



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101933919 A

(43) 申请公布日 2011.01.05

(21) 申请号 201010223696.6

(22) 申请日 2010.07.01

(71) 申请人 北京世纪博康医药科技有限公司

地址 100070 北京市丰台科技园区海鹰路9  
号金汤大厦3段203

(72) 发明人 郝守祝

(51) Int. Cl.

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

棕矢车菊素的用途

(57) 摘要

本发明公开了棕矢车菊素用于制备治疗高脂疾病药物的用途,尤其是应用于制备治疗高甘油三酯和高血清低密度蛋白类型的高脂疾病的药物,申请人发现棕矢车菊素具有显著疗效,同时本发明还提供了用于治疗所述疾病的制剂。

1. 棕矢车菊素作为唯一活性成分用于制备降血脂药物的用途。
2. 根据权利要求 1 的用途,所述降血脂是降低血清胆固醇。
3. 根据权利要求 1 的用途,所述降血脂是降低血清甘油三酯。
4. 根据权利要求 1 的用途,所述降血脂是降低血清低密度脂蛋白。
5. 根据权利要求 1 的用途,所述降血脂是升高血清高密度脂蛋白。
6. 根据上述任一权利要求的用途,所述降血脂药物是以棕矢车菊素为唯一活性成分,加入药用辅料制成的制剂。
7. 根据权利要求 6 的用途,所述降血脂药物是口服制剂。
8. 根据权利要求 6 的用途,所述降血脂药物是肠胃外给药制剂。

## 棕矢车菊素的用途

### 技术领域

[0001] 本发明公开了棕矢车菊素作为唯一活性成分制备降血脂药物的用途,属于医药领域。

### 背景技术

[0002] 医学研究表明,脂类代谢是导致心脑血管疾病的主要原因,在这之中高血脂症是引发动脉粥样硬化的主要原因之一,特别是血清甘油三酯升高是导致动脉粥样硬化的显著性指标,因此降低血清甘油三酯水平是治疗高血脂的主要手段。

[0003] 野马追是多年生草本植物,菊科泽兰属,可以全草入药。所含主要成分为黄酮类、生物碱、挥发油、香豆精等,传统上用于清肺止咳平喘抗病毒等功效,在临床上有广泛运用。

[0004] 野马追中含有大量不同的化学组分,野马追中黄酮类成分的研究(钱士辉等,中国中药杂志,2004. 1)报道了野马追中含有黄芪苷、棕矢车菊素、山奈酚、槲皮素、三叶豆苷、金丝桃苷,野马追对大小鼠实验性高血脂症的防治作用(周远大等,中国药房,2007. 18. 3)报道了野马追在治疗高血脂病症方面具有一定的疗效。中国专利申请 2006100009181 公开了野马追在治疗高血脂疾病中的应用,但是没有研究野马追各种成分具体的治疗高血脂的效果,也没有涉及到野马追在治疗各种因素的高血脂方面的功效。

[0005] 综上所述,尽管现有技术中已经对野马追治疗高血脂进行了初步研究,但是其中所含的棕矢车菊素用于降血脂的效果未见有关报道。

### 发明内容

[0006] 申请人在研究野马追药理活性的过程中,发现将其中的棕矢车菊素治疗高血脂疾病具有良好效果,尤其是治疗高甘油三酯和高血清低密度蛋白型高血脂具有显著的效果。基于该发现,申请人将棕矢车菊素用于制备降血脂药物的用途,进一步地应用于降低甘油三酯、降低血清低密度蛋白药物的用途。

[0007] 本发明所述降血脂用途的药物,是指具有普遍意义上的具有降低血脂作用的一类有治疗效果的制品总称,包括但不限于药品、保健品、营养品。

[0008] 本发明所述用途的药物,包括但不限于片剂、注射剂、粉针剂、胶囊、颗粒剂。

[0009] 本发明所述用途的药物,可以是棕矢车菊素与药学上可接受的辅料采用常规的制剂工艺制成特定剂型,对于本领域技术人员而言可以通过常规的实验方法即可将棕矢车菊素与药物辅料制成药剂。所述的辅料可以是崩解剂,包括但不限于羟丙基淀粉、羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、交联聚维酮等;可以是填充剂,包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露醇、微晶纤维素、糊精、淀粉等;可以是润湿剂或粘合剂,包括但不限于胶化淀粉、聚维酮、羧甲基纤维素钠等;可以是润滑剂,包括但不限于硬脂酸镁、微粉硅胶、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 等;

[0010] 本发明所述用途的药物,制剂方法不受到限制,可以是制药领域任何一种可采用的制剂工艺。

[0011] 本发明所述用途的药物,可以依据其自身特点采用不同的给药方法,例如可以采用口服给药的方法,其制剂剂型可以是片剂、胶囊剂、软胶囊剂、口服液、混悬液;也可以采用肠胃外给药途径,其制剂剂型可以是注射用溶液、注射用混悬液等。

[0012] 发明人进行的药理实验显示,棕矢车菊素具有显著的降血脂的作用,尤其是具有极其显著的降低甘油三酯和血清低密度脂蛋白的作用。因此本发明所述用途的药物临床上应用于治疗和/或预防高血脂症,尤其是应用于治疗和/或预防高甘油三酯和血清低密度脂蛋白血脂症。

### 具体实施方式

[0013] 下列实施方式仅用于给出实现本发明用途的具体制剂方式,并不限于本发明用途的实施方案。

[0014] 本发明中,棕矢车菊素可以采用如下方法提取:将野马追植株干燥粉碎后,经95%乙醇加热回流提取两次,每次加热两小时,回收乙醇后将所得浸膏在醋酸乙酯中萃取四次,然后采用重结晶方法得到棕矢车菊素。

[0015] 也可以直接购买棕矢车菊素化合物,本发明下述实施例中所用棕矢车菊素购买自上海衍胜实业有限公司,经检测其纯度为98.5%。野马追总黄酮提取物,购于江苏安格药业有限公司,纯度为96%。棕矢车菊素含量为15%。

[0016] 实施例1:棕矢车菊素片剂的制备

[0017] 按照下列用量制备棕矢车菊素片剂

[0018]	棕矢车菊素	5g
[0019]	蔗糖	100g
[0020]	淀粉	30g
[0021]	硬脂酸镁	0.5g
[0022]	羧甲基纤维素钠	30g

[0023] 将棕矢车菊素与蔗糖、淀粉混合形成均匀的混合物,加入适量的水并将粉末制粒。干燥后将颗粒过筛与其余辅料混合,然后压片。

[0024] 实施例2:棕矢车菊素颗粒的制备

[0025]	棕矢车菊素	5g
[0026]	糊精	25g
[0027]	淀粉	10g
[0028]	50%乙醇	适量

[0029] 将糊精、淀粉分别过100目筛,将棕矢车菊素、糊精、淀粉混合均匀,乙醇加入到上述混合物中混匀,制成颗粒。

[0030] 实施例3 棕矢车菊素乳剂的制备

[0031]	棕矢车菊素	1g
[0032]	大豆油	20g
[0033]	维生素E	0.8g
[0034]	卵磷脂	2g
[0035]	甘油	2.5g

- [0036] 水 加至 1000ml
- [0037] 将卵磷脂、甘油分散于 800ml 水中形成水相。
- [0038] 将棕矢车菊素、维生素 E 加入到大豆油中混合均匀形成油相。
- [0039] 水相和油相分别预热至 70 度后将油相加入到水相中,高速搅拌均匀得初乳,用高压匀质机匀乳后分装灭菌。
- [0040] 实施例 4 棕矢车菊素口服液
- [0041] 棕矢车菊素 5g
- [0042] 蜂蜜 30g
- [0043] 山梨酸 5g
- [0044] 枸橼酸钠 5g
- [0045] 香精 1ml
- [0046] 水 适量
- [0047] 上述量各组分于水中混合搅拌均匀溶解后,按照特定规格封小瓶口服液。
- [0048] 实施例 5 :棕矢车菊素注射液
- [0049] 棕矢车菊素 3g
- [0050] 亚硫酸氢钠 20g
- [0051] 依地酸二钠 5g
- [0052] 注射用水 至 1000ml
- [0053] 将棕矢车菊素、亚硫酸氢钠、依地酸二钠分别加入到注射用水中混合均匀,灭菌后分装至西林瓶。
- [0054] 药效学试验一 :
- [0055] 材料与用品 :棕矢车菊素、野马追总黄酮、洛伐他汀。
- [0056] 方法 :KM 小鼠,雌雄各半,共 70 只,随机分组为 :第一组 :模型对照组 ;第二组 :空白对照组 ;第三组 :低剂量棕矢车菊素组 ;第四组 :中剂量棕矢车菊素组 ;第五组 :高剂量棕矢车菊素组 ;第六组 :洛伐他汀阳性对照组 ;第七组 :野马追总黄酮阳性对照组。
- [0057] 除了空白对照组外,其他各组动物均以高脂饮食造模 :将 10%胆固醇、20%猪油、2%胆盐、1%丙基硫氧嘧啶、10%蔗糖等高脂材料用 15%吐温、5%丙二醇制备成乳剂。造模小鼠上午灌服高脂乳剂 0.5ml/g,下午各自给予受试药物 0.2mg/10g。空白对照组和模型对照组均给予蒸馏水对照,连续造模。给药 14 天后,停止造模,然后连续给药 7 天,停药次日取血,测量血清甘油三酯 (TC)、血清胆固醇 (TG)。
- [0058] 实验结果 :根据下表 1 的结果可以看出,小鼠造模后血清 TC、TG 均升高,说明造模成功。
- [0059] 洛伐他汀和野马追总黄酮提取物可以降低高脂模型动物的 TC,但是野马追总黄酮提取物对降低 TG 没有效果。
- [0060] 棕矢车菊素各给药组均显示出良好的降血脂作用,尤其是对 TC 具有显著的降低效果,其中中高剂量组效果尤其明显。同时数据显示,棕矢车菊素中高剂量组对降低 TG 也有效果。
- [0061] 表 1 不同药物对小鼠血清血脂的影响
- [0062]

组别	剂量	动物数	TG (mmol/l)	降低程度	TC (mmol/l)	降低程度
空白对照组	-	10	0.90±0.10	-	2.15±0.23	-
模型对照组	-	10	4.62±0.42*	-	14.5±1.22*	-
低剂量棕矢车菊素组	10	10	3.92±0.29	15.2%	8.58±1.30△	40.8%
中剂量棕矢车菊素组	20	10	3.65±0.61△	21.0%	4.66±3.57△△	67.9%
高剂量棕矢车菊素组	40	10	2.57±1.02△	44.4%	2.38±2.02△△△	83.6%
洛伐他汀组	10	10	3.65±	21.0%	5.49±2.17△	61.7%

[0063]

			0.63△			
野马追总黄酮	20	10	4.35±0.68	6.0%	12.01±0.4△	17.6%

[0064] (\*p < 0.05, 表示与空白对照组相比, 模型组具有统计学上区别; Δp < 0.05, ΔΔp < 0.01, ΔΔΔp < 0.001, 分别表示与模型组相比, 具有统计学上的区别、显著区别、极其显著区别)

[0065] 药效学试验二

[0066] 实验动物: 鹌鹑, 雄性, 体重 100±10g, 共 70 只, 随机分为 7 组后饲养。

[0067] 饲料: 采用 0.12 : 12 : 12 : 12 : 0.004 : 76 的比例将胆固醇、猪油、蛋黄粉、丙基硫氧嘧啶、基础饲料混合, 其中每单位饲料采用的胆固醇为 36g, 均匀分成 300 份, 对每只鹌鹑按照一份 / 天的量喂食。按照试验一的方法采用下述表格中量分组造模, 前四周分别在上午造模, 下午给药; 后四周均为下午给药。

[0068] 检测指标: 第八周给药结束后次日于鹌鹑前壁静脉处取血, 测定血清中 TC、TG、LDL-C (血清低密度脂蛋白)、HDL-C (血清高密度脂蛋白) 含量。

[0069] 实验结果: 从下述数据可以看出, 中高剂量的棕矢车菊素均可以明显降低血清胆固醇、血清甘油三酯、血清低密度脂蛋白的含量, 能明显升高高密度脂蛋白的含量。同等剂量下, 棕矢车菊素效果均优于野马追总黄酮提取物。

[0070] 表 2 不同药物对鹌鹑血清蛋白的影响

[0071]

组别	剂量	动物数	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白对照组	-	10	4.05±0.31	0.62±0.24	1.22±0.13	0.85±0.22
模型对照组	-	10	10.89± 1.47*	2.37±0.52*	1.21±0.11	5.92±1.03*
低剂量棕矢车菊 素组	10	10	6.53± 1.14△	2.01±0.28	1.47± 0.07△	4.65±1.57
中剂量棕矢车菊 素组	20	10	3.48± 0.42△	1.57±0.62	1.96±0.28	3.02± 1.46△
高剂量棕矢车菊 素组	40	10	2.18± 0.39△	1.11± 0.48△	2.63± 0.47△	2.11± 0.58△
洛伐他汀组	10	10	4.80± 1.53△	1.82±0.54	1.18±0.22	1.62± 0.19△
野马追总黄酮	40	10	6.41± 0.93△	1.65±0.27	1.79± 0.31△	5.53±0.35

[0072] (\*p < 0.05, 表示与空白组比较, 模型有统计学差异; Δp < 0.05, 表示与模型组相比较, 具有统计学差异)