

# 公告本

修正

本85年12月1日

補充

申請日期	84. 7. 5
案 號	84106921
類 別	A61K 35/98

A4

C4

497971

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書 (85年12月修正)

一、發明 名稱	中 文	一種由中藥煎煮液萃取，用來治療過敏性疾病，非過敏性濕疹或牛皮癬治療之物質
	英 文	A material suitable for the treatment of atopic disease, non-atopic eczema or psoriasis, extracted from a decoction of chinese herbs mixture.
二、發明 創作人	姓 名	布賴恩安東尼惠特耳 BRIAN ANTHONY WHITTIE
	國 籍	英國
	住、居所	英國HU18 1RJ東約克夏霍恩西哈爾路梅瑞克羅斯
三、申請人	姓 名 (名稱)	菲特屈股份有限公司 (PHYTOTECH LIMITED)
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國肯伯斯PE18 8HG, 加德門茄斯特西第9街克 普斯克里斯弟屋
	代 表 人 姓 名	理查迪克希 RICHARD DIXEY

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

英國(地區) 申請專利，申請日期： 1994.6.24. 案號： 9412755.2 ， 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明( / )

本發明係關於衍生自傳統中藥之物質及含該等之醫藥組成物，其有用於過敏性疾病之治療，特別是過敏性濕疹，及其他皮膚病如非過敏性濕疹及牛皮癬之治療。

據了解中藥一詞表示任一為傳統中醫所使用之草藥，通常，但非限於，中國的。

傳統中醫使用完全不同於西醫所用之解剖及診斷系統來治療疾病，所處方之藥品通常為多種中藥，其以煎煮(亦即將草藥在水中煮沸)的傳統方法予以製備給藥。去除草藥及保留水適當地以口服，腸胃外或局部對病患施藥。

用於此種治療之處方可能需要組合十種或多種草藥之使用及傳統中藥教示所有草藥必須達到一平衡之處方。藥方視為一含草藥體系之平衡整體，其中草藥在治療疾病之不同現象及症狀上有不同之功能。

具有對任一特別人類疾病有可接受性臨床活性，而同時具低毒性之草藥藉由許多年來之觀察及嘗試錯誤法而被確認。某些例子中，傳統中藥的處方可有效治療西方單一治療法未能有效幫助之疾病。

對多種中藥之使用顯現反應之疾病為該等具有不明及複雜起因之疾病。特別的例子為敏感性濕疹，其中存在有皮膚慢性發炎，其為許多不同媒介物所引發及維持，僅其中少數為已知。某些係關於抗原-抗體反應。許多其他者被懷疑但未經界定。單一治療劑如非類固醇之抗發炎藥，其與特定發炎媒介物如前列腺素相互作用，對

## 五、發明說明 ( > )

嚴重之過敏性濕疹無效。另一方面，皮質類固醇具有多種藥力作用及對濕疹有效。因此，顯然嚴重之過敏性濕疹之治療需要對多種病理損害作同時性的攻擊，可能關係至細胞內及體液內免疫過程。高皮質類固醇及某些免疫抑制劑具有對如此攻擊之所需活性之廣泛態樣時，其用途因具毒性而受限制。已知治療濕疹用之傳統中藥似乎保有皮質類固醇及免疫抑制劑之必要活性而未具毒性。

具有一種選自下列每一草藥及其 Pin yin 均等物或以其 *Materia Medica* 名稱命名之草藥的中藥處方已被用以有效治療過敏性濕疹及牛皮癬。用於過敏性濕疹孩童之如此藥方之臨床效用被 Sheehan 等人敘述於 *British Journal of Dermatology* (1992) 126 P. 179-184 及，又，用於成人者被 sheehan 等人敘述於 *The Lancet* (1992) July 4th pp 13-17。製備用於治療過敏性濕疹及其他皮膚炎症之該等 10 種草藥之萃取液的特別方法被敘述於 GB-A-2254783。

已知上述 10 種草藥之煎煮液有效，含多數草藥之複合藥方的使用是昂貴的，因此在能不危及活性及／或安全性的情況下，希望能簡化藥方。也較佳限制任一藥方至可能成長在英國或歐洲而非仰賴由中國進口的草藥。因而嘗試確認傳統中藥處方中之活性成份。然而，在濕疹的例子中，已經證實困難，因迄今尚無可用以確認由粗草藥製備之小部分或經物質臨床活性的有效動物或活性體外模型。

然而，目前已發展出一種活體外分析，其顯然為過敏

## 五、發明說明( 3 )

性濕疹及其他過敏性疾​​病上臨床效用的前兆及此已使本發明人能偵檢上述 10 種草藥之冷凍乾燥煎煮液(後文稱為 PSE222)中之活性組成份。

雖然傳統中國智者口述需要多種草藥，此活體外方法之使用及由活體內臨床實驗之確認顯示所希之臨床效用可由 10 種草藥之子集(subset)及由其各別成份再產生。又，方法也已能確認 PSE 222 可能引起過敏情形之惡化及較希望在作醫藥用時能自任一萃取物中去除之成份。

效用之活體外試驗乃基於下述觀察之過敏性疾​​病及特別是過敏性濕疹中，皮膚細胞及人類周圍血液之單核細胞表現細胞表面標記物抗原 CD23 及 CD23 之表現在濕疹之成功治療上被抑制或減少。(參見 Takigawa 等人，Clin. Exp. Immunol. (1991) 84 p. 275-282)。CD23 表現也可在人類單核細胞中藉由暴露於細胞素(cytokine)介白質 4(IL4)及平行於 Takigawa 上述活體內情況誘發，該誘發由已知有用於過敏性疾​​病之化合物所抑制。此等觀察因而提供一簡單活體外分析之基礎，其中由人類周圍血液製備之單核細胞同時在 IL4 及待測試之活性劑接觸。CD23 表現的量使用 CD23 標記之單株抗體測量及相較於對照組，其中鹽水或草藥之安慰劑取代試驗物質，任何效用以 CD23 表現之抑制百分比表示。此活體外試驗中 CD23 表現之有意義的抑制為臨床效用之前兆。經證實成功被臨床使用於過敏性濕疹之由上述 10 種草藥製備的萃取物 PSE222，在該分析中顯示 CD23 表現 50 至 60% 之抑制。

## 五、發明說明(4)

使用上述分析，本發明人已確認PSE222中適合一般臨床使用於過敏性疾病，及也用於特別皮膚疾病如非過敏性濕疹及牛皮癬之治療的成份。

因此，根據本發明之第一目的，係提供一種適合過敏性疾病，非過敏性濕疹或牛皮癬之治療的物質，其可由包含下列中藥混合物的冷凍乾燥煎煮液萃取而得：-

防風

蒺藜子

番飛白草

鐵線蓮

生地

甘草

赤芍

白鮮皮

淡竹葉

荊芥

該物質包含一種或多種存在於冷凍乾燥煎煮液中之成份，該等成份在該冷凍乾燥煎煮液被稀釋於水性溶液中及在Whatman 2cms×55cms×3mm纖維素片上，使用丁醇，乙醇及水(4:1:1比例)之溶劑混合物進行層析法10分鐘時，Rf值範圍於0.00至0.100，0.167至0.300，0.400至0.533，0.700至0.833或0.900至0.967。

較佳該物質包含一種或多種存在於冷凍乾燥煎煮液之該等組成份，其Rf值範圍在0.00至0.100。

## 五、發明說明(5)

在溶劑前端延展30cm左右後，纖維素片以水萃取，以水萃取及具Rf值約在上述範圍內之該等成份在以IL4活體外處理之人類單核細胞上導致CD23抗原有意義之減少。若纖維素片隨後以甲醇萃取，該等具Rf值範圍約在0.700至0.833或0.900至0.967之該等成份的甲醇萃取物也導致活體外CD23表現有意義的減少。

再者，及驚異地，在纖維素片以水萃取及後續甲醇萃取後，具Rf值範圍在0.067至0.333及0.533至0.700之成份之該等甲醇萃取物在CD23分析中被試驗時，相較於對照組為增強或增加CD23抗原表現。過敏性或非過敏性濕疹或其他過敏性治療用之任一製劑中"增強劑"活性之存在清楚可見是不被希望的及因而預期在去除該增強劑時有增加的臨床活性。有意義量之"增強劑"活性可能藉由使用非極性溶劑如己烷萃取PSE222或上述10種草藥之其他調製品而去除。

因此，根據本發明之第二目的，係提供過敏性濕疹，非過敏性濕疹或牛皮癬治療用之物質，其包含包括上述十種中藥混合物之煎煮液或萃取物，其已將該等可用己烷或其他非極性溶劑萃取之成份去除。如此處理之煎煮液或萃取物證實在上述活體外分析中人類單核細胞上CD23表現有意義的抑制，其為潛在臨床效用之指標。

上述10種之個別草藥煎煮液在活體外被試驗其抑制CD23表現之能力及此使預期具有良好臨床效用之草藥子集得以被確認。

### 五、發明說明 ( b )

根據本發明之第三目的，係提供過敏性疾病，非過敏性濕疹或牛皮癬治療用之物質，其包含實質上不存在任何其他中藥之一種或多種下列中藥組之煎煮液或萃取液

： -

(a) 赤芍

甘草

生地

(b) 白鮮皮

赤芍

甘草

生地

防風

蒺藜子

或

(c) 赤芍

甘草

荊芥

較佳如此之煎煮液或萃取物被處理以使該等可用己烷或其他非極性溶劑萃取之成份被去除，記載於上述 (a) 及 (c) 下之草藥組具所有使用草藥可在歐洲成長的優點。

根據本發明之第四目的，係提供過敏性疾病，非過敏性濕疹及牛皮癬治療用之物質，其包含實質上不存在任何其他中藥之一種或多種草藥：白鮮皮，赤芍，生地，甘草或荊芥的煎煮液或萃取物。又，較佳如此之萃取物

## 五、發明說明(7)

或煎煮液可用非極性溶劑如己烷萃取。

PSE222活性成份商業規模之製造可藉由將冷凍乾燥煎煮液與纖維狀纖維素接觸，該纖維素之適合等級為市面上可取得的，接著與適合之溶劑如上述之丁醇／乙醇／水混合物或依4:1:1比例之丁醇／IMS／水混合物混合以去除大多數及非活性物質而達成。而後混合物之離心產生沈澱，其可在乾燥前用上述溶劑混合物再萃取數次及與水混合萃取活性成份以被配方作醫藥製劑用。

本發明之第一、二、三及四目的之物質，不論是否由上述商業化製程製造，較佳藉由與任何適合之醫藥載劑或稀釋劑（許多是業界所已知者）混合，呈醫藥組成物被製備。適合一般性過敏性疾病，及特別是過敏性濕疹或非過敏性濕疹或牛皮癬治療用之組成物可被配方成口服，局部或非經腸之給藥。口服配方可依單位劑形式呈，例如錠劑，粉末或顆粒被製備或可為液體製劑以飲用。

銘感於上述活體外分析可被用作任何化合物或調製品之指標，該化合物或調製品可能對無關地理或植物源之過敏性濕疹及皮膚炎具臨床活性。

因此，根據本發明之第五目的，係提供顯示化合物或調製品對過敏性濕疹或皮膚炎之臨床活性的方法，其包含步驟：

(a)在活體外將周圍血液單核細胞同時或依次與介白質4(IL4)及活性待試驗之化合物或調製品培育，

(b)測量該單核細胞上細胞表面標記物CD23之表現及

## 五、發明說明( 8 )

(c)使用步驟(b)中所得之測量藉由比較在該化合物或調製品之存在或不存在下，單核細胞IL4誘發之CD23表現量，作為化合物或調製品對過敏性濕疹或皮膚炎潛在臨床效用的指標。

CD23表現大於25%之抑制在統計學上為有意義的及顯示臨床有用之化合物或調製品。

參照下列實例及圖面敘述本發明，其中

圖1a為使用過敏性濕疹病患之單核細胞之分析中，試驗物質PSE222(·)及安慰劑草藥混合物(。)之濃度 vs. CD14+23+單核細胞之圖，

圖1b顯示如圖1a之相同數據其以柱形圖表表示，其中CD23表現之抑制百分比在y軸，斜線方塊代表SPE222數據及空白方塊為安慰劑對照組，

圖1c為如圖1a之圖，其顯示PSE222在正常個體單核細胞中CD23表現之效用。

圖1d顯示圖1c之相同數據以如圖1b中之柱形圖表形式表示，

圖2顯示由纖維素層析片以水萃取的30部分之每一部分在活體外人類單核細胞中CD23表現之抑制百分比，

圖3表示由纖維素層析片以甲醇萃取的30部分之每一部分在活體外在人類單核細胞中CD23表現之抑制百分比，及

圖4顯示PSE222之己烷萃取液對活體外CD23表現之效用。

圖5顯示PSE222沈澱部份其負離子電噴質譜之概要圖。

圖6顯示PSE222沈澱部份其負離子電噴質譜之結果。

## 五、發明說明 ( 9 )

### 實例 1

總重 38.8g 之下列草藥在 300ml 水中文火煮 1.5 小時：

防風

茯苓子

番飛白草

鐵線蓮

生地

甘草

赤芍

白鮮皮

淡竹葉

荊芥

去除草藥，藉煮沸將煎煮液濃縮至總體積 50ml，而後被冷凍乾燥。在冷凍乾燥萃取物 PSE222 中，1g 的乾萃取物含由約 5g 草藥之水熬汁。

不具對過敏性濕疹已知效用之“安慰劑”草藥煎煮液以上述相同方法製備。

PSE222 及安慰劑煎煮液之活性在 CD23 抑制分析中被檢視，其依下列敘述進行。

從自願者採集血液於肝素中及在聚蔗糖 (Ficoll) 梯度上被分離以單離周圍血液單核細胞。單核細胞而後在含 IL4 及含或不含 PSE222 或安慰劑之 RPMI 中被培養過夜。而後，單核細胞被清洗及使用螢光素 - 標記之單株抗體對單核細胞抗原 CD14 及 CD23 進行雙染色。CD14 為有用之

## 五、發明說明 ( 10 )

標記物，其存在時確認單核細胞之存在。螢光素之量以 FACScan 分析測定及提供單核細胞 CD23 表現量之指標。

結果示於圖 1a 至 d。由圖 1a 及 1c 顯然可見 PSE222 抑制過敏性濕疹病患 (1a) 及正常個體 (1c) 二者單核細胞中 IL4 誘發之 CD23 表現。又，效用為劑量相關的且在 PSE222 及安慰劑處理組之間具統計學上有意義之差異 ( $p < 0.001$ )。圖 1b 及 1d 確認在 PSE222 濃度低至 0.125 mg/ml 時對過敏性濕疹病患之單核細胞產生約 25 至 30% 統計學上有意義的 CD23 抑制。在正常病患之單核細胞例子中，直徑 PSE222 濃度約 0.25 mg/ml 才產生統計學上有意義之抑制。

基於上述結果，CD23 表現介於 25 及 30% 之抑制百分比被用作評估及預測其他替代試驗調製品臨床活性之標準。對嚴重過敏性濕疹病患進行之臨床研究中，已顯示 PSE222 配方，但非安慰劑，在 2/3 至 3/4 之病患中產生 60-80% 濕疹嚴重度的減輕，此結果為統計學上有意義的 ( $p = 0.01$ )。

### 實例 2

列於下表 I 中個別草藥的煎煮液以實例 1 所述方法製備及每一草藥製備有乾萃取物。也如實例 1 所述測試 1 mg 量的每一萃取物 (相當於 5 mg 的草藥原料及被稀釋至相當於其在 PSE222 製劑中之濃度) 活體外 CD23 表現之抑制。結果示於下表 I，每一值代表 5 個實驗的平均值。

## 五、發明說明 ( 11 )

表 I

濃度 mg/ml	草藥 / 構成	CD23 / CD14 之抑制百分比
	IL4 (對照組, 基線)	0
1	(a) IL4+PSE222	55.8
1	(b) IL4+安慰劑草藥	3.4
0.12	(c) 白鮮皮	43.6
0.11	(d) 赤芍	48.0
0.05	(e) 甘草	47.0
0.30	(f) 生地	20.5
0.07	(g) 防風	3.5
0.06	(h) 蒺藜子	4.6
0.08	(i) 番飛白草	6.6
0.03	(j) 鐵線蓮	16.0
0.04	(k) 荊芥	43.6
0.15	(l) 淡竹葉	16.6

列於上表 I 草藥 (c) 至 (l) 之草藥的特定子集的臨床效用被測試及結果示於表 II。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 12 )

表 II

草藥子集	臨床活性	統計學之意義
a (PSE222)	++++	$P < 0.01$
e	±	
d, e, f	+++	
c, d, e, f, g, h	++	$P < 0.05$
d, e, k	+++	$P < 0.05$

索引   ++++ 於濕疹總分中有 >70% 之降低  
           +++  於濕疹總分中有 >60-70% 之降低  
           ++  於濕疹總分中有 <60% 之降低  
           ±  無一致性之改善

對於草藥 (e) 甘草，在局部使用時已知一成份具有某些臨床活性，但無法以高劑量單獨用於口服，因其具有類似類固醇之不良作用，例如，其會干擾電解質。

示於表 I 及表 II 之結果確認活體外 CD23 之抑制為過敏性濕疹中臨床效用的主要前兆。

## 實例 3

75mg 的 PSE222 被添加於 RPMI 1640 培育培養基中且配製成體積 10ml，37°C 下培育並伴隨偶發之攪拌及被離心以去除細屑及其他殘渣。500  $\mu$ l 1:10 稀釋度之所得溶液被製載於 Whatman 3mm  $\times$  2cms  $\times$  55cms 纖維素片上。該片之裝載端被置於丁醇 / 乙醇 / 水依 4:1:1 比例之混合物中及溶劑藉毛細管現象移動 10 小時後，溶劑前端已

### 五、發明說明 ( 13 )

移動約 30 cms。該片被乾燥過夜，而後被剪成  $2 \times 1$  cm 塊片，每一此等塊片以  $20 \mu\text{l}/\text{cm}^2$  的水溶離及溶離物被蒸發至乾及再經懸浮於  $500 \mu\text{l}$  RPMI 1640 培育培養基中供 CD23 分析試驗用。所有 29 部分均被製備及圖 2 顯示每一及整個 PSE222 及安慰劑草藥的 CD23 抑制活性片 30，對應於溶劑前端，在 CD23 表現分析中作為內對照組。

如圖 2 所見，抑制活性之尖峰特別見於 A0 部分（原點），及而後部分 1, 3, 6, 7, 8, 14, 15, 21, 25 及 29 中，部分之編號對應自厚度起算之公分。此等部分分別對應 Rf 值 0.00, 0.033, 0.100, 0.200, 0.233, 0.267, 0.467, 0.500, 0.900, 0.833 及 0.967。

以水溶離  $2 \times 1$  cm 塊片及測試如上所述之溶離物後，將塊片乾燥，而後以  $20 \mu\text{l}/\text{cm}^2$  之甲醇溶離。溶離物再次被蒸發至乾及再經懸浮於  $500 \mu\text{l}$  之 RPMI 1640 培育培養基中供 CD23 分析試驗用。接著甲醇萃取之每一部分的 CD23 抑制活性量被示於圖 3，發現抑制活性之清楚尖峰於 25, 27 及 29 中，對應於 0.833, 0.900 及 0.967 之 Rf 值。

示於圖 2 及 3 之活性部分的成份適合用於治療過敏性濕疹及其他過敏性疾病以及牛皮癬之醫藥組成物中。

有趣的是如上述接著水及甲醇萃取的部分 2 至 9 及 16 至 21，其分別對應於 Rf 範圍 0.067 至 0.300 及 0.533 至 0.700，在 CD23 分析中測試時，有意義地加強 CD23 表現而非抑制它。

## 五、發明說明 ( 14 )

### 實例 4

以己烷萃取如實例 1 所述製得之 PSE222 溶液。己烷部分被蒸發至乾，如上述再經懸浮及在 CD23 分析中測試。己烷萃取物有意義地增加高於對照組之 CD23 表現。然而，己烷萃取之 PSE222 的後續水萃取物顯現預期的 CD23 表現之抑制。結果示於圖 4。

此實例確認以非極性溶劑萃取 PSE222 之十種草藥之任一以去除任一潛力醫藥組成物不受歡迎成份的有效性。

### 實例 5

如實例 1 所述之 1g 細粉末冷凍乾燥萃取物與 10g 之纖維狀纖維素被直接混合。Sigma 纖維素 #6663 為適合之等級。70ml 之丁醇；工業用甲基化酒精，水依 4:1:1 比例之混合物 (BIW) 被添加至纖維素混合物及被攪拌 10 分鐘。混合物被離心 (在 6000rpm 下 5 分鐘)。沈澱物以 30ml BIW 再懸浮及再離心。重覆此操作及在 60-70°C 下，真空烤箱中乾燥。

被乾燥的纖維素混合物而後被再懸浮於蒸餾水中，被攪拌 10 分鐘及被離心。沈澱物而後再以 3 次量之水清洗及離心，倒掉上清液。合併之上清液被蒸發至乾以得到約 20mg 的棕色固體。

此物質與賦形劑配方時，被填入膠囊中，壓縮成錠或溶於醫藥可接受性賦形劑中時適於治療嚴重過敏性濕疹之病患。上述實例提供商業規模上製造 PSE222 活性成份之藥劑的方法。

修正
本X(年)月,日
補充

## 五、發明說明 ( )

### 實例 6

#### 純化 PSE222

將 PSE222 (1.211克)溶於水 (25ml)且以己烷 (3x5 ml) 萃取。水相而後以己醇 (3x5 ml) 萃取。將水性萃取液蒸發至乾生成 1.099克 (產率 91%)。將水性萃取液置入混合床管柱 AG1x8(OH)/AG50x12(H<sup>+</sup>) (各 2.5ml)於水 (2x5 ml) 且以水 (3x5 ml) 溶離。管柱溶離物被蒸發至乾以生成 0.753 克 (產率 62%)。管柱溶離物被置入 Sep-Pak C-18匣 (5 ml容積)於水 (2x5 ml)且以水 (3x5 ml) 溶離。水性溶離物被蒸發至乾生成 0.592克 (產率 49%)。通過 Sep-Pak C-18的水性溶離作用被重覆兩次以生成 0.473克 (產率 39%)。

將水性溶離物置入混合床管柱之 AG1x8(OH)/AG50x12 (H<sup>+</sup>) (各 1.2ml)於水 (2x1 ml)且以水洗 (4x2.5 ml)。將水性溶離物蒸發至乾以生成 0.329 克 (產率 27%)。

將乾燥水相 (0.1367克)溶於水中 (1 ml), 加入甲醇 (1 ml) 且加熱至 50 °C, 刮除玻璃表面物且容其緩慢冷卻至室溫, 而後至 4 °C 且最後至冰上冷卻。加上另一等分甲醇 (2 ml) 且留至於冰上 30 分鐘且於 3000 rpm 下離心。將懸浮物移除且沈澱物以甲醇 (1 ml) 清洗, 離心且移除甲醇。將樣本蒸發至乾以生成沈澱物 (10 mg) 及懸浮物 (0.103 克)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( )

## 實施例 7

## 對沈澱物之電噴質譜分析

對沈澱物部份負離子電噴質譜分析產生明顯分子性離子， $m/z$  779 其可損失 162 Da 成為  $m/z$  617 相當於可能損失一己糖，或藉損失 16 Da 去氧化成為  $m/z$  763。在  $m/z$  617 處的高峰可進行去氧化成為  $m/z$  601 或失去己糖 (162 Da) 形成在  $m/z$  455 處的基峰。於  $m/z$  455 處的基峰亦可去氧化 (失去 16 Da) 成為  $m/z$  439。唯一的其他明顯峰係於  $m/z$  195 處，其可由  $m/z$  455 處失去 260 Da。亦有證據顯示在質譜中存在微成份 (minor component) 具有  $m/z$  665 的明顯分子量，其可失去一己糖 (162 Da) 成為  $m/z$  503 且進而失去一己糖成為  $m/z$  341 (見概要圖)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：一種由中藥煎煮液萃取，用來治療過敏性疾病，非過敏性濕疹或牛皮癬治療之物質)

敘述適用於過敏性疾病，非過敏性濕疹或牛皮癬治療的物質，其可由包含下列中藥混合物的冷凍乾燥煎煮液萃取而得：-

防風(Radix Ledebouriella)

蒺藜子(Fructus Tribuli)

番飛白草(Herba Potentilla Chinensis)

鐵線蓮(Caulis Clematis Armandii)

生地(Radix Rehmannia)

甘草(Radix Glycyrrhiza)

赤芍(Radix Paeonia rubra)

白鮮皮(Cortex Dictamni radiceis)

淡竹葉(Herba Lopatheri)

荊芥(Spica Schizonepetae)

該物質包含一種或多種存在於冷凍乾燥煎煮液中之成份，該等成份在該冷凍乾燥煎煮液被稀釋於水性溶液中及在 Whatman 2cms×55cms×3mm 纖維素片上，使用丁醇，乙醇及水(4:1:1比例)之溶劑混合物進行層析法10分鐘時，Rf值範圍於0.00至0.100，0.167至0.300，0.400至0.533，0.700至0.833或0.900至0.967。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

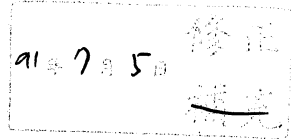
線

四、英文發明摘要 (發明之名稱: A material suitable for the treatment of atopic disease, non-atopic eczema or psoriasis, extracted from a decoction of chinese herbs mixture. )

A material suitable for the treatment of atopic disease, non-atopic eczema or psoriasis is described which can be extracted from a freeze-dried decoction of a mixture comprising the following Chinese herbs:-

Radix Ledebouriella  
 Fructus Tribuli  
 Herba Potentilla chinensis  
 Caulis Clematis armandii  
 Radix Rehmannia  
 Radix Glycyrrhiza  
 Radix Paeonia rubra  
 Cortex Dictamni radiceis  
 Herba Lopatheri  
 Spica Schizonepetae

said material comprising one or more of those components present in the freeze-dried decoction which run with Rf values in the ranges 0.00 to 0.100, 0.167 to 0.300, 0.400 to 0.533, 0.700 to 0.833 or 0.900 to 0.967 if said freeze-dried decoction is diluted in aqueous solution and subjected to chromatography on a Whatman 2cms x 55cms x 3mm cellulose strip for 10 hours using a solvent mixture of butanol, ethanol and water in the proportions 4:1:1.



## 六、申請專利範圍

第 84106921 號「一種由中藥煎煮液萃取，用來治療過敏性疾病，非過敏性濕疹或牛皮癬治療之物質」專利案

(91 年 7 月修正)

### 六 申請專利範圍

1. 一種適合過敏性疾病、非過敏性濕疹或牛皮癬治療用之物質，其可由包含一或更多下列中藥混合物的冷凍乾燥煎煮液將可用己烷或其他非極性溶劑萃取之成份移除後萃取而來：

防風

蒺藜子

番飛白草

鐵線蓮

生地

甘草

赤芍

白鮮皮

淡竹葉

荊芥

該物質包含存在於冷凍乾燥煎煮液之一或多種成份，該等成份在該冷凍乾燥煎煮液被稀釋於水性溶液中及在 Whatman 2cms×55cms×3mm 纖維素片上，使用丁醇，乙醇及水依 4:1:1 比例之溶劑混合物進行層析法 10

## 六、申請專利範圍

- 小時時，其 Rf 值範圍在 0.00 至 0.100，0.167 至 0.300，0.400 至 0.533，0.700 至 0.833 或 0.900 至 0.967 且可用水萃取。
2. 如申請專利範圍第 1 項之物質，其包含存在於冷凍乾燥煎煮液之一或多種成份，其 Rf 值範圍在 0.00 至 0.100。
  3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之物質，其中該等在層析片上處理而 Rf 值在範圍 0.00 至 0.100，0.167 至 0.300，0.400 至 0.533，0.700 至 0.833 或 0.900 至 0.967 之成份，會抑制活體外以介白質 4 刺激之人類單核細胞上 CD 23 抗原的表現。
  4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之物質，其中該物質適合過敏性或非過敏性濕疹治療用。
  5. 如申請專利範圍第 3 項之物質，其中該物質適合過敏性或非過敏性濕疹治療用。
  6. 一種用於過敏性疾病、非過敏性濕疹或牛皮癬之治療之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之物質及醫藥可接受性載劑或稀釋劑。
  7. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其被配方為口服，非經腸或局部用。
  8. 一種用於過敏性濕疹、非過敏性濕疹或牛皮癬之治療之治療之物質，其包含下列中藥混合物之煎煮液或萃取物：-

## 六、申請專利範圍

防風

猴藜子

番飛白草

鐵線蓮

生地

甘草

赤芍

白鮮皮

淡竹葉

荊芥

及其已將可用己烷或其他非極性溶劑萃取之成份去除。

9. 一種用於過敏性濕疹、非過敏性濕疹或牛皮癬之治療之物質，其包含實質在不存在任何其他中藥之一種或多種下列中藥之煎煮液或萃取物：-

白鮮皮

赤芍

生地

荊芥

甘草。

10. 如申請專利範圍第9項之物質，其在實質在不存在任何其他中藥下含赤芍。

11. 如申請專利範圍第9或10項之物質，其已將可用己烷

## 六、申請專利範圍

或其他非極性溶劑萃取之成份去除。

12. 一種用於過敏性疾病、非過敏性濕疹或牛皮癬之治療之物質，其包含實質上不存在任何其他中藥之一種或多種下列中藥子集之煎煮液或萃取液：-

(a) 赤芍

甘草

生地

(b) 白鮮皮

赤芍

甘草

生地

防風

蒺藜子

或

(c) 赤芍

甘草

荊芥

且其中可用己烷或其他非極性溶劑萃取之成份業已去除。

13. 如申請專利範圍第 8, 9, 10 或 12 項任一項之物質，其抑制活體外以介白質 4 刺激之人類單核細胞上 CD23 抗原的表現。

14. 如申請專利範圍第 11 項之物質，其抑制活體外以介白質 4 刺激之人類單核細胞上 CD23 抗原的表現。

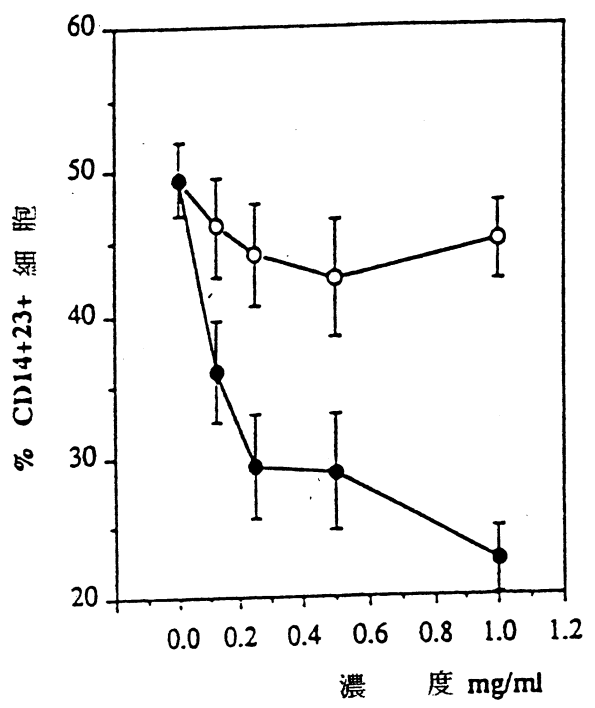
15. 一種用於過敏性疾病、非過敏性濕疹或牛皮癬之治療

## 六、申請專利範圍

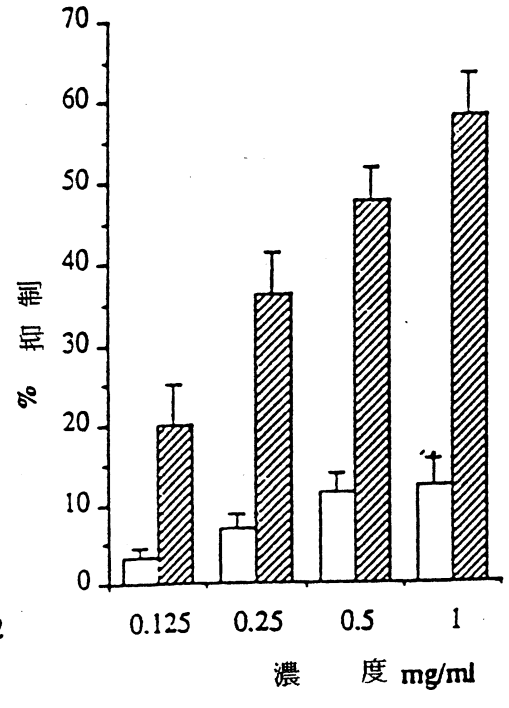
- 之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第8項至第14項中任一項之物質及醫藥可接受性載劑或稀釋劑。
16. 如申請專利範圍第15項之醫藥組成物，其被配方為口服，腸胃外或局部用。
17. 一種製備適用於過敏性疾病、非過敏性濕疹或牛皮癬之治療用之如申請專利範圍第1項之物質之方法，其包含步驟：
- (a) 冷凍乾燥煎煮液與纖維狀纖維素接觸及任選多於一次以包含無機溶劑及少於25%水之溶劑混合物萃取此混合物，
  - (b) 以水萃取冷凍乾燥煎煮液／纖維狀纖維素混合物及
  - (c) 蒸發水萃取物至乾以配方或醫藥組成物。
18. 如申請專利範圍第17項之方法，其中在步驟(b)之前以己烷萃取冷凍乾燥煎煮液／纖維狀纖維素混合物。
19. 如申請專利範圍第17項或18項之方法，其中溶劑混合物包含4：1：1比例之丁醇，IMS及水。
20. 如申請專利範圍第17項或18項之方法，其中步驟(a)中添加萃取溶劑後，混合物被離心及單離之沈澱物作進一步萃取用。

# 第1圖

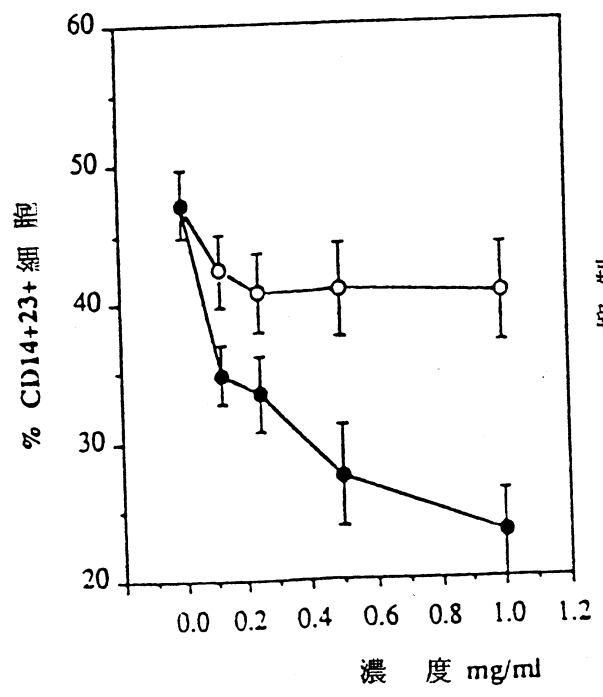
a.



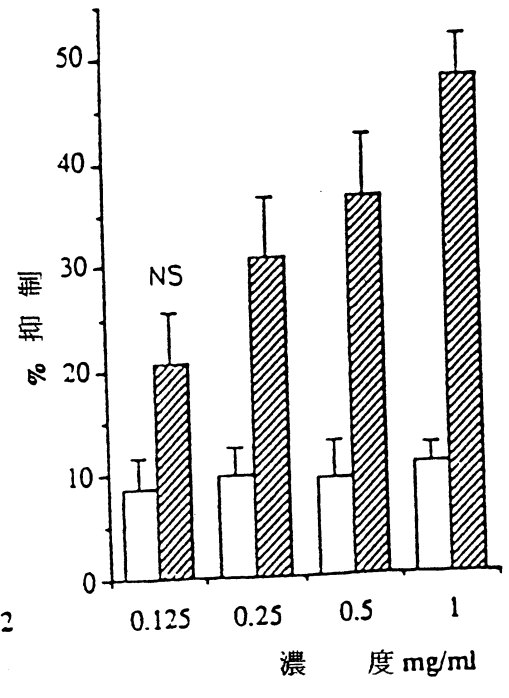
b.

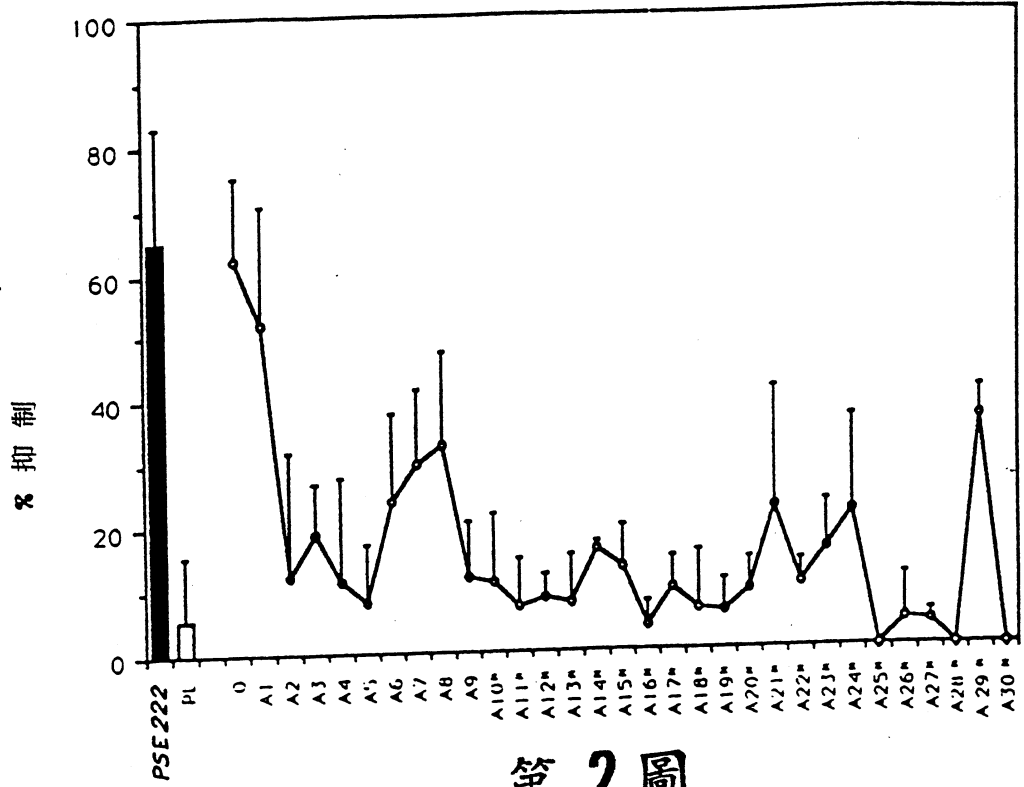


c.

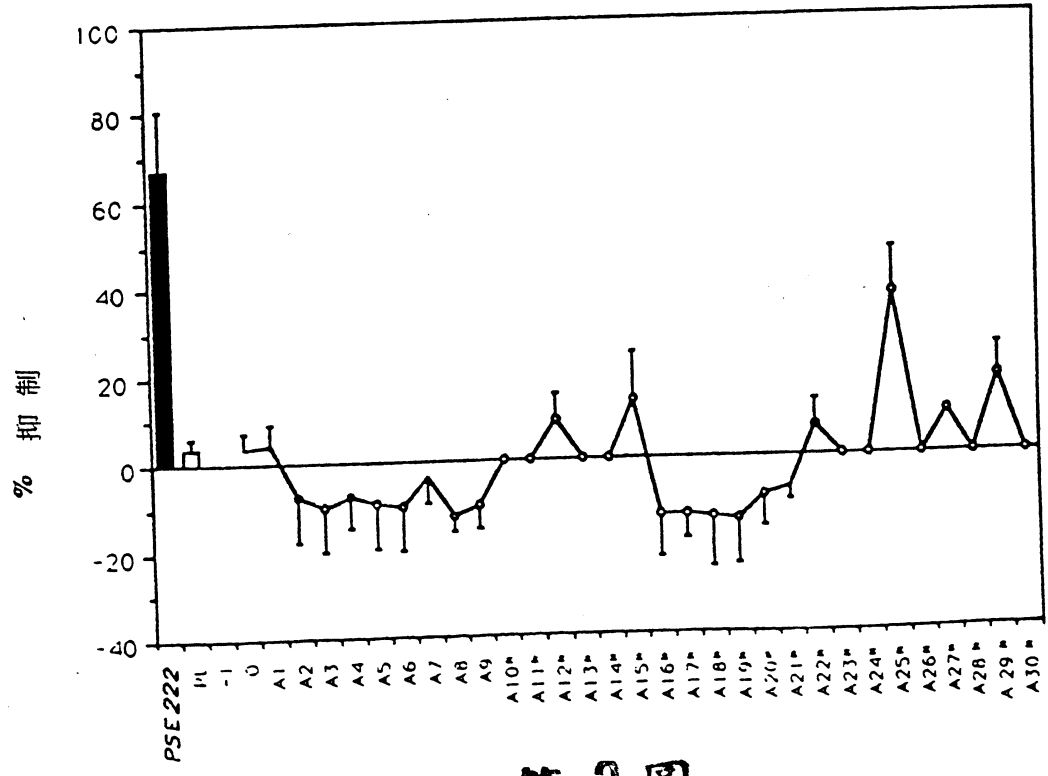


d.

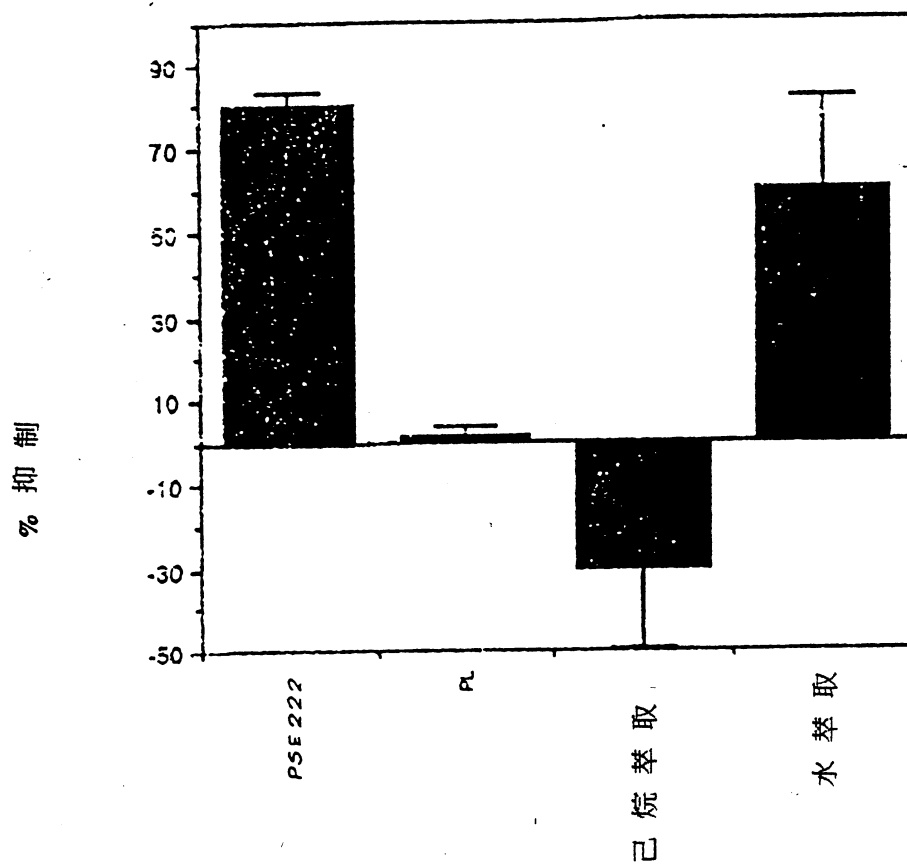




第 2 圖



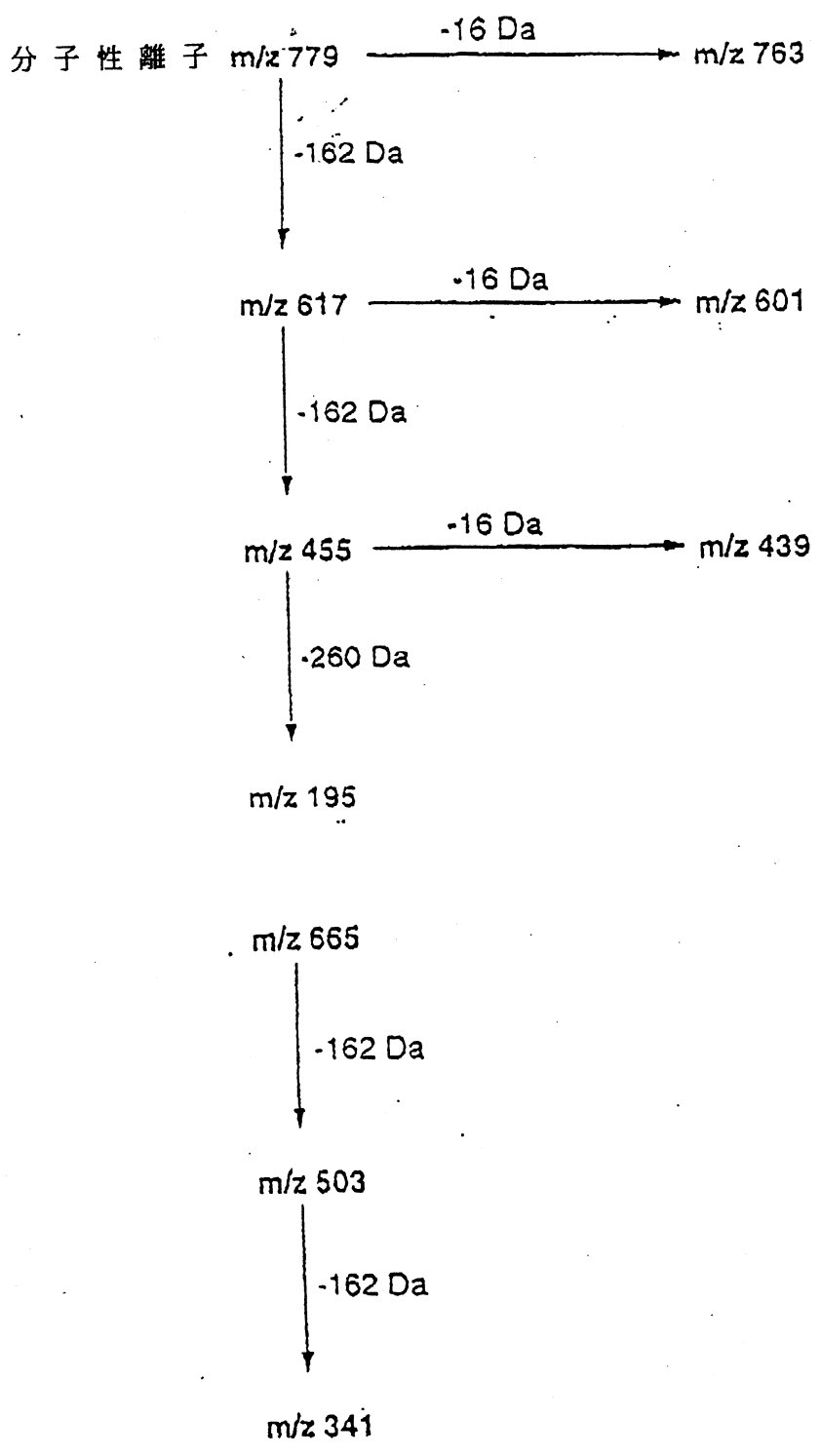
第 3 圖



第 4 圖

第 5 圖

PSE222 沈澱部份其負離子電噴質譜之概要圖



PSE222 甲醇沈澱電噴 (負離子) 結果

