

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510007381.7

[51] Int. Cl.

*A61K 36/605 (2006.01)*

*A61K 36/238 (2006.01)*

*A61K 36/232 (2006.01)*

*A61K 36/21 (2006.01)*

*A61K 9/48 (2006.01)*

*A61P 29/00 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100337649C

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 19/02 (2006.01)*

[22] 申请日 2005.2.16

[21] 申请号 200510007381.7

[73] 专利权人 香港生物科技研究院有限公司

地址 香港新界沙田大埔公路十二咪生物科技路二号

[72] 发明人 何国强 程新敏 杨成安 魏英伟  
陈志刚 黄锦华 游佩珊 刘子芸  
林壮大

[56] 参考文献

CN 1364500A 2002.8.21

CN 1552399A 2004.12.8

类风湿性关节炎中医药治疗进展 郭中琦, 李俊兰, 临床荟萃, 第 16 卷第 13 期 2001

中药验方治风湿关节炎 广州日报 2004

审查员 赵清

[74] 专利代理机构 北京正理专利代理有限公司

代理人 王德楨

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

治疗类风湿性关节炎的药物及其制备方法

[57] 摘要

一种治疗类风湿性关节炎的药物及其制备方法, 其按重量比选用下述组分, 桑枝(2-6)、当归(2-6)、防风(1-4)、川牛膝(1-4); 其制备方法是, 将上述药材分别经洗净、切碎、置于提取罐内, 分别加各药物质量 8-16 倍量的水, 煮沸 0.8-1.2 小时, 各药液经 200 目筛网过筛, 取滤液, 在减压条件下, 各提取液浓缩至相对密度为 1.05-1.08(60℃热测)的浓缩液, 再经 120 目筛过筛; 将滤后各药材, 按上述步骤、条件再分别提取浓缩过滤液两次; 再把上述各药材三次提取的浓缩液合并, 喷雾干燥, 分别得各提取物; 将上述各药材提取物经 60 目筛网过筛, 置混合机内混合均匀, 进行胶囊充填, 即为本发明胶囊剂药品; 本发明药适用于类风湿性关节炎的治疗及预防保健。

1、一种治疗类风湿性关节炎的药物，其特征在于原料药组成及重量比为：

桑枝        2 — 6 ，                      当归        2 — 6 ，  
防风        1 — 4 ，                      川牛膝     1 — 4 。

2、如权利要求 1 所述的一种治疗类风湿性关节炎的药物的制备方法，其特征在于：

(1)、按重量比选取下列原料药 桑枝 2 — 6 ， 当归 2 — 6 ，  
防风 1 — 4 ， 川牛膝 1 — 4 ；

(2)、将上述原料药分别经净选，去除杂质，清水淋洗干净，切碎，容置于提取罐内，分别加各原料药质量 8—16 倍量的水，煮沸 0.8-1.2 小时，各药液经 200 目筛网过筛，取滤液，在减压条件下，各提取液在 60℃ 下热测，浓缩至相对密度为 1.05-1.08 的浓缩液，再经 120 目筛过筛；

(3)、将滤后各原料药，按上述步骤、条件再分别提取浓缩过滤液两次；

(4)、把上述各原料药三次提取的浓缩液合并，进行喷雾干燥，分别制得桑枝提取物、当归提取物、防风提取物、川牛膝提取物；

(5)、将上述各原料药提取物经 60 目筛网过滤，置混合机内进行混合均匀，进行胶囊充填，即为本发明胶囊剂药品。

## 治疗类风湿性关节炎的药物及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种治疗类风湿性关节炎的药物，具体地说是以中草药为原料制备的中成药；本发明还涉及该药物的制备方法。

### 背景技术

现代医学对类风湿性关节炎（Rheumatoid Arthritis, 以下简称 RA）的发病机理尚不十分清楚，目前普遍认为是一极其复杂的自身免疫过程。中医将本病归属于“痹病”（Arthralgia Syndrome）范畴。中医认为寒冷、潮湿、疲劳、创伤及精神刺激、营养不良等均可成为本病的诱因。营血不足、气血虚弱、肝肾亏损，复受风寒潮湿是本病的主要因素。

目前 RA 的发病率仍呈上升趋势。RA 病有反复发作，进行性病变的特点，致残率很高，对人们的工作、生活影响极大。目前，现代医学对 RA 尚无有效的根治办法。美国的发生率约为成人的 1%。我国患病率约为 0.32-0.36%，可发生于青少年、成人及老人，女性多于男性。

由于本病的病因不明，目前临床上，西医主要采取减轻患者的病症状，控制疾病的发展，进行已破坏的关节骨的修复，而缺乏根治本病的方案以及预防本病的措施。中医按临床病程分期、分型辩证治疗。中药复方治疗 RA 具有独特的优势：既能够抗炎镇痛，又具备免疫抑制及免疫调节效应，表现出整体调节、多层次、多环节、多靶点的作用，而且还有缓解和对抗西药毒副作用的功效，易于长期服用。

但存在的问题是由于 RA 病情反复发作，病程长，不易治愈的特点，西药治疗常用非甾体抗炎药（NSAIDS）、免疫抑制剂、糖皮质激素等进行长期治疗，因此，临床常出现西药严重的不良反应，如胃肠道出血，骨髓抑制，肾功能损害，肺感染等并发症。中医中药的治疗虽然具有疗效好、易于长期服用等优点，但同时也存在中医疗效可重复性差，缺乏标准化，规范化的药理、药化、药效学的研究。更有中药现有治疗 RA 的处方及中成药

产品，多用毒副作用大的一些中药，如附子、制川乌、制草乌、制马钱子、麻黄、细辛、防己、雷公藤、全蝎、蜈蚣、土鳖虫、毒蛇等，于人体有害。

### 发明内容

本发明的目的在于改进现有技术之缺点而提供一种规范化、重复性好、无毒副作用、疗效佳的治疗类风湿性关节炎的药物。

本发明的另一目的是提供该治疗类风湿性关节炎的药物的制备方法。

为实现上述目的，本发明采取下述设计方案：该方案是基于祖国医学对类风湿性关节炎症状的认识及治疗原则，参考现代药理研究成果，从祖国医药学宝库中，筛选出活血祛风、消肿止痛、通利关节的中草药，按中医理论组方，提取精华，使其达消炎、镇痛、通利关节而又无毒副作用的目的；另外，通过标准化的生产制备，使药理、药化、药效规范化。

本发明药物是由下列组分按重量比制成：

|    |       |     |       |
|----|-------|-----|-------|
| 桑枝 | 2 — 6 | 当归  | 2 — 6 |
| 防风 | 1 — 4 | 川牛膝 | 1 — 4 |

将上述各组分制成本发明药物的生产方法是：

1、按上述重量比取桑枝、当归、防风、川牛膝药材，分别经净选，去除杂质，清水淋洗干净，切碎，容置于提取罐内，分别加各药物质量 8—16 倍量的水，煮沸 0.8-1.2 小时，各药液经 200 目筛网过滤，取滤液，在减压条件下，各提取液浓缩至相对密度，为 1.05-1.08（60℃热测）的浓缩液，再经 120 目筛过滤；

2、将滤后各药材，按上述步骤、条件再分别提取浓缩过滤液两次；

3、把上述各药材三次提取的浓缩液合并，进行喷雾干燥，分别制得桑枝提取物、当归提取物、防风提取物、川牛膝提取物；

4、将上述各药材提取物经 60 目筛网过滤，置混合机内进行混合均匀，进行胶囊充填，即为本发明胶囊剂药品。

本发明选用的桑枝性平，祛风湿，利关节，行水消肿；当归性温，补血活血，祛湿散寒，养血除痹；防风性温，祛风散寒，胜湿止痛，消肿散结；川牛膝性平，活血祛瘀，通利关节。四药提取物含有下述活血抗炎及

止痛的活性成分：桑枝黄酮，当归阿魏酸，当归多糖，防风香豆素，防风色原酮，防风多糖，川牛膝杯苋甙酮，川牛膝多糖等。四药合伍，协同共达活血祛风，消肿止痛，通利关节的功能，其适用于类风湿性关节炎的治疗及预防保健，如：关节肿胀；关节呈对称性、持续性的疼痛与压痛；早晨或睡醒之后，关节出现僵硬、活动不灵，需活动或温暖后方能缓解。实验室检查见血沉（ESR）增快；C反应蛋白（CRP）增高；类风湿因子（RF）呈阳性等。

本发明药物使用方法：每日两次，每次2粒胶囊。

为表明本发明药物对类风湿性关节炎病症的治疗效果，本发明药物曾于2003-2004年进行了动物试验。现将动物试验设置方案与结果介绍如下：

## 1、实验材料

### 1.1 试验药物

本发明药[药品试验代号：生科健络（JEF）]呈褐色细粉，易吸潮。批号：03001；生产日期：2003.12.03；由香港生物科技研究院有限公司提供。

### 1.2 阳性对照药：

万通筋骨片，国药准字Z20025183号，通化万通药业股份有限公司生产，批号：20031036。

### 1.3 试验动物

NIH小鼠，由广东省实验动物中心提供，动物合格证号：2002A022；实验环境合格证：粤检证字2001C020号。

### 1.4 试剂及药品

致炎剂：二甲苯，分析纯，广州化学试剂厂生产。

冰醋酸，AR级，广州化学试剂厂生产。

### 1.5 剂量设置

本发明药及阳性对照药的给药剂量如下表1所示。

表1 按体表面积等效系数换算给药剂量(g/kg表示克/千克,下同)

| 组别               |     | 成人剂量<br>(g/70kg) | 相当于成人<br>倍数 | 大鼠剂量<br>(g/kg) | 小鼠剂量<br>(g/kg) |
|------------------|-----|------------------|-------------|----------------|----------------|
| 本<br>发<br>明<br>药 | 低剂量 | 1.0              | 1           | ---            | 0.129          |
|                  | 中剂量 | 3.0              | 3           | ---            | 0.387          |
|                  | 高剂量 | 9.0              | 9           | ---            | 1.161          |
| 万通筋骨片            |     | 3.077            | 3           | ---            | 1.190          |

### 剂量设计依据：

本发明药给 70 千克成人每日服用的剂量为 1 克，按体表面积换算成小鼠的等效剂量为 0.129 克/千克。阳性对照药均采用相当于成人服用剂量的 3 倍作为对照剂量，因此，万通筋骨片成人（70 千克）的每日服用剂量为 3.077 克，按体表面积换算成小鼠的等效剂量为 0.397 克/千克，3 倍剂量为 1.190 克/千克。

## 2、实验方法

### 2.1 本发明药急性毒性试验

#### 2.1.1 本发明药的一次经口最大耐受量试验

选用体重 18-22 克健康 NIH 小鼠 40 只，雌雄各半，实验前禁食不禁水 12 小时以上，每只小鼠均一次大剂量给予本发明药混悬液最大浓度和最大体积 0.8 毫升；给药后连续观察 7 天，判断毒性反应，注意小鼠在 7 天观察期内是否出现精神、活动、饮食异常情况及死亡情况。对于死亡的小鼠应立即解剖，肉眼观察重要脏器心、肝、脾、肺、肾等是否有明显病变。

#### 2.1.2 本发明药的多次给药的耐受量实验

选用体重 18-22 克健康 NIH 小鼠 40 只，雌雄各半，实验前禁食不禁水 12 小时以上，然后每隔 2 小时给药一次，给予本发明药混悬液最大浓度进行灌胃 0.5 毫升/只；全天共给药 4 次，给药后连续观察 7 天，判断毒性反应。记录小鼠给予受试样品期间及观察期内是否出现精神、活动、饮食异常情况及死亡情况，对于死亡的小鼠立即进行解剖观察

心、肝、脾、肺、肾等。计算受试样品的最大耐受量。

## 2.2. 本发明药对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的作用

选取成年健康 NIH 小鼠 50 只，体重 25-30 克，均为雄性。设置 5 个剂量组，分别为空白对照组、本发明药低、中、高剂量组和阳性对照组，每组 10 只小鼠。

实验开始前各组小鼠分别给药 3 天，其中本发明药低、中、高剂量组分别给药剂量为 0.129 克/千克、0.387 克/千克、1.161 克/千克，相当于 70 千克成人临床拟用剂量的 1 倍、3 倍、9 倍；空白对照组给药等体积的生理盐水；阳性对照组给予万通筋骨片 1.190 克/千克，相当于 70 千克成人临床服用剂量 3.077 克的 3 倍。于末次给药 30 分钟后开始进行致炎作用。将二甲苯 0.05 毫升滴于小鼠的右耳，以左耳作为对照。滴加致炎剂后 30 分钟后将小鼠脱颈椎处死，沿耳廓基线剪下两耳，用直径 9 毫米的打孔器分别在左右两耳同一部位打下圆耳片，称重，求左、右耳片重量之差与左耳重量的比值作为肿胀度，比较组间差异。

肿胀度 = (右耳重 - 左耳重) / 左耳重 \* 100%

抑制率% = (空白组肿胀度 - 给药组肿胀度) / 空白组肿胀度 × 100%

## 2.3 本发明药的镇痛作用试验（化学刺激法）

取体重  $20 \pm 2$  克的小鼠 50 只，雌雄各半，随机分成 5 组，即空白对照组，本发明药低、中、高剂量组和阳性对照组，每组 10 只小鼠。实验前连续给药 3 天，其中本发明药低、中、高剂量组小鼠灌胃剂量为 0.129 克/千克、0.387 克/千克、1.161 克/千克，相当于 70 千克的成年人每日服用本发明药的 1、3、9 倍；阳性对照组给予万通筋骨片 1.190 克/千克，相当于 70 千克成人临床服用剂量的 3 倍，相当于 70 千克成人临床服用剂量 3.077 克的 3 倍；空白对照组小鼠灌胃给予等体积的生理盐水。于末次给药 1 小时后，每鼠腹腔注射 0.6% 冰醋酸溶液 0.1 毫升/10 克体重，记录注射致痛剂后 20 分钟内各鼠扭体次数，计算药物的镇痛百分率。

药物的镇痛抑制率% = (空白组扭体数 - 给药组扭体数) ÷ 空白组扭体数

× 100%

### 3. 实验结果

#### 3.1 本发明药急性毒性试验结果

##### 3.1.1 本发明药的一次经口最大耐受量试验结果

小鼠灌胃给予本发明药混悬液最大浓度（该样品的最大溶解度为 50%，为深褐色匀质溶液）和最大体积 0.8 毫升后，当天无出现动物死亡；连续观察 7 天，小鼠毛色、活动、饮食均正常，无死亡发生。给药后的第 8 天处死动物，解剖肉眼观察心、肝、脾、肺、肾等均无异常发现。由于给药体积及浓度不能再增大，按体表面积折算成 70 千克的成年人一次性口服本发明药的总量不少于 155.2 克，相当于 70 千克的成年人每日服用剂量（1 克/日）的 155 倍。

##### 3.1.2 本发明药的多次给药的最大耐受量试验结果

小鼠当天给予受试样品最大浓度（该样品的最大溶解度为 50%；为深褐色匀质溶液）共计 4 次后无一例死亡，连续观察 7 天见小鼠毛色光滑，活动良好，饮食正常，无死亡发生。给药后的第 8 天处死动物，解剖肉眼观察心、肝、脾、肺、肾等均无异常发现。提示小鼠给予本发明药混悬液的总量为 1 克，即本发明药对于小鼠的最大耐受量不少于 1 克，按体重表面积折算成 70 千克的成年人服用剂量不少于 387.9 克，相当于 70 千克的成年人每日服用剂量（1 克/日）的约 388 倍，由此说明，本发明药在此剂量下，未出现毒性反应。

#### 3.2 本发明药的对二甲苯致小鼠耳肿胀的试验结果

二甲苯致小鼠耳肿胀的试验结果见表 2 所示。

表 2 对小鼠二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的作用 ( $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

| 组别    | 给药剂量<br>(克/千<br>克) | (右耳 - 左<br>耳) 重量(毫<br>克) | 左耳重量(毫<br>克) | 肿胀度         | 抑制率<br>(%) |
|-------|--------------------|--------------------------|--------------|-------------|------------|
| 空白对照组 | NS                 | 22.2 ± 4.7               | 28.4 ± 3.5   | 79.9 ± 23.1 |            |

|         |       |                         |                       |                          |      |
|---------|-------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|------|
| 发明药低剂量组 | 0.129 | 18.9±7.7 <sup>△</sup>   | 26.6±2.2 <sup>△</sup> | 70.8±28.0 <sup>△</sup>   | 11.4 |
| 发明药中剂量组 | 0.387 | 1.46±6.6 <sup>**</sup>  | 28.5±4.4 <sup>△</sup> | 52.9±26.0 <sup>*</sup>   | 33.8 |
| 发明药高剂量组 | 1.161 | 11.2±4.9 <sup>***</sup> | 28.0±3.6 <sup>△</sup> | 41.0±20.0 <sup>***</sup> | 48.7 |
| 阳性对照组   | 1.190 | 13.0±3.5 <sup>***</sup> | 27.8±2.2 <sup>△</sup> | 47.1±12.8 <sup>***</sup> | 41.1 |

与空白对照组相比, \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, <sup>△</sup>P>0.05

由以上实验结果可得, 小鼠经二甲苯滴耳后, 引起毛细血管的通透性增加, 使炎性物质渗出从而导致耳肿胀, 本发明药的抑制率分别为 11.4%、33.8%、48.7%。其中本发明药的中、高剂量组的肿胀度与同期空白对照相对, 具有显著性差异; 阳性对照组的抑制率为 41.1%, 与同期空白组相比, 具有显著性差异; 因此, 初步认为本发明药具有一定的抗炎作用, 但二甲苯致炎症模型仅为抗炎药理作用的初筛, 需进一步进行其它抗炎实验综合评价药的作用效果。

### 3.3 本发明药对化学刺激引起小鼠扭体反应的镇痛作用

本发明药对冰醋酸引起小鼠腹腔痛疼的镇痛作用如表 3 所示。

表 3 本发明药对化学刺激引起小鼠扭体的镇痛作用 ( $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

| 组别      | 给药剂量<br>(克/千克) | 扭体次数(N)                 | 抑制率(%) |
|---------|----------------|-------------------------|--------|
| 空白对照组   | NS             | 46.9±13.9               | -      |
| 发明药低剂量组 | 0.129          | 32.7±12.0 <sup>*</sup>  | 30.3   |
| 发明药中剂量组 | 0.387          | 22.0±6.3 <sup>***</sup> | 53.1   |
| 发明药高剂量组 | 1.161          | 20.4±6.8 <sup>***</sup> | 56.5   |
| 阳性对照组   | 1.190          | 27.4±6.1 <sup>***</sup> | 41.6   |

与空白对照组相比，\*P<0.05，\*\*\*P<0.001。

由实验结果可得，本发明药的低、中、高剂量组镇痛抑制率分别为30.3%、53.1%、56.5%；本发明药的三个剂量组均能减少冰醋酸所致小鼠扭体次数，与同期空白对照组相比，均具有显著性差异（\*P<0.05，\*\*\*P<0.01）；阳性对照组的镇痛抑制率为41.6%，与同期空白对照组相比具有显著性差异。

### 3. 实验结论

综合上述实验结构提示，本发明药经小鼠一次及一日多次口服给药，其最大耐受量相当于70千克的成年人每日服用剂量（1克/日）的155倍和388倍，均未出现毒性反应；对小鼠二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀试验，本发明药的中、高剂量均具有显著的消炎作用，抑制率分别为33.8%和48.7%；对化学刺激引致小鼠扭体试验，本发明药的三个剂量组均有显著的镇痛作用，抑制率分别为30.3%，53.1%和56.5%。以上试验中，本发明药的三个剂量之间有较好的量效关系。在以上试验中，本发明药高剂量组的给药剂量（1.161克/千克）低于阳性对照药万通筋骨片的给药剂量（1.190克/千克），显示本发明药有较好的药理活性。

#### 具体实施方式

##### 实施例1

本发明按重量比选取下列药物成分：

桑枝 2 ， 当归 6 ，

防风 1 ， 川牛膝 4 ；

将上述各组分制成本发明药物的生产方法是：

1、按上述重量比取桑枝、当归、防风、川牛膝药材，分别经净选，去除杂质，清水淋洗干净，切碎，容置于提取罐内，分别加各药物质量8倍量的水，煮沸0.8小时，各药液经200目筛网过滤，取滤液，在减压条件下，各提取液浓缩至相对密度，为1.05（60℃热测）的浓缩液，再经120目筛过滤；

2、将滤后各药材，按上述步骤、条件再分别提取浓缩过滤液两次；

3、把上述各药材三次提取的浓缩液合并，进行喷雾干燥，分别制得桑枝提取物、当归提取物、防风提取物、川牛膝提取物；

4、将上述各药材提取物经 60 目筛网过滤，置混合机内进行混合均匀，进行胶囊充填，即为本发明胶囊剂药品。

5、将上述各药材提取物经 60 目筛网过滤，置混合机内进行混合均匀，进行胶囊充填，即为本发明胶囊剂药品。

### 实施例 2

本发明按重量比选取下列药物成分：

桑枝 6 ， 当归 2 ，

防风 4 ， 川牛膝 1 ；

将上述各组分制成本发明药物的生产方法是：

1、按上述重量比取桑枝、当归、防风、川牛膝药材，分别经净选，去除杂质，清水淋洗干净，切碎，容置于提取罐内，分别加各药物质量 16 倍量的水，煮沸 1.2 小时，各药液经 200 目筛网过滤，取滤液，在减压条件下，各提取液浓缩至相对密度，为 1.08（60℃热测）的浓缩液，再经 120 目筛过滤；

2、将滤后各药材，按上述步骤、条件再分别提取浓缩过滤液两次；

3、把上述各药材三次提取的浓缩液合并，进行喷雾干燥，分别制得桑枝提取物、当归提取物、防风提取物、川牛膝提取物；

4、将上述各药材提取物经 60 目筛网过滤，置混合机内进行混合均匀，进行胶囊充填，即为本发明胶囊剂药品。

5、将上述各药材提取物经 60 目筛网过滤，置混合机内进行混合均匀，进行胶囊充填，即为本发明胶囊剂药品。

### 实施例 3

本发明按重量比选取下列药物成分：

桑枝 3 ， 当归 4 ，

防风 2 ， 川牛膝 3 ；

将上述各组分制成本发明药物的生产方法是：

1、按上述重量比取桑枝、当归、防风、川牛膝药材，分别经净选，去除杂质，清水淋洗干净，切碎，容置于提取罐内，分别加各药物质量 10 倍量的水，煮沸 1 小时，各药液经 200 目筛网过滤，取滤液，在减压条件下，各提取液浓缩至相对密度，为 1.07（60℃热测）的浓缩液，再经 120 目筛过滤；

2、将滤后各药材，按上述步骤、条件再分别提取浓缩过滤液两次；

3、把上述各药材三次提取的浓缩液合并，进行喷雾干燥，分别制得桑枝提取物、当归提取物、防风提取物、川牛膝提取物；

4、将上述各药材提取物经 60 目筛网过滤，置混合机内进行混合均匀，进行胶囊充填，即为本发明胶囊剂药品。

5、将上述各药材提取物经 60 目筛网过滤，置混合机内进行混合均匀，进行胶囊充填，即为本发明胶囊剂药品。