



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109528708 A

(43)申请公布日 2019.03.29

(21)申请号 201811555633.3

(22)申请日 2018.12.19

(71)申请人 南方医科大学

地址 510515 广东省广州市白云区沙太南路1023号-1063号

(72)发明人 谭晓梅 魏小涵 任孟月 汤庆发

(74)专利代理机构 广州新诺专利商标事务有限公司 44100

代理人 周端仪

(51)Int.Cl.

A61K 31/352(2006.01)

A61P 11/02(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

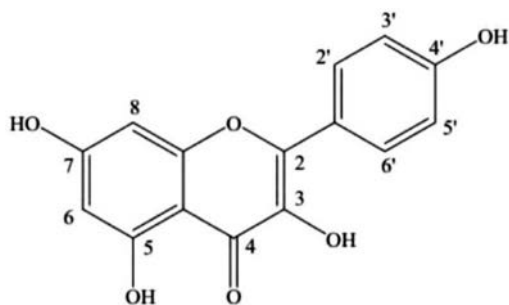
(54)发明名称

山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用

(57)摘要

本发明公开了山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用,本发明对山奈酚治疗鼻炎的发现具有创新性,通过大鼠鼻炎模型试验,以氯雷他定作为对照,山奈酚疗效明确。

1. 山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用, 山奈酚结构如式 (I) 所示:



式 (I)。

2. 根据权利要求1所述山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用, 其特征在于: 所述的鼻炎为过敏性鼻炎。

3. 根据权利要求2所述山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用, 其特征在于: 所述的鼻炎为抗原所致过敏性鼻炎。

4. 根据权利要求1所述山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用, 其特征在于: 所述鼻炎的症状包括: 阵发性连续咳嗽、鼻塞、鼻痒、清水样鼻涕、咽痒、眼痒、咳嗽或哮喘中至少一种。

5. 根据权利要求1-4任一权利要求所述的山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用, 其特征在于: 所述的药物包括山奈酚和药学上可接受的载体或者常规辅料。

6. 根据权利要求5所述的山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用, 其特征在于: 所述药物的剂型包括注射剂型和口服剂型。

7. 根据权利要求6所述的山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用, 其特征在于: 所述的注射剂型为水针剂、油针剂或粉针剂。

8. 根据权利要求6所述的山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用, 其特征在于: 所述的口服剂型为片剂、胶囊剂、颗粒剂、滴丸、口服液或散剂。

## 山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化合物山奈酚的新用途,尤其涉及山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用。

### 背景技术

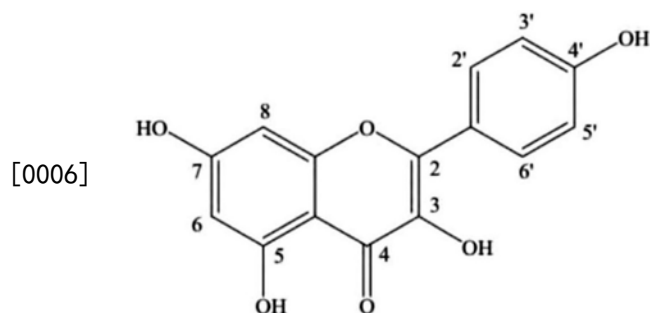
[0002] 鼻炎为临床常见病和多发病,是由易感个体接触变应原引起的鼻粘膜炎症,其发病与机体特异性机制紊乱有关。属于免疫性炎症的范畴。临床用来治疗鼻炎的药物有糖皮质激素、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂、减充血剂、肥大细胞稳定剂等。目前最经常使用的药物疗法是口服H1抗组胺药和鼻内应用皮质类固醇。这些药物可单一使用,也可联合使用,在其有效性方面均存在局限性。抗组胺药仅能缓解鼻炎症状而不能缓解鼻炎引起的鼻充血症状;类固醇不能快速缓解症状,且不适合某些患者(特别是幼儿),可能引起鼻腔刺激,出血,在罕见的情况下甚至会引起全身副作用。因此,成分明确、质量可控且安全高效的小分子化合物在研制鼻炎治疗药物方面,具有潜在的价值。

[0003] 近年来,天然产物类药物被认为是预防和治疗炎性疾病的一种新的治疗策略。山奈酚是一种存在于不同植物中的天然黄酮醇,被认为具有很强的抗炎作用,是已知的最活跃和最重要的天然抗炎化合物,山奈酚在植物中广泛存在,且安全无毒,在食品和医药领域表现出很好的应用前景。但根据现有山奈酚的研究,未发现其具有抗鼻炎活性的报道。

### 发明内容

[0004] 为解决上述问题,本发明的目的在于提供了山奈酚在制备抗鼻炎药物中的应用。

[0005] 本发明的目的是这样实现:山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用,山奈酚结构如式(I)所示



式(I)。

[0007] 所述的鼻炎为过敏性鼻炎。例如为抗原所致过敏性鼻炎。

[0008] 所述鼻炎的症状包括:阵发性连续咳嗽、鼻塞、鼻痒、清水样鼻涕、咽痒、眼痒、咳嗽或哮喘中至少一种。

[0009] 所述的药物包括山奈酚和药学上可接受的载体或者常规辅料。

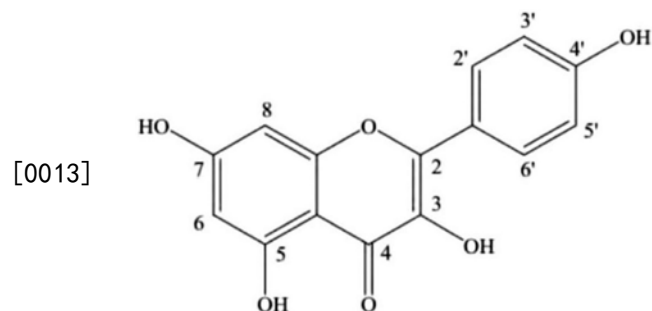
[0010] 所述药物的剂型包括注射剂型和口服剂型。所述的注射剂型优选为水针剂、油针剂或粉针剂;所述的口服剂型优选为片剂、胶囊剂、颗粒剂、滴丸、口服液或散剂。

[0011] 本发明的有益效果:本发明涉及的山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的用途属于首次

公开,用氯雷他定作为对照,山奈酚疗效明确,具备突出的实质性特点,同时用于鼻炎的防治具有显著的进步,山奈酚口服给药,对抗原(卵清蛋白)所致大鼠搔抓鼻部、打喷嚏反应具有明显抑制作用。

### 具体实施方式

[0012] 本发明的山奈酚在制备治疗鼻炎药物中的应用,山奈酚结构如式(I)所示



式(I)。

[0014] 所述的鼻炎为过敏性鼻炎,例如为抗原所致过敏性鼻炎。所述鼻炎的症状包括:阵发性连续咳嗽、鼻塞、鼻痒、清水样鼻涕、咽痒、眼痒、咳嗽或哮喘中至少一种。

[0015] 所述的药物包括山奈酚和药学上可接受的载体或者常规辅料。所述药物的剂型包括注射剂型和口服剂型。所述的注射剂型优选为水针剂、油针剂或粉针剂;所述的口服剂型优选为片剂、胶囊剂、颗粒剂、滴丸、口服液或散剂。

[0016] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明,但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制。

[0017] 本发明所涉及化合物山奈酚可自行制备或为市售产品,以下实施例中的山奈酚购自上海源叶生物科技有限公司,批号为:X22J9C63936。

[0018] 实施例1:本发明所涉及化合物山奈酚片剂的制备

[0019] 取200克化合物山奈酚,加入药学上可接受的常规辅料如糊精、淀粉等300克,混匀,常规压片制成1000片。

[0020] 实施例2:本发明所涉及化合物山奈酚胶囊剂的制备

[0021] 取200克化合物山奈酚,加入制备胶囊剂的常规辅料如糊精、淀粉300克,混匀,按常规制备工艺,装胶囊制成1000粒。

[0022] 实施例3:本发明所涉及化合物山奈酚口服液的制备

[0023] 取20g化合物山奈酚,加入常规增溶剂如吐温-80等,400ml蒸馏水溶解后,再加适量的蒸馏水,使全量成1000ml,分装,即得。

[0024] 实施例4:本发明所涉及化合物山奈酚水针剂的制备

[0025] 按常规方法,将山奈酚制备成无菌、无热源、澄明无杂物、等渗、pH值与血液相等或相近、安全(不溶血、不致敏)而稳定的不同规格的水针剂。

[0026] 实施例5:本发明所涉及化合物山奈酚冻干针剂的制备

[0027] 将无菌山奈酚水溶液装入安瓿瓶或者其他适宜的容器中,在无菌条件下,经冷冻干燥制备成山奈酚冻干粉,临用时用适当的溶媒溶解使用。

[0028] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0029] 实验例(本发明山奈酚对卵清蛋白引起大鼠过敏性鼻炎的影响)

[0030] 雄性SD大鼠,体重180~220g,以0.3mg卵清蛋白作为抗原,30mg氢氧化铝粉末作为佐剂,溶于1mL生理盐水制成均匀混悬液,对大鼠腹腔注射,隔日1次,共7次,为基础致敏。从第14天起,每日在大鼠两侧鼻腔内滴入5%卵清蛋白生理盐水溶液,每侧50 $\mu$ L,连续7d。末次滴鼻后观察大鼠30min内打喷嚏、流涕及挠鼻状态。取氯雷他定配置成溶液,连续给药10天,给药期间隔天滴鼻持续刺激;取实施例1制得的片剂配置成不同浓度的溶液,连续给药10天,给药期间隔天滴鼻持续刺激。最后一次于卵清蛋白末次滴注前1小时口服给予药物。

[0031] 表1本发明山奈酚对卵清蛋白引起大鼠过敏性鼻炎的影响( $\bar{x} \pm SD$ )

[0032]

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	喷嚏次数(30min)	抓鼻次数(30min)
空白组	0	6	4.2 $\pm$ 1.5	2.5 $\pm$ 1.1
模型组	0	6	33.8 $\pm$ 5.7###	11.5 $\pm$ 4.6###
氯雷他定组	1	6	8.5 $\pm$ 1.1***	3.0 $\pm$ 2.1***
山奈酚低剂量组	15	6	14.2 $\pm$ 2.6###*	5.2 $\pm$ 2.7**
山奈酚中剂量组	30	6	9.3 $\pm$ 1.6#***	6.0 $\pm$ 1.2*
山奈酚高剂量组	60	6	9.0 $\pm$ 2.4***	3.5 $\pm$ 2.2***

[0033] 与空白组比较,###P<0.001##P<0.01#P<0.05

[0034] 与模型组比较,\*\*\*P<0.001\*\*P<0.01\*P<0.05

[0035] 由表1可见,山奈酚高剂量组可明显抑制卵清蛋白所致过敏性鼻炎大鼠的喷嚏和搔抓鼻部反应。氯雷他定亦呈现显著的抑制作用。

[0036] 表2本发明山奈酚对卵清蛋白引起大鼠过敏性鼻炎的大鼠血清中组胺和IgE的影响( $\bar{x} \pm SD$ )

[0037]

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	IgE (U/ml)	组胺(ng/ml)
空白组	0	6	13.8±1.9	13.1±1.8
模型组	0	6	37.8±7.8###	33.4±6.4###
氯雷他定组	1	6	21.3±3.2***	16.1±2.5***
山奈酚低剂量组	15	6	24.2±5.5**#	21.8±7.4*
山奈酚中剂量组	30	6	21.8±5.3***	21.7±4.9**

[0038]

山奈酚高剂量组	60	6	21.5±7.4***	15.9±7.0***
---------	----	---	-------------	-------------

[0039] 与空白组比较,###P&lt;0.001##P&lt;0.01#P&lt;0.05

[0040] 与模型组比较,\*\*\*P&lt;0.001\*\*P&lt;0.01\*P&lt;0.05

[0041] 由表2可见,山奈酚高剂量组可明显降低卵清蛋白所致过敏性鼻炎大鼠血清中组胺和IgE的含量。氯雷他定亦有显著的作用。

[0042] 结论:山奈酚口服给药,对抗原(卵清蛋白)胺所致大鼠搔抓鼻部、打喷嚏反应具有抑制作用,同时可明显降低卵清蛋白所致过敏性鼻炎大鼠血清中组胺和IgE的含量,因此,可用于制备治疗鼻炎的药物。