

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410064999.2

[51] Int. Cl.

A61K 36/53 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 4 月 19 日

[11] 公开号 CN 1759855A

[22] 申请日 2004.10.15

[21] 申请号 200410064999.2

[71] 申请人 合肥恒星药物研究所

地址 230088 安徽省合肥市高新区生物医药园一层

[72] 发明人 魏 伟 金继曙 陈敏珠 雷 红

[74] 专利代理机构 安徽省合肥新安专利代理有限责任公司

代理人 吴启运

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

一种治疗慢性肝炎的药物

[57] 摘要

一种治疗慢性肝炎的药物，是由黄芪、丹参的粗提物中分离出的有效部位构成的组合物，各有效部位总酚酸、总丹参酮和黄芪总皂苷的质量比为 15~50:3~7:0.5~4。经药效学试验表明，本发明明显减轻大鼠 CCl₄ 所致的肝细胞坏死、肝组织纤维化和肝硬化的程度，其抗肝组织纤维化作用在防治慢性肝炎中具有重要意义。

1、一种治疗慢性肝炎的药物，是由黄芪和丹参的粗提物中分离出的有效部位构成的组合物，其特征在于：主要含总酚酸、总丹参酮和黄芪总皂苷的各有效部位有以下质量比：总酚酸：总丹参酮：黄芪总皂苷=15~50：3~7：0.5~4，各有效部位中，总酚酸、总丹参酮和黄芪总皂苷的含量均 $\geq 50\%$ 。

2、根据权利要求1所述的药物，其特征在于：各有效部位优选以下质量比：
总酚酸：总丹参酮：黄芪总皂苷=20~45：4~6：1~3。

3、根据权利要求1或2所述的药物，其特征在于：各有效部位最佳质量比：
总酚酸：总丹参酮：黄芪总皂苷=25：3.5：2。

一种治疗慢性肝炎的药物

一、技术领域

本发明涉及一种治疗慢性肝炎的药物组合物，特别是涉及以植物中草药的有效部位为原料制备的治疗慢性肝炎的药物。

二、背景技术

病毒性肝炎临床表现可分为急性肝炎与慢性肝炎两大类型。根据临床表现差异，慢性肝炎又可分为以下数种临床类型：

慢性迁延性肝炎：病程超过半年以上，症状轻，无黄疸或黄疸轻微。肝脏轻度肿大，质地中等偏软，脾脏一般不可触及，肝功能改变以单项 ALT 波动为特点。一般无肝外器官表现。

慢性活动性肝炎：病程超过半年，症状较重，慢性肝病面容，肝脏大而质地中等偏硬，多数脾大，肝功能损害明显，ALT 持续或反复升高，血浆白蛋白低下，或白/球蛋白比例降低等表现。

慢性肝炎病程冗长，临床演变并发症较多。其中重要有：①肝炎后脂肪肝，以超声滤检查显大特殊脂肪肝波形为主要表现。②肝硬化：乙型肝炎、非甲非乙型肝炎可演变为坏死后性、胆汁性或门静脉性肝硬化。

我国为乙型肝炎的高发区，有 60% 的人群受过乙肝病毒的感染，乙型肝炎表面抗原（HBsAg）携带者约为 1.3 亿人。目前我国患慢性乙型肝炎的病人超过 3000 万，其中不少人可能发展成肝硬化或肝癌。每年我国死于乙肝后肝硬化、肝癌者达 40 万人。因此慢性乙型肝炎的治疗（包括能阻断、减轻乃至逆转肝纤维化的治疗）是我国迫切需要解决的重大疾病之一。有专家认为“谁控制了肝纤维化，谁就控制了慢性肝炎”。

从 70 年代中期以来，随着人们对肝纤维化发生、发展认识的不断深化，现已公认肝纤维化是细胞外基质的合成与降解失去平衡的结果，故纤维组织的形成可看作是一个动态过程，并证明人类的肝纤维化是可以逆转的。多年来，我国医务工作者不断致力于中医中药治疗慢性肝炎和逆转肝纤维化的研究，取得了可喜的成绩，这是中医中药在肝病治疗上的一大优势。大量文献资料表明，中医中药在抗肝纤维化方面以其可靠的疗效

和较少的副作用而独树一帜。目前国内外有关肝纤维化治疗的研究多处于实验阶段，尚缺乏有治疗前景的逆转肝纤维化或肝硬化的药物。

《医家金》曰：“肝为木气，全赖土以滋培，以水灌溉，若中土虚则木不升而郁”。湿为阴邪，最易伤阳，脾阳受困，而致脾亏气虚。气虚失运，木郁失达，则肝部气滞。气滞日久，气病及血，血行不畅，瘀血内阻，络道失和，以致痞块形成，青筋暴露，病至险境，缠绵难愈。针对病机所在，治法当以黄芪益气扶脾为重，丹参活血化瘀为先，缓缓图治，以收远效。黄芪和丹参自古以来就是治疗肝病的主要中药。近年来国内众多学者对其药理学、药效学等进行了广泛深入的研究，并开发了以黄芪、丹参为主要原料的口服液、注射液、针剂等药物以治疗肝病。但这些药物大多使用黄芪、丹参的粗提物。

三、发明内容

黄芪药材中含有多糖、皂苷、黄酮、氨基酸、酚类和微量元素等，其中多糖和皂苷为免疫调节作用的主要活性成分。丹参药材中所含的丹参酮和酚酸类是其药理作用的主要活性成分。本发明首先对黄芪、丹参进行提取得到粗提物，然后自粗提物中分离出主要含黄芪总皂苷、总丹参酮和总酚酸的各有效部位，最后将各有效部位按一定比例混合均匀得到组合物。该组合物可以按公知的工艺加工成口服制剂，如颗粒剂、片剂、胶囊等。其特征在于：组合物中主要含总酚酸、总丹参酮和黄芪总皂苷的各有效部位有以下质量比：

总酚酸：总丹参酮：黄芪总皂苷=15~50：3~7：0.5~4 。

优选的质量比为：

总酚酸：总丹参酮：黄芪总皂苷=20~45：4~6：1~3 。

最佳的质量比为：

总酚酸：总丹参酮：黄芪总皂苷=25：3.5：2 。

各有效部位中，总酚酸、总丹参酮和黄芪总皂苷的含量均 $\geq 50\%$ 。

黄芪皂苷既溶于水又溶于乙醇。用水或乙醇对黄芪进行提取得到水或乙醇的粗提物，然后自粗提物中分离出主要含黄芪总皂苷的有效部位。

丹参酮为脂溶性成分，酚酸为水溶性成分。丹参药材分别用乙醇和水进行提取，得到乙醇和水的粗提物，然后自粗提物分离得到主要含总丹参酮和总酚酸的有效部位。

所述的分离主要是吸附分离，如薄层分离、色谱分离、大孔吸附树脂分离等。

安徽医科大学对上述各有效部位进行了体内药效学试验，证明了本发明的提取、分离工艺的可行性。同时对各有效部位按比例混合后的组合物亦进行了体内药效学试验（试验中，组合物编号为 CAE），如果如下：

CAE 体外对 HSC-T6 细胞功能的抑制作用

体外实验结果表明，在 $60.3\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \sim \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度范围内，CAE 对 HSC-T6 细胞增殖和产生胶原有浓度依赖性的抑制作用。提示 CAE 对 HSC 上述功能有直接抑制作用。

CAE 体外对巨噬细胞功能的抑制作用

实验结果表明，CAE 在 $5.9 \sim 94.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度范围内，对 LPS 诱导大鼠 $\text{PM}\Phi\text{s}$ 产生 IL-1、NO 和 $\text{TNF}-\alpha$ 也有明显的浓度依赖性。提示 CAE 对 $\text{PM}\Phi\text{s}$ 产生炎症细胞因子有直接的抑制作用。

CAE 对小鼠 D-GaIN 性肝损伤的保护作用

采用 D-GaIN ($800 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 诱导小鼠急性肝损伤模型，CAE 三个剂量（60、120、 $240 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ）对 D-GaIN 升高的血清 ALT 水平、肝脏指数以及肝匀浆 MDA 的含量均显著降低。表明 CAE 对 D-GaIN 致小鼠急性肝损伤有明显的保护作用，并提示其作用可能与该药的抗氧化作用有关。

CAE 对 CCl_4 致大鼠肝纤维化的防治作用

实验结果表明，对 CCl_4 致大鼠肝纤维化模型，CAE 三个剂量（60、120、 $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \times 8\text{wk}$ ）不仅可降低 CCl_4 升高的 ALT 与 AST 水平和 CCl_4 升高的大鼠肝、脾指数，以及肝组织 MDA 水平；还可升高 CCl_4 降低的大鼠胸腺指数和肝组织 T-SOD 水平，而且可显著降低 CCl_4 升高的血清 HA 含量和肝组织 HYP 含量。病理组织学发现，CAE 明显减轻 CCl_4 所致的肝细胞坏死、肝组织纤维化和肝硬化的程度。表明 CAE 有抗肝纤维化作用，该作用可能与其抗氧化和抗炎作用有关。

总之，CAE 体外对 HSC-T6 细胞的增殖和产生胶原均有明显的抑制作用；大鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-1、 $\text{TNF}-\alpha$ 和 NO 等炎症因子亦有明显的抑制作用；对小鼠 D-GaIN 性肝损伤，CAE 三个剂量均有明显的保护作用；对大鼠 CCl_4 性肝纤维化模型，CAE 三个剂量亦有明显的防治作用。

四、具体实施方式

现以大孔吸附树脂吸附分离为例，非限定实施例叙述如下。

1、黄芪总皂苷的制备：

黄芪药材粉碎后用 70~85%的乙醇回流提取两次，第一次 10 倍量，回流 1~2 小时，第二次 8 倍量，回流 1 小时，合并两次滤液，减压蒸馏，回收乙醇，当乙醇脱尽时，加水溶解，静置 12 小时，分离，用 D101 大孔吸附树脂吸附分离，分别用水、30%、70%乙醇洗脱，减压浓缩 70%乙醇洗脱液，60℃真空干燥得到主要含黄芪总皂苷浸膏（I）。

以黄芪甲苷为对照品，采用分光光度法测定浸膏（I）中总皂苷含量，总皂苷含量 $\geq 50\%$ 。

2、总丹参酮的制备

丹参药材经粉碎后用 90~95%的乙醇回流提取两次，第一次 8 倍量，回流 1~2 小时，第二次 6 倍量回流 1~2 小时，合并两次滤液，减压蒸馏，回收乙醇，用 D101 大孔吸附树脂吸附分离，经洗脱、浓缩得到主要含总丹参酮浸膏（II）。

以丹参酮 II A 为对照品，用分光光度法测定浸膏（II）中总丹参酮的含量，总丹参酮含量 $\geq 50\%$ 。

3、在实施例 2 中，经乙醇提取后的丹参滤渣脱尽乙醇，继续用水提取两次，每次 8 倍量水，回流或煎煮 1.5~2.5 小时，合并两次滤液，减压脱水浓缩，用 D101 大孔吸附树脂吸附分离，经洗脱、浓缩得到主要含总酚酸浸膏（III）。

以原儿茶醛为对照品，用分光光度法测定浸膏（III）中总酚酸的含量，总酚酸含量 $\geq 50\%$ 。

4、颗粒剂的制备

取浸膏（I）0.5 份，浸膏（II）3 份，浸膏（III）20 份，按颗粒剂制备工艺制备颗粒剂。

5、片剂的制备

取浸膏（I）4 份，浸膏（II）7 份，浸膏（III）50 份，按片剂制备工艺制备片剂。

6、胶囊的制备

取浸膏（I）3 份，浸膏（II）5 份，浸膏（III）30 份，按胶囊剂制备工艺制备胶囊。

7、软胶囊的制备

取浸膏（I）2 份，浸膏（II）3.5 份，浸膏（III）25 份，按软胶囊制备工艺制备软胶囊。

本制备患者口服剂量，以有效部位组合物计为 120~240mg。