混粉;所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜,所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花;

向混粉中加入混粉10倍重量的无水乙醇,加热至50℃并搅拌5小时,冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,即得。

3. 一种组合物,其特征在于,所述组合物通过以下步骤制备得到:

取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份;分别粉碎,混合均匀,得到混粉;所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜,所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花;

向混粉中加入混粉10倍重量的无水乙醇,加热至50℃并搅拌5小时,冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,得到固体粉末;

取所述固体粉末,加入占固体粉末质量的5/6的多烯磷脂酰胆碱、占固体粉末质量的1倍的玉米低聚肽粉、占固体粉末质量的5/6的硒代半胱氨酸,混匀,即得。

4. 一种组合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份;分别粉碎,均匀混合,得到混粉;所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜,所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花;

加入混粉10倍重量的无水乙醇,加热至50℃并搅拌5小时,冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,即得。

5. 一种组合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份；分别粉碎，均匀混合，得到混粉；所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜，所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花；

加入混粉10倍重量的无水乙醇，加热至50℃并搅拌5小时，冷却后过滤，将滤液在30℃下减压蒸干，得到固体粉末；

取所述固体粉末，加入占固体粉末质量的5/6的多烯磷脂酰胆碱、占固体粉末质量的1/10的玉米低聚肽粉、占固体粉末质量的5/6的硒代半胱氨酸，混匀。

6. 一种制剂，其特征在于，所述制剂包含如权利要求1-3中任一项所述的组合物；所述制剂的剂型选自：片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、口服液。

一种保肝护肝的组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物领域,具体涉及一种养肝保肝护肝的组合物、新结构的环肽和小分子化合物,以及它们的医药用途。

背景技术

[0002] 肝脏是人体重要的五大生命器官之一,是人体最大最重要的消化腺,具有十分重要的生理功能,对维持人的正常生命活动有着不可替代的作用。肝脏也是人体最大的解毒器官,它是人体各种物质代谢和加工的中枢,具有生物转化和解毒功能,所有进入人体的药物和毒物都会在肝脏发生氧化还原水解等化学反应,不同程度地被代谢,并以代谢产物的形式排出体外,所以肝脏作为这样一个中转站,难免遭受有毒有害物质的侵袭,从而造成肝损伤。肝脏最为敏感、脆弱,睡眠不足、肥胖、血糖过高、过度饮酒、吸烟、熬夜、滥用药物、油腻食品,都会加重肝脏的负担而伤害肝脏,进而转为慢性肝损伤、肝炎、最后发展为肝癌。肝脏疾病已经成为严重危害人体健康的凶手,由于肝病没有特别显著的症状,最突出的症状就是疲倦乏力和不思饮食。患者常表现出疲惫、腹胀、肚疼、黄疸、食欲不振、作呕、发烧、口干、小便黄、大便干、头昏耳鸣、面色萎黄等症状,很容易被忽略,因而被称为最大的隐形杀手,即使肝脏有点小毛病,也不会马上显露出来,因而早起发现肝病比较困难。肝病是指发生在肝脏的病变,包括有乙肝、甲肝、丙肝、肝硬化、脂肪化、肝癌、酒精肝等多种疾病;病毒性肝炎、肝纤维化、脂肪肝、酒精肝、肝硬化、肝癌等肝病是当今威胁人类健康的主要疾病之一,一旦显现出来就非常棘手。如近年来逐渐上升的脂肪肝、酒精肝等已经成为一种严重影响人们身体健康的一种常见性疾病,因此养肝护肝对繁忙的现代人显得愈加重要。

[0003] 目前养肝护肝的方法存在以下缺陷:1. 目前养肝护肝的西药类化学药物长期用药大都会产生较大的毒副作用,依赖性强;2. 现有的中药方剂的疗效不太理想;药方配伍不尽合理;3. 价格昂贵。

[0004] 尽管现代医学界西医和中医作出了许多预防和临床医疗等多方面的努力,且取得了显著成就,但在养肝护肝方面并无获得特效药物,仍未根本改变肝脏疾病危害人类健康的现状。鉴于肝脏疾病的患者具有重复用药和持续用药的特点,市场上急需一种疗效显著,毒副作用小,稳定可控方便适宜长期使用的药物。

发明内容

[0005] 本发明目的在于克服现有技术的不足,提供一种具有养肝护肝作用、可降低转氨酶、疗效显著、毒副作用小、适宜长期使用的组合物。本发明另一目的在于提供一种养肝护肝组合物的制备方法。

[0006] 为了实现上述发明目的,本发明的技术方案如下:

[0007] 在本发明的一方面,提供一种组合物,其特征在于,所述组合物包括如下重量份的各组分:

[0008] 水飞蓟10-85重量份、枳椇子10-90重量份、葛根15-90重量份、忧遁草20-95重量

份、显齿蛇葡萄叶25-110重量份、姜黄10-90重量份、甘草10-95重量份、刺梨15-90重量份、桑葚20-95重量份、蒲公英10-95重量份、*Acanthosicyos horridus* 25-110重量份、*Lithops schwantesii* 25-110重量份；所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜，所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花。可选地，所述组合物包含相同重量份的上述各组分。

[0009] 本发明所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜，所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花。

[0010] 在本发明的一些实施方案中，所述各组分为粉末。

[0011] 在本发明的一些实施方案中，所述各组分的平均粒径为约300微米。在本发明的一些实施方案中，所述各组分的平均粒径为250-350微米。在本发明的一些实施方案中，所述各组分的平均粒径为280-320微米。在本发明的一些实施方案中，所述各组分的平均粒径为300微米。

[0012] 在本发明的一些实施方案中，所述各植物组分的平均粒径为约300微米。在本发明的一些实施方案中，所述各植物组分的平均粒径为250-350微米。在本发明的一些实施方案中，所述各植物组分的平均粒径为280-320微米。在本发明的一些实施方案中，所述各植物组分的平均粒径为300微米。

[0013] 在本发明的一些实施方案中，提供一种养肝护肝的组合物，其特征在于，所述组合物包括如下重量份的各组分：

[0014] 水飞蓟10-85重量份、枳椇子10-90重量份、葛根15-90重量份、忧遁草20-95重量份、显齿蛇葡萄叶25-110重量份、姜黄10-90重量份、甘草10-95重量份、刺梨15-90重量份、桑葚20-95重量份、蒲公英10-95重量份、*Acanthosicyos horridus* 25-110重量份、*Lithops schwantesii* 25-110重量份。

[0015] 在本发明的一些实施方案中，所述组合物还包含如下重量份的各组分：

[0016] 多烯磷脂酰胆碱30-80重量份、玉米低聚肽粉25-95重量份、有机硒10-90重量份。

[0017] 在本发明的一些实施方案中，所述组合物具有养肝作用、护肝作用或改善肝功能损伤的作用。在本发明的一些实施方案中，所述组合物具有养肝作用。在本发明的一些实施方案中，所述组合物具有护肝作用。在本发明的一些实施方案中，所述组合物具有改善肝功能损伤的作用。

[0018] 在本发明的一些实施方案中，所述水飞蓟为水飞蓟成熟果实。在本发明的一些实施方案中，所述枳椇子为枳椇成熟种子。在本发明的一些实施方案中，所述葛根为野葛的干燥根。在本发明的一些实施方案中，所述忧遁草为忧遁草全株。在本发明的一些实施方案中，所述显齿蛇葡萄叶为显齿蛇葡萄的叶。在本发明的一些实施方案中，所述姜黄为姜黄根茎。在本发明的一些实施方案中，所述甘草为甘草根和根茎。在本发明的一些实施方案中，所述刺梨为刺梨果实。在本发明的一些实施方案中，所述桑葚为桑葚果实。在本发明的一些实施方案中，所述蒲公英为蒲公英全株。在本发明的一些实施方案中，所述*Acanthosicyos horridus*为*Acanthosicyos horridus*全株。在本发明的一些实施方案中，所述*Acanthosicyos horridus*为*Acanthosicyos horridus*全株，且不含果实。在本发明的一些实施方案中，所述*Lithops schwantesii*为*Lithops schwantesii*全株。所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜，所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生

石花。

[0019] 在本发明的一些实施方案中,所述多烯磷脂酰胆碱来自陕西亿康龙生物。在本发明的一些实施方案中,所述玉米低聚肽粉来自山东萍聚生物。在本发明的一些实施方案中,所述有机硒为硒代半胱氨酸。在本发明的一些实施方案中,所述硒代半胱氨酸来自重庆张邦医药。

[0020] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物包含如下重量份的各组分:

[0021] 水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份;所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜,所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花。

[0022] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物包含如下重量份的各组分:

[0023] 多烯磷脂酰胆碱40-60重量份、玉米低聚肽粉50-70重量份、有机硒40-60重量份。

[0024] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物包含如下重量份的各组分:

[0025] 水飞蓟50重量份、枳椇子50重量份、葛根50重量份、忧遁草50重量份、显齿蛇葡萄叶50重量份、姜黄50重量份、甘草50重量份、刺梨50重量份、桑葚50重量份、蒲公英50重量份、*Acanthosicyos horridus* 50重量份、*Lithops schwantesii* 50重量份。

[0026] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物包含如下重量份的各组分:

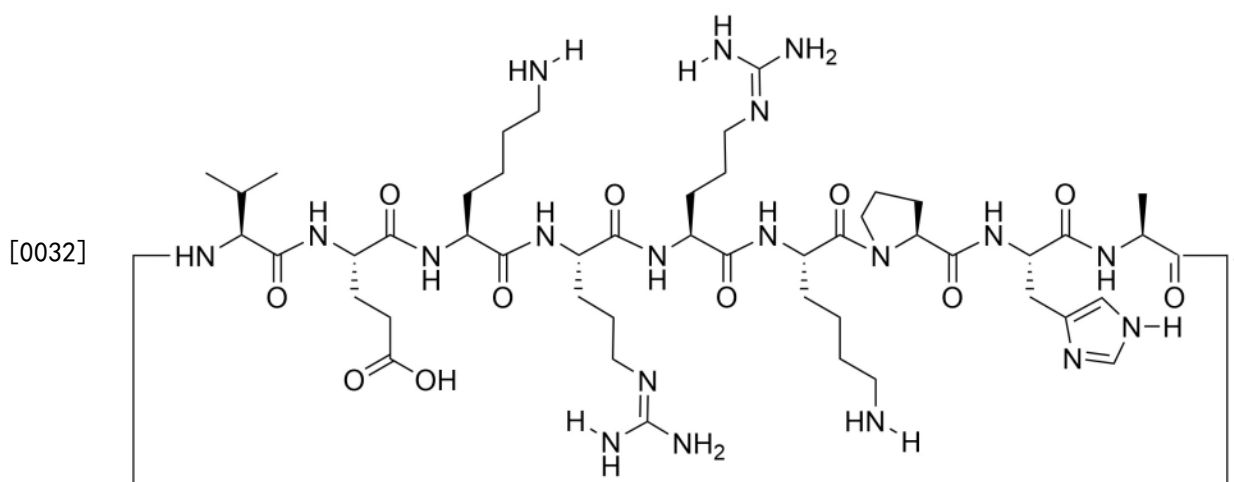
[0027] 多烯磷脂酰胆碱50重量份、玉米低聚肽粉60重量份、有机硒50重量份。

[0028] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物包含如下重量份的各组分:

[0029] 水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份;多烯磷脂酰胆碱40-60重量份、玉米低聚肽粉50-70重量份、硒代半胱氨酸40-60重量份;

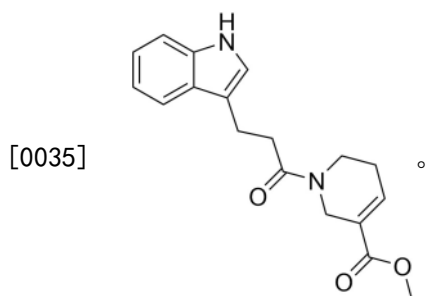
[0030] 所述水飞蓟为水飞蓟成熟果实,所述枳椇子为枳椇成熟种子,所述葛根为野葛的干燥根,所述忧遁草为忧遁草全株,所述显齿蛇葡萄叶为显齿蛇葡萄的叶,所述姜黄为姜黄根茎,所述甘草为甘草根和根茎,所述刺梨为刺梨果实,所述桑葚为桑葚果实,所述蒲公英为蒲公英全株,所述*Acanthosicyos horridus*为*Acanthosicyos horridus*全株且不含果实,所述*Lithops schwantesii*为*Lithops schwantesii*全株;所述*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜,所述*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花。

[0031] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物包含质量占比0.5%-1.0%的环肽AhLs-CP。所述环肽AhLs-CP的氨基酸序列如SEQ ID NO: 1所示,或结构式如下:



[0033] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物包含质量占比0.7%的环肽AhLs-CP,所述环肽AhLs-CP的氨基酸序列如SEQ ID NO: 1所示。

[0034] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物包含质量占比0.3%-0.7%的化合物AhLs-CGI,所述化合物AhLs-CGI的结构式为:



[0036] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物为如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-R1。在本发明的一些实施方案中,所述组合物为如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H1。在本发明的一些实施方案中,所述组合物为如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H2。在本发明的一些实施方案中,所述组合物为如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H3。在本发明的一些实施方案中,所述组合物为如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H4。

[0037] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物通过如本发明所述的方法制备得到。

[0038] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物通过如实施例一所述任一方法制备得到。

[0039] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物通过以下步骤制备得到:

[0040] 取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、Acanthosicyos horridus 40-60重量份、Lithops schwantesii 40-60重量份;分别粉碎,混合均匀,得到混粉;

[0041] 向混粉中加入混粉10倍重量的无水乙醇,加热至50℃并搅拌5小时,冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,即得。

[0042] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物通过以下步骤制备得到:

[0043] 取等质量的水飞蓟、枳椇子、葛根、忧遁草、显齿蛇葡萄叶、姜黄、甘草、刺梨、桑葚、

蒲公英、*Acanthosicyos horridus*、*Lithops schwantesii*；分别粉碎，混合均匀，得到混粉；
[0044] 向混粉中加入混粉10倍重量的无水乙醇，加热至50℃并搅拌5小时，冷却后过滤，将滤液在30℃下减压蒸干，即得。

[0045] 在本发明的一些实施方案中，所述组合物通过以下步骤制备得到：

[0046] 取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份；分别粉碎，混合均匀，得到混粉；

[0047] 向混粉中加入混粉10倍重量的无水乙醇，加热至50℃并搅拌5小时，冷却后过滤，将滤液在30℃下减压蒸干，得到固体粉末；

[0048] 取所述固体粉末，加入占固体粉末质量的5/6的多烯磷脂酰胆碱、占固体粉末质量的1/10的玉米低聚肽粉、占固体粉末质量的5/6的有机硒，混匀，即得。可选地，所述有机硒为硒代半胱氨酸。

[0049] 在本发明的另一方面，提供一种组合物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

[0050] 取本发明所述的各组合物的粉末，混匀，即得。

[0051] 在本发明的一些实施方案中，所述组合物的制备方法包括以下步骤：

[0052] 取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份；分别粉碎；混匀，即得。

[0053] 本发明的一些实施方案中，所述组合物的制备方法包括以下步骤：

[0054] 取等质量的水飞蓟、枳椇子、葛根、忧遁草、显齿蛇葡萄叶、姜黄、甘草、刺梨、桑葚、蒲公英、*Acanthosicyos horridus*、*Lithops schwantesii*；分别粉碎，均匀混合，得到混粉；即得。

[0055] 在本发明的一些实施方案中，所述组合物的制备方法包括以下步骤：

[0056] 取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份；分别粉碎，混匀；加入多烯磷脂酰胆碱40-60重量份、玉米低聚肽粉50-70重量份、有机硒40-60重量份，混匀，即得。

[0057] 在本发明的一些实施方案中，所述各植物组分被粉碎至平均粒径为约300微米。在本发明的一些实施方案中，所述各植物组分被粉碎至平均粒径为250-350微米。在本发明的一些实施方案中，所述各植物组分被粉碎至平均粒径为280-320微米。在本发明的一些实施方案中，所述各植物组分被粉碎至平均粒径为300微米。

[0058] 在本发明的一些实施方案中，所述组合物的制备方法包括以下步骤：

[0059] 取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份；分别粉碎，均匀混合，得到混粉；

[0060] 向混粉中加入混粉10倍重量的无水乙醇,加热至50℃并搅拌5小时,冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,即得。

[0061] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物的制备方法包括以下步骤:

[0062] 取等质量的水飞蓟、枳椇子、葛根、忧遁草、显齿蛇葡萄叶、姜黄、甘草、刺梨、桑葚、蒲公英、*Acanthosicyos horridus*、*Lithops schwantesii*;分别粉碎,均匀混合,得到混粉;

[0063] 向混粉中加入混粉10倍重量的无水乙醇,加热至50℃并搅拌5小时,冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,即得。

[0064] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物的制备方法包括以下步骤:

[0065] 取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份;分别粉碎,均匀混合,得到混粉;

[0066] 向混粉中加入混粉10倍重量的无水乙醇,加热至50℃并搅拌5小时。冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,得到固体粉末;

[0067] 取所述固体粉末,加入占固体粉末质量的5/6的多烯磷脂酰胆碱、占固体粉末质量的1/10的玉米低聚肽粉、占固体粉末质量的5/6的有机硒,混匀。

[0068] 可选地,所述有机硒为硒代半胱氨酸。

[0069] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物为口服制剂。

[0070] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物的剂型任选自片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、口服液。在本发明的一些实施方案中,所述组合物的剂型为片剂、胶囊剂、颗粒剂或口服液。在本发明的一些实施方案中,所述组合物任选自口服的片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、口服液。

[0071] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物的制备方法包括:

[0072] 将本发明所述的组合物辐照杀菌、制粒、干燥、整粒,制得颗粒剂。

[0073] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物的制备方法包括:

[0074] 将本发明所述的组合物辐照杀菌、制粒、干燥、整粒,制得颗粒;将所述颗粒与药学上可接受的辅料混合后装入胶囊或直接将所述颗粒装入胶囊,得到硬胶囊。

[0075] 在本发明的一些实施方案中,所述制粒方法为在杀菌后的混合物中加入其重量3-6%的体积分数65%-75%的乙醇,制成软料后过10目-16目筛制粒。

[0076] 在本发明的一些实施方案中,所述干燥的温度为50℃-70℃,时间为2-4小时。

[0077] 在本发明的一些实施方案中,所述杀菌为辐照杀菌,所述辐照杀菌的环境为:钴-60辐射灭菌,辐照剂量大于0 kGy,小于等于6 kGy。

[0078] 在本发明的一些实施方案中,所述组合物为口服制剂,所述组合物的制备方法包括以下步骤:

[0079] (a)取水飞蓟40-60重量份、枳椇子40-60重量份、葛根40-60重量份、忧遁草40-60重量份、显齿蛇葡萄叶40-60重量份、姜黄40-60重量份、甘草40-60重量份、刺梨40-60重量份、桑葚40-60重量份、蒲公英40-60重量份、*Acanthosicyos horridus* 40-60重量份、*Lithops schwantesii* 40-60重量份;分别粉碎,均匀混合,得到混粉;加入混粉10倍重量的无水乙醇,加热至50℃并搅拌5小时,冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,得到固体粉

末;

[0080] (b) 取所述固体粉末, 加入占固体粉末质量的5/6的多烯磷脂酰胆碱、占固体粉末质量的1/10的玉米低聚肽粉、占固体粉末质量的5/6的有机硒, 混匀;

[0081] (c) 辐照杀菌、制粒、干燥、整粒, 制得颗粒;

[0082] 辐照杀菌、制粒、干燥、整粒, 制得颗粒, 将所述颗粒与药学上可接受的辅料混合后装入胶囊或直接将所述颗粒装入胶囊壳, 得到胶囊;

[0083] 辐照杀菌、制粒、干燥、整粒, 制得颗粒, 将所述颗粒压制成片剂;

[0084] 辐照杀菌、制粒、干燥、整粒, 制得颗粒, 将所述颗粒压制成丸剂; 或者,

[0085] 辐照杀菌、与药学上可接受的辅料及水混合后制备得到口服液。

[0086] 在本发明的一些实施方案中, 所述组合物的制备方法为如实施例一所述的任一方法。

[0087] 在本发明的一些实施方案中, 所述组合物的制备方法为如实施例八所述的任一方法。

[0088] 在本发明的另一方面, 提供一种制剂, 其特征在于, 所述制剂包含如本发明所述的组合物。

[0089] 在本发明的一些实施方案中, 所述制剂为药物制剂。

[0090] 在本发明的一些实施方案中, 所述制剂为口服剂型。

[0091] 在本发明的一些实施方案中, 所述制剂的剂型任选自: 片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、口服液。

[0092] 在本发明的一些实施方案中, 所述制剂任选自: 颗粒剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、片剂。

[0093] 在本发明的一些实施方案中, 将本发明所述的组合物辐照杀菌、制粒、干燥、整粒, 制得颗粒剂。

[0094] 在本发明的一些实施方案中, 将本发明所述的组合物辐照杀菌、制粒、干燥、整粒, 制得颗粒; 将所述颗粒装入硬胶囊壳, 得到硬胶囊剂。

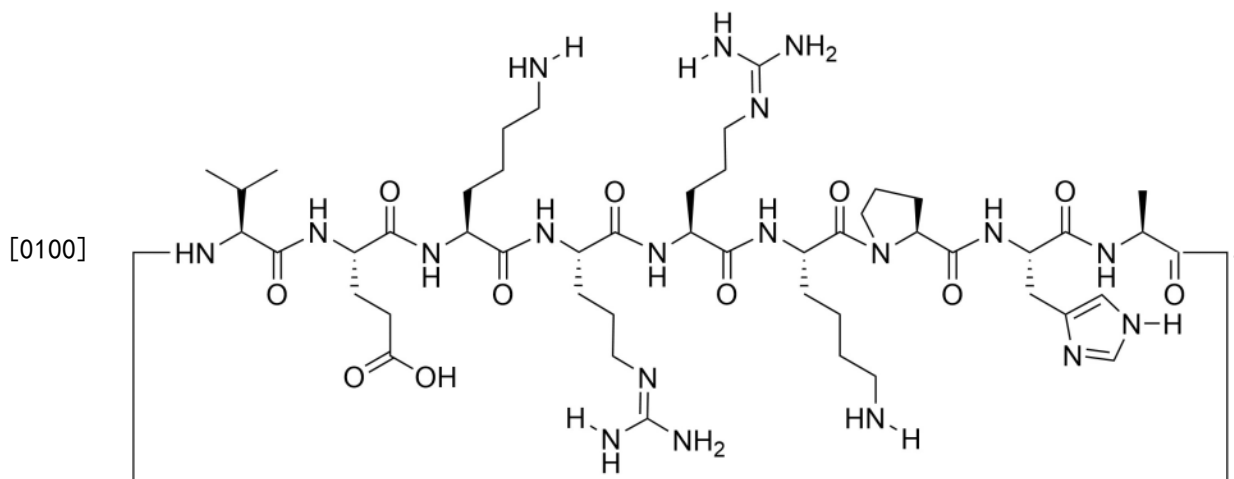
[0095] 在本发明的一些实施方案中, 将本发明所述的组合物辐照杀菌、制粒、干燥、整粒, 制得颗粒; 将所述颗粒装入软胶囊壳, 得到软胶囊剂。

[0096] 在本发明的一些实施方案中, 将本发明所述的组合物辐照杀菌、加入辅料、压片, 制得片剂。

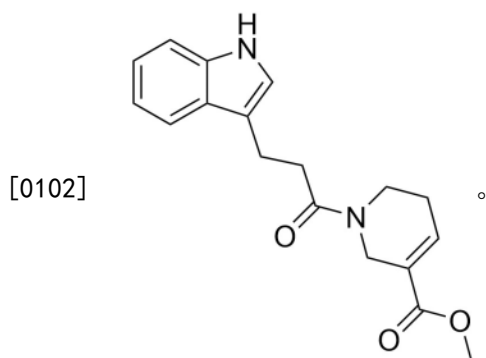
[0097] 在本发明的一些实施方案中, 所述制剂为如实施例八所述的任一制剂。

[0098] 在本发明的另一方面, 提供一种环肽, 其特征在于, 所述环肽的氨基酸序列如SEQ ID NO: 1所示。

[0099] 本发明提供一种环肽, 其特征在于, 所述环肽的结构式为:



[0101] 在本发明的另一方面,提供一种化合物,其特征在于,所述化合物的结构式为:



[0103] 在本发明的另一方面,提供如本发明所述的组合物、如本发明所述的制剂、如本发明所述的环肽或如本发明所述的化合物在制备预防或治疗肝损伤的药物中的应用。

[0104] 另外还提供如本发明所述的组合物、如本发明所述的制剂、如本发明所述的环肽或如本发明所述的化合物在制备用于降低血清转氨酶的药物中的应用;可选地,所述转氨酶为谷丙转氨酶(ALT)。

[1015] 在本发明的一些实施方案中,提供如本发明所述的组合物在制备预防或治疗肝损伤的药物中的应用。在本发明的一些实施方案中,提供如本发明所述的制剂在制备预防或治疗肝损伤的药物中的应用。在本发明的一些实施方案中,提供如本发明所述的环肽在制备预防或治疗肝损伤的药物中的应用。在本发明的一些实施方案中,提供如本发明所述的化合物在制备预防或治疗肝损伤的药物中的应用。

[0106] 在本发明的一些实施方案中,所述肝损伤为药物导致的肝损伤。在本发明的一些实施方案中,所述肝损伤为酒精导致的肝损伤。在本发明的一些实施方案中,所述肝损伤为脂肪肝或酒精肝。在本发明的一些实施方案中,所述肝损伤为酒精肝。

[0107] 本发明的技术方案的技术效果:

[0108] 本发明的多种组合物具有养肝、护肝、改善改善肝功能损伤、改善酒精性肝损伤、降低转氨酶(如血清转氨酶)的作用。

[0109] 本发明的组合物AhLs-R1、AhLs-H3、AhLs-H4、AhLs-H1和AhLs-H2均可明显改善肝功能。AhLs-H1和AhLs-H2的效果尤其显著。

[0110] 本发明的养肝护肝组合物未观察到毒副作用,未观察到肝肾功能损害,安全性高。

[0111] 本发明所述组合物的制备工艺简单、技术成熟,药物性能稳定可靠,有效提高了生

产效率,降低了生产成本。

[0112] 动物实验表明,本发明的组合物可以很好的保护肝脏,缓解和消除肝损伤,另外还能调节并降低血脂水平,纠正血脂异常。因此可缓解或解除脂肪肝或酒精肝,可长期使用,对脂肪肝、酒精肝、高血脂等肝关联疾病有预防和治疗作用。

具体实施方式

[0113] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。除非特别说明,本发明所用试剂和原料均来源于市售。

[0114] 实施例一、组合物的制备

[0115] 取水飞蓟(成熟果实)、枳椇子(枳椇成熟种子)、葛根(野葛的干燥根)、忧遁草(全株)、显齿蛇葡萄叶(显齿蛇葡萄的叶)、姜黄(根茎)、甘草(根和根茎)、刺梨(果实)、桑葚(果实)、蒲公英(全株)、*Acanthosicyos horridus*(全株,不含果实)、*Lithops schwantesii*(全株),分别用水洗净,在室温下风干,粉碎至平均粒径为300微米。*Acanthosicyos horridus*的中文名称为纳米比亚甜瓜,*Lithops schwantesii*的中文名称为施万氏生石花。

[0116] 取上述水飞蓟粉50g、枳椇子粉50g、葛根粉50g、忧遁草粉50g、显齿蛇葡萄叶粉50g、姜黄粉50g、甘草粉50g;刺梨粉50g、桑葚粉50g、蒲公英粉50g、*Acanthosicyos horridus*粉50g、*Lithops schwantesii*粉50g,混匀;得到固体粉末状组合物AhLs-R1。

[0117] 取上述水飞蓟粉50g、枳椇子粉50g、葛根粉50g、忧遁草粉50g、显齿蛇葡萄叶粉50g、姜黄粉50g、甘草粉50g;刺梨粉50g、桑葚粉50g、蒲公英粉50g、*Acanthosicyos horridus*粉50g、*Lithops schwantesii*粉50g,混匀;加入10倍重量(约6千克)的无水乙醇,加热至50℃并以100转/分的速率搅拌5小时,冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,得到64g固体粉末状组合物AhLs-H1。

[0118] 取如上述方法制备得到的组合物AhLs-H1 60g,加入多烯磷脂酰胆碱(陕西亿康龙生物,CAS:8002-43-5)50g、玉米低聚肽粉(山东萍聚生物)60g、有机硒(硒代半胱氨酸,重庆张邦医药)50g,混匀,得到固体粉末状组合物AhLs-H2。

[0119] 取上述水飞蓟粉50g、枳椇子粉50g、葛根粉50g、忧遁草粉50g、显齿蛇葡萄叶粉50g、姜黄粉50g、甘草粉50g;刺梨粉50g、桑葚粉50g、蒲公英粉50g,混匀;加入10倍重量(约5千克)的无水乙醇,加热至50℃并以100转/分的速率搅拌5小时,冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,得到61g固体粉末;取该固体粉末60g,加入多烯磷脂酰胆碱(陕西亿康龙生物,CAS:8002-43-5)50g、玉米低聚肽粉(山东萍聚生物)60g、有机硒(硒代半胱氨酸,重庆张邦医药)50g,混匀,得到固体粉末状组合物AhLs-H3。

[0120] 取上述*Acanthosicyos horridus*粉50g、*Lithops schwantesii*粉50g,混匀;加入10倍重量(约1千克)的无水乙醇,加热至50℃并以100转/分的速率搅拌5小时。冷却后过滤,将滤液在30℃下减压蒸干,得到固体粉末13g;取该固体粉末10g,加入多烯磷脂酰胆碱(陕西亿康龙生物,CAS:8002-43-5)50g、玉米低聚肽粉(山东萍聚生物)60g、有机硒(硒代半胱氨酸,重庆张邦医药)50g,混匀,得到固体粉末状组合物AhLs-H4。

[0121] 实施例二、组合物的养肝保肝护肝功能测试

[0122] 参考文献方法,取健康的6周龄雄性C57BL/6N小鼠,体质量19至21克。随机分为正

常对照组、模型组、各药物组 (AhLs-R1、AhLs-H1、AhLs-H2、AhLs-H3、AhLs-H4组), 每组10只动物。

[0123] 每日上午各药物组分别灌胃给予各药物在无菌水中的均匀混悬液 (药物浓度100mg/mL, 将各药物在无菌水中300r/min常温搅拌5min制得), 给药体积为10mL/kg体重。正常对照组、模型组小鼠给予10mL/kg体重的无菌水。

[0124] 每日下午模型组和各药物组小鼠分别灌胃给予对乙酰氨基酚在无菌水中的均匀混悬液 (60mg/mL, 将对乙酰氨基酚 [Sigma, A5000] 在无菌水中300r/min常温搅拌5min制得, 用于诱导药物性肝损伤模型), 给药体积为10mL/kg体重。

[0125] 连续灌胃14天。其他饲养条件正常。

[0126] 灌胃结束后的第二天, 处死小鼠, 摘取眼球以取血, 3500 r/min转速下离心10min, 收集血清。使用肝功能生化检测试剂盒 (Tellgen) 检测血清中ALT和T-BIL含量。

[0127] 取血后, 参照文献方法, 快速剖取肝脏、回肠和结肠组织, 4%多聚甲醛固定, 制成石蜡切片, HE染色, 光镜观察, 使用Smith积分法对小鼠肝脏水肿、炎症及出血情况进行半定量分析评分, 评分标准定为: 无损伤, 记0分; 损伤面积<25%, 记1分; 损伤面积占25%-50%, 记2分; 损伤面积占50%-75%, 记3分; 损伤面积>75%, 记4分。肝损伤评分为每只动物的10个高倍视野的平均值。结果如表1, 以平均值表示。

[0128] 与正常组相比, 模型组的ALT、T-BIL均明显升高, 具有统计学显著性差异 ($P < 0.01$)。AhLs-H1组、AhLs-H2组的ALT、T-BIL指标均低于AhLs-R1组、AhLs-H3组、AhLs-H4组, 都具有统计学显著性差异 ($P < 0.01$), 表明给药AhLs-H1或AhLs-H2后均可明显改善肝功能。AhLs-R1、AhLs-H3、AhLs-H4组对肝功能也有一定的改善作用 (各指标相比模型组均有改善, $P < 0.01$), 但相对较弱; 说明乙醇加热提取后活性增强, 且Acanthosicyos horridus及Lithops schwantesii与水飞蓟等混合成分具有协同增效作用。取得了预料不到的技术效果。

[0129] 相比于正常对照组, 模型组小鼠肝细胞排列紊乱, 损伤评分显著升高, 具有统计学显著性差异 ($P < 0.01$)。相比于模型组, AhLs-H1组、AhLs-H2组的肝组织病理损伤明显减轻, 具有统计学显著性差异 ($P < 0.01$); AhLs-H1组、AhLs-H2组病理损伤评分也低于AhLs-R1组、AhLs-H3组、AhLs-H4组, 具有统计学显著性差异 ($P < 0.01$)。

[0130] 表1. 各组小鼠的肝功能检测结果

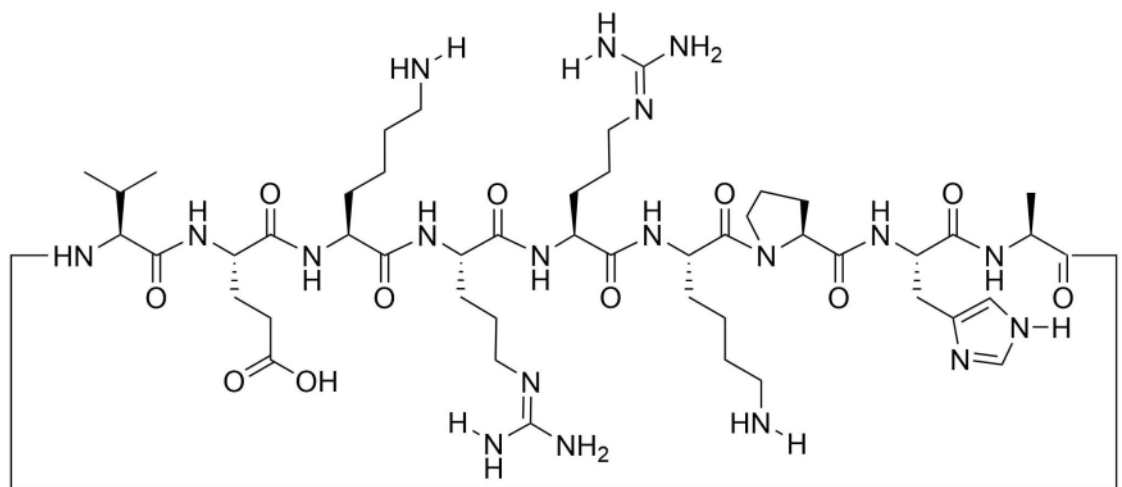
[0131]

分组	ALT (U/L)	T-BIL ($\mu\text{mol/L}$)	病理损伤评分 (Smith积分)
正常对照组	28	3.62	0.43
模型组	237	6.39	3.46
AhLs-R1组	141	5.22	2.52
AhLs-H1组	70	4.10	1.69
AhLs-H2组	46	3.34	1.07
AhLs-H3组	162	5.40	2.77
AhLs-H4组	137	5.24	2.50

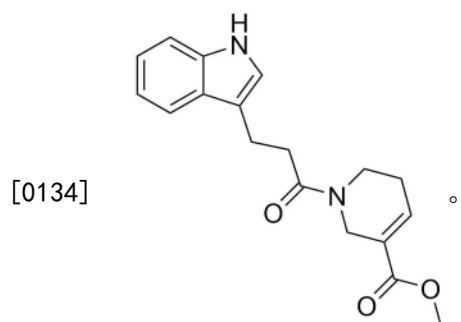
[0132] 实施例三、组合 AhLs-H1 和 AhLs-H2 的部分活性成分分离纯化

[0133] 取实施例一所述方法制备得到的固体粉末状组合 AhLs-H1, 使用 InfinityLab Pursuit XRs C18 Preparative HPLC Column 色谱柱分离纯化 (使用乙腈-水梯度洗脱), 得

到占比1.2%(w/w)的环肽AhLs-CP (SEQ ID NO: 1) 以及1.9%(w/w)的化合物AhLs-CGI。使用相同方法,从固体粉末状组合物AhLs-H2中也分离得到环肽AhLs-CP (质量占比0.7%) 及化合物AhLs-CGI (质量占比0.5%)。环肽AhLs-CP及化合物AhLs-CGI的表征数据同下述实施例。



环肽AhLs-CP



[0134]

化合物AhLs-CGI

[0135] 实施例四、环肽AhLs-CP的制备和表征

[0136] 使用多肽合成仪 (Aurora, VERSA 110) 通过Fmoc固相合成法得到Fmoc基团全保护AhLs-CP线性肽。

[0137] 将全保护AhLs-CP线性肽 (15毫摩尔) 在1.5升二氯甲烷中25℃搅拌20分钟,分散均匀。加入N,N'-二异丙基碳二亚胺 (10毫摩尔)、1-羟基苯并三唑 (10毫摩尔)、N, N-二异丙基乙基胺 (10毫摩尔), 在25℃条件下搅拌反应20小时, 30℃下减压蒸干, 取残留物, 在总体积100毫升的三氟乙酸/三异丙基硅烷/水混合体系 (体积比90/5/5) 中25℃搅拌3小时。将反应液加入到4℃、700毫升甲基叔丁基醚与20毫升三乙胺的混合溶液中, 析出白色固体, 过滤, 得到白色固体 (粗品); 将白色固体在20℃、真空条件下干燥; 使用InfinityLab Pursuit XRs C18 Preparative HPLC Column色谱柱分离纯化 (使用乙腈-水梯度洗脱), 冻干, 得到环肽AhLs-CP (SEQ ID NO: 1), HPLC纯度96.6%。

[0138] 样品的分子式为C₄₈H₈₃N₁₉O₁₁, 元素分析显示测试值与理论值一致。

[0139] ESI-MS存在[M+H]⁺ 1102.7主离子峰, 质谱分析表明其离子峰符合AhLs-CP分子结构。

[0140] 核磁测试结果:

[0141] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 - 8.26 (m, 4H), 8.16 (dd, 2H), 7.94 -

7.77 (m, 2H), 7.69 - 7.56 (m, 10H), 7.32 (ddt, 1H), 4.94 - 4.80 (m, 4H), 4.45 - 4.33 (m, 4H), 3.74 - 3.52 (m, 3H), 3.32 - 2.91 (m, 6H), 2.80 - 2.65 (m, 5H), 2.51 (td, 4H), 2.40 - 2.16 (m, 4H), 2.13 - 1.69 (m, 15H), 1.60 - 1.28 (m, 10H), 1.22 (d, 3H), 0.90 (ddd, 6H).

[0142] ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177.3, 173.5, 173.4, 172.6, 172.3, 172.0, 170.9, 170.5, 170.1, 169.3, 150.8, 136.7, 133.3, 121.5, 69.6, 60.4, 55.0, 54.3, 54.1, 51.7, 50.8, 46.1, 43.6, 40.5, 40.0, 33.2, 31.6, 31.2, 29.8, 29.4, 29.1, 28.3, 27.7, 26.1, 24.7, 23.6, 22.1, 21.9, 19.2, 17.6.

[0143] 实施例五、化合物AhLs-CGI的制备和表征

[0144] 在25℃下,将10毫摩尔的吡啶-3-丙酸溶于100毫升四氢呋喃,加入10毫摩尔的1,1'-羰基二咪唑,25℃搅拌1小时。然后加入10毫摩尔的去甲槟榔碱盐酸盐(Guvacoline hydrochloride),继续在25℃搅拌5小时。使用400毫升水和400毫升乙酸正丙酯萃取,取有机相,氯化钠溶液洗涤,过滤,无水硫酸钠干燥。硅胶柱色谱分离,使用石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱,洗脱液减压蒸干,得到白色固体状化合物AhLs-CGI。

[0145] 核磁测试结果:

[0146] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (d, 1H), 7.86 (ddt, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 6.79 (tt, 1H), 4.33 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.25 (td, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H).

[0147] ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.6, 166.7, 139.0, 136.4, 129.9, 127.2, 125.4, 123.9, 120.8, 116.1, 114.5, 111.9, 52.6, 42.9, 42.8, 39.4, 28.5, 20.8.

[0148] 实施例六、环肽AhLs-CP、化合物AhLs-CGI对模型动物的肝损伤的改善

[0149] 采用与实施例二相同的方法造模并测试环肽AhLs-CP、化合物AhLs-CGI对肝损伤小鼠的保肝、护肝作用,用等质量的、如实施例四/五所述方法制备得到的环肽AhLs-CP或化合物AhLs-CGI代替各药物,每日灌胃给药。结果如下表2所示。

[0150] 相比于模型组,AhLs-CP组、AhLs-CGI组的血清ALT指标均明显降低($P < 0.01$),肝组织病理损伤评分也明显降低($P < 0.01$),均具有统计学显著性差异。证明了AhLs-CP及AhLs-CGI的保肝/护肝作用。

[0151] 表2. 各组小鼠的肝功能检测结果

分组	ALT (U/L)	T-BIL ($\mu\text{mol/L}$)	病理损伤评分 (Smith积分)
正常对照组	27	3.66	0.48
模型组	243	6.45	3.64
环肽AhLs-CP	103	4.73	2.08
化合物AhLs-CGI	120	未测试	2.38

[0153] 实施例七、组合物对模型鼠的酒精性肝损伤的改善

[0154] 参考文献方法,取雄性健康的SPF级昆明种小鼠,体重19-21g。随机分组,每组10只。

[0155] AhLs-H1、AhLs-H2组每日分别灌胃给予AhLs-H1、AhLs-H2组合物在无菌水中的均匀混悬液(药物浓度100mg/mL,将各药物在无菌水中300r/min常温搅拌5min制得),给药体积为10mL/kg体重。正常对照组、模型组小鼠给予10mL/kg体重的无菌水。

[0156] 连续灌胃30天后,模型组、AhLs-H1组、AhLs-H2组分别灌胃给予(灌胃容量为12mL/kg体重)1次体积分数50%的乙醇,以诱导酒精性肝损伤。空白对照组给予无菌水。禁食20小时,处死小鼠,并立即剖取肝脏,用4℃生理盐水冲洗后滤纸吸干。切片。

[0157] 使用光学显微镜进行病理组织学检查,观察各组肝组织切片,从切片一端的视野开始记录细胞的病理变化,连续观察整个组织切片,观察脂滴在肝组织的分布、范围以及面积,并进行评分。评分标准为:肝细胞内脂滴散在、稀少计0分;含脂滴的肝细胞 $\leq 1/4$ 则计1分;含脂滴的肝细胞 $>1/4$ 且 $\leq 1/2$ 则计2分;含脂滴的肝细胞 $>1/2$ 且 $\leq 3/4$ 则计3分;肝组织几乎被脂滴代替则计4分。

[0158] 实验结果如表3所示。模型组病理评分高于正常对照组($P<0.01$),造模成功。AhLs-H1、AhLs-H2组的病理评分低于模型组,具有统计学显著性差异($P<0.01$)。表明组合物AhLs-H1、AhLs-H2对酒精性肝损伤具有显著的改善作用。

[0159] 表3. 组合物对酒精性肝损伤的病理改善

[0160]	分组	病理评分(分)
	正常对照组	0.16
	模型组	3.87
	AhLs-H1组	1.10
	AhLs-H2组	1.38

[0161] 实施例八、制剂制备

[0162] 制剂制备例1:将如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H1辐照杀菌、制粒、干燥、整粒,制得组合物颗粒。将该组合物颗粒装入胶囊壳,每个胶囊壳装药300mg,得到硬胶囊。

[0163] 制剂制备例2:将如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H2辐照杀菌、制粒、干燥、整粒,制得组合物颗粒。将该组合物颗粒装入胶囊壳,每个胶囊壳装药300mg,得到硬胶囊。

[0164] 制剂制备例3:将如实施例四所述方法制备得到的环肽AhLs-CP与乳糖、甘露醇一起使用3%的羟丙甲纤维素水溶液制湿粒,50℃条件下干燥,整粒,得到颗粒剂。装入胶囊壳,得到硬胶囊。

[0165] 制剂制备例4:将如实施例五所述方法制备得到的化合物AhLs-CGI与乳糖、甘露醇一起使用3%的羟丙甲纤维素水溶液制湿粒,50℃条件下干燥,整粒,得到颗粒剂。装入胶囊壳,得到硬胶囊。

[0166] 制剂制备例5:将如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H1辐照杀菌,60Co辐射,辐照剂量为3 kGy;在杀菌后的混合物中加入其重量4%的浓度70%的乙醇(V/V),制成软料后过10-16目筛制粒;60摄氏度干燥3小时;整粒,制得组合物颗粒。将该组合物颗粒装入胶囊壳,每个胶囊壳装药300mg,得到硬胶囊。

[0167] 制剂制备例6:将如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H2辐照杀菌,60Co辐射,辐照剂量为3 kGy;在杀菌后的混合物中加入其重量4%的浓度70%的乙醇(V/V),制成软料后过10-16目筛制粒;60摄氏度干燥3小时;整粒,制得组合物颗粒。将该组合物颗粒装入胶囊壳,每个胶囊壳装药300mg,得到硬胶囊。

[0168] 制剂制备例7:将如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H1辐照杀菌,60Co

辐射,辐照剂量为3 kGy;取10g均匀分散于500mL无菌水中;加入2g β -环糊精、0.5g 山梨酸,混匀,灌装成50瓶口服液。

[0169] 制剂制备例8:将如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H2辐照杀菌,60Co辐射,辐照剂量为3 kGy;取10g均匀分散于500mL无菌水中;加入2g β -环糊精、0.5g 山梨酸,混匀,灌装成50瓶口服液。

[0170] 制剂制备例9:将如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H1辐照杀菌,60Co辐射,辐照剂量为3 kGy;在杀菌后的混合物中加入其重量4%的浓度70%的乙醇(V/V),制成软料后过10-16目筛制粒;60摄氏度干燥3小时;整粒,制得组合物颗粒,取2g,加入甘露醇1g、羟丙纤维素0.2g、微粉硅胶0.02g、滑石粉0.06g、硬脂酸镁0.03g,混匀,压制成10个片。

[0171] 制剂制备例10:将如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H2辐照杀菌,60Co辐射,辐照剂量为3 kGy;在杀菌后的混合物中加入其重量4%的浓度70%的乙醇(V/V),制成软料后过10-16目筛制粒;60摄氏度干燥3小时;整粒,制得组合物颗粒,取2g,加入甘露醇1g、羟丙纤维素0.2g、微粉硅胶0.02g、滑石粉0.06g、硬脂酸镁0.03g,混匀,压制成10个片。

[0172] 制剂制备例11:将如实施例一所述方法制备得到的组合物AhLs-H2辐照杀菌,60Co辐射,辐照剂量为3 kGy;在杀菌后的混合物中加入其重量4%的浓度70%的乙醇(V/V),制成软料后过10-16目筛制粒;60摄氏度干燥3小时;整粒,制得组合物颗粒,取2g,加入甘露醇1g、羟丙纤维素0.2g、微粉硅胶0.02g、滑石粉0.06g、硬脂酸镁0.03g,混匀,压制成300个小丸。

[0173] 实施例九、组合物的长期毒性测试

[0174] 取健康的6周龄雄性C57BL/6N小鼠,体质量19至21克。随机分组,每组10只。

[0175] 各实验组每日灌胃给予如实施例一所述方法制备得到的任一组合物(AhLs-R1、AhLs-H1、AhLs-H2、AhLs-H3或AhLs-H4)在无菌水中的均匀混悬液(药物浓度500mg/mL,将各药物在无菌水中300r/min常温搅拌5min制得),给药体积为20mL/kg。正常对照组每日灌胃等量的无菌水。连续灌胃21d后,无小鼠死亡。称重,将小鼠处死,检查心、脑、肝、脾、肺、肾。相比于正常对照组,各实验组小鼠平均体重无明显差异,各脏器无明显的组织病理学改变。

[0176] 尽管上面已经描述了本披露的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不构成对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改和变型。