



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107648301 B

(45) 授权公告日 2021.03.16

(21) 申请号 201710997827.8

A61P 7/06 (2006.01)

(22) 申请日 2017.10.24

A61P 7/04 (2006.01)

A61K 35/14 (2015.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107648301 A

(56) 对比文件

CN 103054976 A, 2013.04.24

CN 102048984 A, 2011.05.11

(43) 申请公布日 2018.02.02

(73) 专利权人 苏州红冠庄国药股份有限公司

地址 215300 江苏省苏州市昆山市千灯镇  
石浦机场路歇马桥

孙红, 李占东, 等. 中药鹿血晶治疗化疗后血小板减少症的临床观察. 《中国医院用药评价与分析》. 2012, 第12卷(第9期), 832-833页.

(72) 发明人 周翠霞 杨彦鹏

严丹, 赵重博, 等. 花生衣开发利用研究进展. 《亚太传统医药》. 2015, 第11卷(第20期), 51-54页.

(74) 专利代理机构 昆山中际国创知识产权代理有限公司 32311

代理人 盛建德

审查员 宗金锐

(51) Int. Cl.

A61K 36/48 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

用于治疗血小板减少症的中药组合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种用于治疗血小板减少症的中药组合物及其制备方法和应用, 该中药组合物主要由鹿血和花生衣按照重量比(2~20):1混合制成, 鹿血经病毒灭活处理和冷冻干燥处理, 处理时为保证蛋白质不因高温变性要求温度不超过50℃, 且为提高药物利用率和更易被人体吸收而采用了冷冻干燥方式将液体状鹿血形成固体状; 而花生衣为花生衣和水煎煮浓缩所得浸膏状花生衣水提物, 这样加工使花生衣的服用体积缩小了上百倍, 且不会损失其中的药效成分。该中药组合物具有补虚损、益精血的作用, 可通过添加其他药学可接受的辅料形成各种剂型的中药制剂, 用于治疗化疗后血小板减少症, 无副作用; 此外药物利用率高, 制备、服用和携带均非常方便。

CN 107648301 B

1. 一种用于治疗血小板减少症的中药组合物,其特征在于:该中药组合物的药物原料为鹿血和花生衣,鹿血和花生衣原始材料的重量比为(2~20):1,该组合物为药物原料经处理后混合制成,鹿血的处理方法为:依次经病毒灭活处理和冷冻干燥处理,其中病毒灭活处理方法为干热法或膜过滤法,其中冷冻干燥处理的条件为先在-35℃~-30℃下预冻,再升温至≤40℃;花生衣的处理方法为:将花生衣和水按照重量比为1:(6~10)混合并煎煮1~3次,每次1~2h,且将每次煎煮所得煎煮液过滤后合并浓缩而得到浸膏状的花生衣水提物。

2. 根据权利要求1所述的用于治疗血小板减少症的中药组合物,其特征在于:鹿血和花生衣原始材料的重量比为(5~10):1。

3. 根据权利要求2所述的用于治疗血小板减少症的中药组合物,其特征在于:鹿血和花生衣原始材料的重量比为6:1。

4. 一种权利要求1所述的用于治疗血小板减少症的中药组合物的制备方法,其特征在于:包括下述步骤:

(1) 按照重量比为(2~20):1分别称取鹿血和花生衣备用;

(2) 将鹿血依次经病毒灭活处理和冷冻干燥处理,其中病毒灭活处理方法为干热法或膜过滤法,冷冻干燥处理中预冻温度为-35℃~-30℃,再升温温度为≤40℃;

(3) 将花生衣和水按照重量比为1:(6~10)混合并煎煮1~3次,每次1~2h,且将每次煎煮所得煎煮液过滤后合并浓缩,得到浸膏状的花生衣水提物;

(4) 将(2)中经处理后的鹿血和(3)中所得的花生衣水提物混合均匀,得到所述用于治疗血小板减少症的中药组合物。

5. 一种权利要求1~3中任一权利要求所述的用于治疗血小板减少症的中药组合物在制备治疗化疗后血小板减少症的药物中的应用。

6. 一种包括权利要求1~3中任一权利要求所述用于治疗血小板减少症的中药组合物的中药制剂,其特征在于:还包括药学可接受的辅料。

7. 根据权利要求6所述的中药制剂,其特征在于:所述中药制剂的剂型为散剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、丸剂、乳剂和混悬剂中的一种。

## 用于治疗血小板减少症的中药组合物及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种中药组合物及其制备方法和应用,尤其涉及一种用于治疗血小板减少症的中药组合物及其制备方法和应用,属于中药制药领域。

### 背景技术

[0002] 血小板减少症是临床血液内科的常见病,其病因常常为放疗、化疗物引起或为原发性血小板减少性紫癜等,其中尤其以化疗为主是引起血小板减少症的主要原因,化疗后血小板减少症患者常有头晕、乏力、神疲、腰膝痠软、纳呆等症状,属中医学上的“虚劳”、“血虚”范畴。化疗产生血小板减少的原因,是因为化疗目前是治疗肿瘤的有效方法之一,由于抗肿瘤药物的无选择性细胞杀伤作用,化疗对骨髓造血干细胞、骨髓造血微环境的损伤造成骨髓抑制。很多化疗药物(如卡铂、吉西他滨、丝裂霉素、环磷酰胺、阿霉素等)均可引起血小板减少症,联合化疗更可能使血小板减少症的发生率增高,因此化疗引起的血小板减少症极大影响化疗的进行及患者后续治疗,甚至影响患者的生命。目前西医以输注血小板为标准治疗,但因血小板保存时间有限,供血源缺乏,花费较高,且可能发生血源性感染、输血反应及产生血小板抗体等,临床应用受到限制;临床用药物主要由肾上腺皮质激素、免疫抑制剂等,但上述药物在使用时不良反应较重,患者往往不能耐受;还有生物类型药物如促血小板生成素(TPO)和IL-6等,虽然疗效好且副作用少,但其价格非常昂贵,一般的消费者使用不起,使临床广泛应用受到限制。防治化疗所致血小板减少症是现今肿瘤治疗的重要研究课题之一。

### 发明内容

[0003] 为解决上述技术问题,本发明提供了一种用于治疗血小板减少症的中药组合物及其制备方法和应用,该中药组合物具有补虚损、益精血的作用,主要用于化疗后血小板减少症及降低血液粘滞度,此外该中药组合物的利用率高,服用和携带均非常方便。

[0004] 本发明的目的是通过以下方式实现的:

[0005] 一种用于治疗血小板减少症的中药组合物,主要由鹿血和花生衣按照重量比为(2~20):1混合制成,其中鹿血和花生衣的重量比优选为(5~10):1,更优选为6:1。

[0006] 上述鹿血为依次经病毒灭活处理和冷冻干燥处理后的鹿血。病毒灭活处理方法为干热法或膜过滤法;冷冻干燥是指升华干燥,是将含水物料冷冻到冰点以下,使水转变为冰,然后在较高真空下将冰转变为蒸汽而除去的干燥方式,本申请中冷冻干燥处理的条件为先在-35℃~-30℃下预冻,再升温至≤40℃。上述鹿血在病毒灭活处理和冷冻干燥处理过程中的温度均不超过50℃,这是为了保证鹿血中作为主要成分的蛋白质不会因高温而发生变性,从而影响药效,同时采用冷冻干燥的方式将液体状的鹿血形成固体状,能够提高药物的利用率,使其更容易被吸收。

[0007] 上述花生衣为通过将花生衣和水按照重量比为1:(6~10)混合并煎煮1~3次,每次1~2h,且将每次煎煮所得煎煮液过滤后合并浓缩而得的浸膏状的花生衣水提物。在制备

上述花生衣水提物中更加具体的方法为：花生衣加其重量份6~10倍的水，煎煮时先用武火煮沸，再改为文火煎煮，如此循环煎煮1~3次，每次1~2h，分别过滤每次煎煮所得的煎煮液，然后将该煎煮液混合后继续文火熬煮进行浓缩，得到浸膏。本申请中将花生衣加水煎煮并进行浓缩成浸膏状，服用体积缩小了上百倍，且不会损失其中的药效成分。

[0008] 本发明还公开了一种上述用于治疗血小板减少症的中药组合物的制备方法，该中药组合物的制备方法主要包括下述步骤：

[0009] (1) 按照重量比为(2~20):1分别称取鹿血和花生衣备用；

[0010] (2) 将鹿血依次经病毒灭活处理和冷冻干燥处理，其中病毒灭活处理方法为干热法或膜过滤法，冷冻干燥处理中预冻温度为-35℃~-30℃，再升温温度为≤40℃；

[0011] (3) 将花生衣和水按照重量比为1:(6~10)混合并煎煮1~3次，每次1~2h，且将每次煎煮所得煎煮液过滤后合并浓缩，得到浸膏状的花生衣水提物；

[0012] (4) 将(2)中经处理后的鹿血和(3)中所得的花生衣水提物混合均匀，得到所述用于治疗血小板减少症的中药组合物。

[0013] 上述中药组合物的制备方法中未提及的操作方法和工艺参数均为本领域技术人员所熟知的，且按照常规操作方法可以得到的，因此本申请中不再赘述。

[0014] 本发明还公开了一种上述用于治疗血小板减少症的中药组合物在制备治疗化疗后血小板减少症的药物中的应用。化疗后血小板减少症患者常有头晕、乏力、神疲、腰膝痠软、纳呆等症状，属中医学“虚劳”，“血虚”范畴。化疗后血小板减少症因化疗药物引起骨髓抑制而致，临床表现为气血两虚之证，治宜采用补虚损，益精血之法。本发明中鹿血采用鹿科动物梅花鹿或马鹿的全血，具大补虚损、益精血、解痘毒药毒作用，为主药；花生衣是豆科落花生属植物落花生的种皮，具散瘀止血功效，为辅药，且其药效学研究提示：花生衣有抗纤维蛋白溶解，促进骨髓造血功能，提高血液中血小板含量等功效。二药配合，可获扶正固本、补虚益精之效，呈提高血小板水平，改善症状之功用。

[0015] 本发明还公开了一种中药制剂，该中药制剂包括上述用于治疗血小板减少症的中药组合物和药学可接受的辅料。其中药学可接受的辅料为粘合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂和矫味剂中的至少一种，其中粘合剂可以为淀粉浆等常用粘合剂；崩解剂可以为交联聚维酮、波拉克林钾、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠等常见的崩解剂；填充剂可以为微晶纤维素、乳糖等常见的填充剂；润滑剂可以为硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅等常见的润滑剂；矫味剂可以为糖精钠、阿司帕坦、三氯蔗糖、甜菊素、安赛蜜以及各种常见口味的香精等。药物辅料的使用可以避免因药物气味不合适而产生的恶心呕吐反应，也便于制成相应的制剂有利于患者的携带和服用。该中药制剂的剂型可以为散剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、丸剂、乳剂和混悬剂中的一种。

[0016] 本发明的有益技术效果是：本发明中药组合物主要由作为主药的鹿血和作为辅药的花生衣按照重量比为(2~20):1混合制成，其中鹿血经病毒灭活处理和冷冻干燥处理，处理时为保证蛋白质不因高温变性要求温度不超过50℃，且为了提高药物利用率，更容易被人体吸收而采用了冷冻干燥的方式将液体状的鹿血形成固体状；而花生衣为花生衣和水煎煮浓缩所得浸膏状花生衣水提物，这样加工使花生衣的服用体积缩小了上百倍，且不会损失其中的药效成分。该中药组合物具有补虚损、益精血的作用，可通过添加其他药学可接受的辅料形成各种剂型的中药制剂，用于治疗化疗后血小板减少症，无副作用；此外药物利用

率高,制备、服用和携带均非常方便。

### 具体实施方式

[0017] 为了能够更清楚了解本发明的技术手段,并可依照说明书的内容予以实施,下面结合具体实施例,对本发明的具体实施方式作进一步详细描述,以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。且以下具体实施例中所述中药制剂以片状制剂和粒状制剂为例进行说明,下述实施例中使用的原材料和操作方法未做特别说明的,均为本领域技术人员选用的常规材料和使用的常规操作方法,因此不再赘述。

#### [0018] 实施例1

[0019] 取鹿血6重量份,花生衣1重量份,鹿血通过干热法进行病毒灭活,再通过冷冻干燥(先在-35℃预冻,再升温至≤40℃)至干,花生衣加6倍量水煎煮2次,每次1.5h,两次煎煮液过滤,合并两次滤液并浓缩得到浸膏状花生衣水提物。将鹿血和得到的花生衣水提物混合均匀得到组合物,加入药用辅料乳糖和微晶纤维素适量并混合均匀,用50%乙醇制粒后在低于50℃的环境下烘干,再加入适量硬脂酸镁混合均匀并进行压片。

#### [0020] 实施例2

[0021] 取鹿血4重量份,花生衣1重量份,鹿血通过干热法进行病毒灭活,再通过冷冻干燥(先在-30℃预冻,再升温至≤40℃)至干,花生衣加8倍量水煎煮3次,每次1h,三次煎煮液过滤,合并三次滤液并浓缩得到浸膏状花生衣水提物。将鹿血和得到的花生衣水提物混合均匀得到组合物,加入药用辅料乳糖和微晶纤维素适量并混合均匀,制粒。

#### [0022] 实施例3

[0023] 取鹿血10重量份,花生衣1重量份,鹿血通过膜过滤法进行病毒灭活,再通过冷冻干燥(先在-35℃预冻,再升温至≤40℃)至干,花生衣加10倍量水煎煮两次,每次2h,两次煎煮液过滤,合并两次煎煮滤液并浓缩得到浸膏状花生衣水提物。将鹿血和得到的花生衣水提物混合均匀得到组合物,加入药用辅料乳糖和微晶纤维素适量并混合均匀,用50%乙醇制粒后在低于50℃的环境下烘干,再加入适量硬脂酸镁和二氧化硅混合均匀并进行压片,压片后利用药品常用薄膜包衣液进行包衣,得到常规片剂。

#### [0024] 试验例1:对血液粘滞度的影响

[0025] 实验药物:鹿血组(鹿血通过病毒灭活和冷冻干燥处理)、花生衣水提物组(花生衣加水煎煮2次,每次1.5h,过滤,合并两次滤液并浓缩得到的浸膏)、实施例1组(实施例1方法得到的组合物)。

[0026] 操作方法:取健康家兔10只,性别不拘,体重为2.2~3.5公斤,6%异戊巴比妥钠1毫升/公斤耳缘静脉注射麻醉,心脏抽血。每只家兔抽血约35毫升,分装为如下5管待测。取加有0.1毫升肝素(125单位/毫升)的刻度试管5支,其中一管为抗凝全血管作为正常血组;另一管先加0.2毫升生理盐水,再加入抗凝全血,总量达3毫升;其余3管先分别加入鹿血、花生衣提取物、实施例1浸膏0.2毫升后,再加入抗凝全血,总量分别达3毫升,混匀。测定全血比粘度、血浆比粘度及红细胞电泳时间。

[0027] 表1对家兔血液粘度的影响表

组别	全血比粘度		血浆比粘度	红细胞电泳时间(秒)
	高切速	低切速		
生理盐水组	2.55±0.29	3.33±0.31	1.36±0.03	16.99±1.31
[0028] 正常血组	3.09±0.22	3.58±0.45	1.49±0.03	17.35±1.42
花生衣水提物组	3.15±0.26	3.87±0.23	1.68±0.04	17.63±1.36
鹿血组	2.86±0.31*	3.32±0.15	1.43±0.06	17.01±1.58
实施例1组	2.33±0.25* <sup>▲</sup>	2.91±0.28* <sup>▲</sup>	1.21±0.05* <sup>▲</sup>	16.40±1.24* <sup>▲</sup>

[0029] \*P<0.01;与盐水组比较,▲P<0.01与正常血组比较。

[0030] 正常血浆比粘度为1.49±0.03,加入生理盐水0.2毫升后血浆粘度明显下降。加入各种药物0.2毫升后,与正常血浆比粘度相比较,鹿血和实施例1组有降粘作用,但只有实施例1组具有统计学意义(P<0.05)。血液中分别加入鹿血、实施例1药物0.2毫升后,与盐水组相比较,高、低切速下全血比粘度均明显降低,鹿血对血液粘度无显著影响(P>0.05)。鹿血组、花生衣水提物组各组红细胞电泳的变化与盐水组和正常血组相比较均无显著差异(P>0.05)。实施例1组红细胞电泳的变化与盐水组和正常血组相比较均有显著差异(P<0.05)。

[0031] 试验例2:对化疗后血小板减少症的影响

[0032] 实验药物:鹿血组(鹿血通过病毒灭活和冷冻干燥处理)、花生衣水提物组(花生衣加水煎煮2次,每次1.5h,过滤,合并两次滤液并浓缩得到的浸膏),实施例1组(实施例1方法得到的组合物);阿胶组(山东阿胶股份有限公司,批号:1510008,使用前用热水烊化溶解);注射用阿糖胞苷(齐鲁制药厂,批号:20140826,使用前用0.9%氯化钠注射液溶解)。

[0033] 使用试剂:乙二胺四乙酸二钾EDTA-K2抗凝管(湖南浏阳市医用仪器厂),血小板稀释液(草酸铵稀释液1g,EDTA-2Na 0.012g,甲醛0.1ml,蒸馏水溶解后加到100ml)。

[0034] 实验动物:昆明种小鼠80只,SPF级,雌雄兼有,4周龄,体重(20±2)g。

[0035] 操作方法:制备血小板减少的动物模型。阿糖胞苷200mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(用生理盐水配成10mg/ml,每10g体重0.2ml/次)腹腔注射,1次/d,连续2d,第3天改为100mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(每10g体重0.1ml/次)作为维持剂量继续腹腔注射,1次/d,连续4d。空白对照组应在相应时间注射同体积的生理盐水。以造模结束当天计为造模后第1天,顺次类推。造模后第2天眼眶静脉取血,以模型组血小板下降至420×10<sup>9</sup>/L以下者为造模成功。筛选造模成功小鼠,随机分为模型组、阳性对照组和鹿血组、花生衣水提物组、实施例1组,每组9只。给药方法造模后第3天开始灌胃给药。

[0036] 分别给予鹿血组1.8g/kg、花生衣水提物组0.05g/kg、实施例1组0.35g/kg,阳性对照组给予阿胶1.35g/kg,空白对照组和模型组分别给予等容积纯化水,灌胃给药,连续6d。检测指标造模后第5天、第8天将各组动物进行眼眶静脉取血,置EDTA-K2抗凝管中摇匀。血小板计数时,首先将原EDTA-K2抗凝管中血液20μl加于稀释液0.38ml中,待红细胞破坏后,混匀,滴入血细胞计数板中,静置10min镜检计数。

[0037] 表2化疗后血小板减少模型小鼠外周血小板计数的影响(x±s,n=9)

[0038] 组别	剂量(g/kg)	造模后第2天	造模后第5天	造模后第8天
-----------	----------	--------	--------	--------

正常组	/	621.25±163.22	623.74±129.32	838.25±201.47
模型组	/	332.13±63.89*	483.49±136.82	734.61±227.36
阿胶组	1.35	369.45±36.37	513.66±246.89	1127.34±167.52
鹿血组	1.8	371.74±42.11	633.21±213.68	1417.16±377.31 <sup>▲</sup>
花生衣提取物组	0.05	336.26±45.67	596.35±455.73	1229.63±465.52
实施例1组	0.35	485.47±64.25* <sup>▲</sup>	886.23±335.64* <sup>▲</sup>	2194.56±467.67* <sup>▲</sup>

[0039] \*P<0.01;与模型对照组比较,▲P<0.01与正常对照组比较。

[0040] 上述结果表明,实施例1组合物对化疗后血小板减少小鼠的升血小板作用显著强于阿胶组,证明本发明组合物确有显著的刺激小鼠血小板生成的作用。

[0041] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,并不用于限制本发明,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明技术原理的前提下,还可以做出若干改进和变型,这些改进和变型也应视为本发明的保护范围。