



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105535826 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201511017275. 7

(22) 申请日 2015. 12. 29

(71) 申请人 上海珍岛信息技术有限公司

地址 200083 上海市虹口区水电路 682 号天
虹商务大厦 7F

(72) 发明人 王开

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限
公司 11227

代理人 赵青朵

(51) Int. Cl.

A61K 36/9066(2006. 01)

A61P 1/16(2006. 01)

A61K 31/14(2006. 01)

A61K 31/575(2006. 01)

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

一种治疗猫脂肪肝的药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及兽药技术领域,公开了一种治疗猫脂肪肝的药物组合物及其制备方法和应用。本发明所述药物组合物选用叶下珠、扯根菜、瓜蒂、女贞子、杜仲、紫草、白蒺藜、小蓟、葛花、虎杖、茵陈、天堂草、郁金、生大黄、柴胡、泽泻、半夏、决明子、陈皮、桃仁与氯化胆碱、熊去氧胆酸按一定重量份制成,配方简单,有机组合,辩证配伍和相互辅佐,具有显著的清热祛脂保肝、散瘀渗湿健脾、行气化痰止血功效,疏肝祛脂,可有效治疗猫脂肪肝综合征。经临床治疗统计证明,治愈率可达88.89%,有效率100%。本发明所述药物组合物的制备方法最大程度的保留了各原料的有效成分,操作简单,无毒副作用,易于患猫吸收,适合于工业化生产。

1. 一种药物组合物,其特征在于,由以下重量份的原料药制成:

叶下珠40-60份、扯根菜40-60份、瓜蒂40-60份、女贞子30-50份、杜仲30-50份、紫草30-50份、葛花30-50份、虎杖30-50份、白蒺藜20-40份、小蓟20-40份、茵陈20-40份、天堂草20-40份、郁金20-40份、生大黄20-40份、柴胡20-40份、泽泻15-35份、半夏15-35份、决明子15-35份、陈皮15-35份、桃仁10-30份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

2. 根据权利要求1所述药物组合物,其特征在于,所述原料药重量份数为:叶下珠60份、扯根菜60份、瓜蒂60份、女贞子50份、杜仲50份、紫草50份、葛花50份、虎杖50份、白蒺藜40份、小蓟40份、茵陈40份、天堂草40份、郁金40份、生大黄40份、柴胡40份、泽泻35份、半夏35份、决明子35份、陈皮35份、桃仁30份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

3. 根据权利要求1所述药物组合物,其特征在于,所述原料药重量份数为:叶下珠40份、扯根菜40份、瓜蒂40份、女贞子30份、杜仲30份、紫草30份、葛花30份、虎杖30份、白蒺藜20份、小蓟20份、茵陈20份、天堂草20份、郁金20份、生大黄20份、柴胡20份、泽泻15份、半夏15份、决明子15份、陈皮15份、桃仁10份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

4. 根据权利要求1所述药物组合物,其特征在于,所述原料药重量份数为:叶下珠50份、扯根菜50份、瓜蒂50份、女贞子40份、杜仲40份、紫草40份、葛花40份、虎杖40份、白蒺藜30份、小蓟30份、茵陈30份、天堂草30份、郁金30份、生大黄30份、柴胡30份、泽泻25份、半夏25份、决明子25份、陈皮25份、桃仁20份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

5. 权利要求1所述药物组合物的制备方法,其特征在于,包括

步骤1:按原料配比称取扯根菜、杜仲、紫草、白蒺藜、虎杖、天堂草、生大黄、决明子粉碎,乙醇冷浸后回流提取,过滤收集滤液;

步骤2:按原料配比称取叶下珠、瓜蒂、女贞子、小蓟、葛花、茵陈、郁金、柴胡、泽泻、半夏、陈皮、桃仁粉碎,水提取后收集滤液;

步骤3:将步骤所得滤液与步骤2所得滤液合并,按配比加入氯化胆碱粉和熊去氧胆酸片。

6. 根据权利要求5所述制备方法,其特征在于,步骤1所述乙醇冷浸为90%乙醇浸没粉碎的药材,浸渍1d;步骤1所述回流提取为回流提取1-3次,每次30min-60min。

7. 根据权利要求5所述制备方法,其特征在于,步骤2所述水提取为加8倍量水,65℃提取1-3次,每次3-6h。

8. 根据权利要求5所述制备方法,其特征在于,所述药物组合物中含生药1.28g/mL-1.42g/mL。

9. 权利要求1-4任意一项所述药物组合物在制备治疗猫脂肪肝的药物中的应用。

10. 一种治疗猫脂肪肝的药物制剂,其特征在于,由有效量的权利要求1-4任意一项所述药物组合物和可接受辅料组成。

一种治疗猫脂肪肝的药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及兽药技术领域,具体涉及一种治疗猫脂肪肝的药物组合物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 猫脂肪肝综合征是由于脂质贮存于肝脏细胞而造成的肝脏肿大的疾病。由于猫的肝脏有特殊的脂肪蓄积能力,故该病对猫有特异性,易引起肝细胞损伤。临床资料证明,猫脂肪肝综合征是猫最常见的肝脏疾病。大多数脂肪肝患猫会发生肝脏疾病,而该病又是猫肝脏疾病中最常见的疾病。猫的脂肪肝疾病相对于犬的脂肪肝病来说,要比犬严重,如治疗不及时常常会导致死亡。猫脂肪肝综合征不分品种,母猫的发病率高于公猫,以发病前一段时间不吃食物,且这段时间前比较肥胖的老年猫多见。

[0003] 原发性脂肪肝综合征的病因并不十分明确,从临床资料统计来看,首先与应激有关,如受到惊吓、突然改变环境、更换猫粮、主人不在家、家里有了新的宠物等等,都是诱因。其次是营养因素,如营养过剩,长期饲喂高脂肪和高碳水化合物的食物;或者营养不够,长期饥饿或饲料中缺乏蛋白质、维生素、蛋氨酸、精氨酸等,加之运动不足,或肝脏长期受到毒素损伤等都可引起。此外,运动不足、缺氧及体内抗脂肪酸的物质不足等,也能引起发病。

[0004] 猫脂肪肝综合征的发病机理尚未完全弄清,一般认为,猫受到环境的改变、日粮更换、惊吓等应激因素,或疾病导致厌食持续多天后,就会有大量外周脂肪分解为脂肪酸进入肝脏,因为猫不同于其他动物,本身相对缺乏充足的高效蛋白质储备,一旦不能从食物来源中获得,就只能靠消耗自身的脂肪来供能。这些脂肪酸进入肝细胞线粒体进行 β 氧化需要L-肉毒碱的参与,也可与蛋白质结合成极低密度脂蛋白从肝脏中转运出来。可是在病理情况下,患猫由于厌食,使得体内L-肉毒碱和蛋白质,尤其是蛋氨酸和精氨酸相对或绝对缺乏,影响线粒体外的自由脂肪酸或活化所产生的脂酰CoA进入线粒体内部,致使肝中的脂肪酸不能正常的代谢及转运,而以甘油三酯的形式在肝脏蓄积,使得肝脏不能发挥正常的生理功能,出现代谢紊乱。有资料统计,当肝脏的脂类物质含量超过肝脏总重的5%时,就可导致脂肪肝。

[0005] 脂肪肝的患猫年龄一般偏大,体形肥胖,多见于雌性。早期可见精神倦怠,昏昏欲睡,全身无力,卧多立少,行动迟缓,食欲减退乃至废绝。随着病情的发展体重逐渐下降,脱水,有的患猫体温升高。由于尿中有胆红素使得尿液呈深黄色,而胆红素入肠减少使得粪便呈白色。时而出现腹泻,或腹泻与便秘交替出现。有的患猫出现呕吐、腹胀及流涎。发病后期可见到可视粘膜、齿龈及内耳等处黄染,出现不同程度的肌肉萎缩,腹部触诊可感知肝脏肿大。病到后期出现抽搐、昏迷等神经症状,最后衰竭而死。

[0006] 实验室检查患猫贫血,白细胞总数增高,平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白含量增高,血小板总数降低,说明血凝能力下降。血清生化检验显示,患猫碱性磷酸酶(SALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高。血清酶活性的变化有助于反映肝的病理状态,此三酶升高表明患猫胆汁瘀滞、肝细胞受损,病猫患有肝炎;总蛋白升高

表明由于脱水造成血液浓缩和慢性炎症;胆红素升高表明患猫有隐性黄疸,有溶血性疾病、肝脏疾病;肌酐上升表明肾小球滤过功能受损,肾脏受到损伤;总胆固醇和甘油三脂过度升高,表明患猫过度肥胖,高脂血症,脂肪肝等,易患心血管疾病。影像学检查,x光片显示患猫肝脏形态增大。B超可见肝脏肿大,回声弥散性增强,肝脏内回声强度随深度而递减,肝内血管壁回声减弱或显示不清。尿检尿液为暗黄色、混浊、葡萄糖阴性、蛋白阴性、胆红素升高,说明出现黄疸及肝细胞损伤。根据问诊、临床症状、血液检验、影像学检查及尿检,可确诊为猫脂肪肝综合征。

[0007] 目前猫脂肪肝综合征的治疗,在临床上多是单纯用西药,以减少猫肝脏中脂肪含量。虽然能暂时延缓病情,但治标不治本,疗效并不令人满意。而采用中西药结合的方法治疗猫脂肪肝综合征,有着独到的优势,价格低廉、毒副作用小、来源广,不仅节约成本,而且能在较短的时间内控制病情,减少猫的死亡。因此,急需一种针对猫脂肪肝综合征的中西药组合物,以供临床应用。

发明内容

[0008] 有鉴于此,本发明目的是针对现有技术的缺陷,提供一种治疗猫脂肪肝的药物组合物及其制备方法和应用。本发明所述治疗猫脂肪肝的药物组合物由中药和西药组合而成,具有整体疗效高、不易产生耐药性、残留低、毒副作用小等优点。本发明所述制备方法取材容易、成本低,操作简单、广泛适用于产业化生产。

[0009] 为实现本发明的目的,本发明采用如下技术方案:

[0010] 一种药物组合物,由以下重量份的原料药制成:

[0011] 叶下珠40-60份、扯根菜40-60份、瓜蒂40-60份、女贞子30-50份、杜仲30-50份、紫草30-50份、葛花30-50份、虎杖30-50份、白蒺藜20-40份、小蓟20-40份、茵陈20-40份、天堂草20-40份、郁金20-40份、生大黄20-40份、柴胡20-40份、泽泻15-35份、半夏15-35份、决明子15-35份、陈皮15-35份、桃仁10-30份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0012] 在一些实施方案中,本发明所述药物组合物所述原料药重量份数为:叶下珠60份、扯根菜60份、瓜蒂60份、女贞子50份、杜仲50份、紫草50份、葛花50份、虎杖50份、白蒺藜40份、小蓟40份、茵陈40份、天堂草40份、郁金40份、生大黄40份、柴胡40份、泽泻35份、半夏35份、决明子35份、陈皮35份、桃仁30份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0013] 在一些实施方案中,本发明所述药物组合物所述原料药重量份数为:叶下珠40份、扯根菜40份、瓜蒂40份、女贞子30份、杜仲30份、紫草30份、葛花30份、虎杖30份、白蒺藜20份、小蓟20份、茵陈20份、天堂草20份、郁金20份、生大黄20份、柴胡20份、泽泻15份、半夏15份、决明子15份、陈皮15份、桃仁10份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0014] 在一些实施方案中,本发明所述药物组合物所述原料药重量份数为:叶下珠50份、扯根菜50份、瓜蒂50份、女贞子40份、杜仲40份、紫草40份、葛花40份、虎杖40份、白蒺藜30份、小蓟30份、茵陈30份、天堂草30份、郁金30份、生大黄30份、柴胡30份、泽泻25份、半夏25份、决明子25份、陈皮25份、桃仁20份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0015] 本发明还提供了所述药物组合物的制备方法,包括:

[0016] 步骤1:按原料配比称取扯根菜、杜仲、紫草、白蒺藜、虎杖、天堂草、生大黄、决明子粉碎,乙醇冷浸后回流提取,过滤收集滤液;

[0017] 步骤2:按原料配比称取叶下珠、瓜蒂、女贞子、小蓟、葛花、茵陈、郁金、柴胡、泽泻、半夏、陈皮、桃仁粉碎,水提取后收集滤液;

[0018] 步骤3:将步骤所得滤液与步骤2所得滤液合并,按配比加入氯化胆碱粉和熊去氧胆酸片。

[0019] 在一些实施方案中,本发明所述药物组合物的制备方法中步骤1所述乙醇冷浸为90%乙醇浸没粉碎的药材,浸渍1d。

[0020] 在一些实施方案中,本发明所述药物组合物的制备方法中步骤1所述回流提取为回流提取1-3次,每次30min-60min。

[0021] 在一些实施方案中,本发明所述药物组合物的制备方法中步骤2所述水提取为加8倍量水,65℃提取1-3次,每次3-6h。

[0022] 在一些实施方案中,本发明所述药物组合物的制备方法中所述药物组合中含生药1.28g/mL-1.42g/mL。

[0023] 本发明还提供了所述制备方法制备的药物组合物。

[0024] 本发明还提供了所述药物组合物在制备治疗猫脂肪肝的药物中的应用。

[0025] 本发明还提供了一种药物制剂,由有效量的本发明所述药物组合物和可接受辅料组成。

[0026] 本发明所述药物组合物选用叶下珠、扯根菜、瓜蒂、女贞子、杜仲、紫草、白蔹藜、小蓟、葛花、虎杖、茵陈、天堂草、郁金、生大黄、柴胡、泽泻、半夏、决明子、陈皮、桃仁与氯化胆碱、熊去氧胆酸按一定重量份制成,配方简单,有机组合,辩证配伍和相互辅佐,具有显著的清热祛脂保肝、散瘀渗湿健脾、行气化痰止血功效,疏肝祛脂,可有效治疗猫脂肪肝综合征。经临床治疗统计证明,治愈率可达88.89%,有效率100%。本发明所述药物组合物的制备方法将扯根菜、杜仲、紫草、白蔹藜、虎杖、天堂草、生大黄、决明子粉碎,乙醇冷浸后回流提取,过滤收集滤液;将叶下珠、瓜蒂、女贞子、小蓟、葛花、茵陈、郁金、柴胡、泽泻、半夏、陈皮、桃仁粉碎,水提取后收集滤液;两滤液合并,加入氯化胆碱粉和熊去氧胆酸片制得,最大程度的保留了各原料的有效成分,同时解决了传统中药散剂粗纤维含量高、有效成分难以溶出的不足,使用更加方便,吸收利用迅速,制备得到的药物组合物治疗猫脂肪肝综合征效果显著,同时药材来源广泛、成本低、操作简单,无毒副作用,不易产生耐药性、易于患猫吸收,适合于工业化生产,对于促进宠物饲养业的健康发展具有十分重要的经济和社会意义。

具体实施方式

[0027] 下面将结合本发明实施例,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0028] 为了实现上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0029] 一种药物组合物,由以下重量份的原料药制成:

[0030] 叶下珠40-60份、扯根菜40-60份、瓜蒂40-60份、女贞子30-50份、杜仲30-50份、紫草30-50份、葛花30-50份、虎杖30-50份、白蔹藜20-40份、小蓟20-40份、茵陈20-40份、天堂草20-40份、郁金20-40份、生大黄20-40份、柴胡20-40份、泽泻15-35份、半夏15-35份、决明

子15-35份、陈皮15-35份、桃仁10-30份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0031] 传统兽医学认为肝和脾的关系非常密切,在生理上,肝主疏泄,脾主运化;肝藏血,脾统血。脾得肝之疏泄,则升降协调,运化功能健旺。病理上肝脾也相互影响,若肝失疏泄,可引起“木不疏土”;若脾虚失运,气血生化无源,则肝无所滋。由于宠物猫长期饲喂高能量饲料,加之运动量不足,劳逸失常,直接损伤脾胃,导致水谷精微不能靠脾布散到全身而化为痰湿。肝具有升腾一身阳气,调畅气机的作用。由于肝气有主升发之特性,故其病机以升泄太过为多见,多表现为肝阳上亢或肝气上逆等病理变化。故又有“肝气肝阳常有余”之说。肝气有余,肝用为过,肝体受累,所以一方面由于气滞而血行受阻,一方面肝血暗耗而不足。所以猫脂肪肝综合征的形成是由于肝失疏泄、脾运失健、湿热内蕴、痰浊郁结、瘀血阻滞而最终导致湿痰瘀阻肝脏脉络,机体不能将水谷之精微正常地分布运送到全身各处,从而发生脂肪、液痰湿蓄积于肌肤、脏腑之中,引起脂肪肝的一系列临床症状与体征。因此针对其病机,在治疗上以清热祛脂保肝为主,兼以散瘀渗湿健脾、行气化痰止血。申请人结合现代中医药学与多年研究实践经验,选用叶下珠、扯根菜、瓜蒂、女贞子、杜仲、紫草、白蒺藜、小蓟、葛花、虎杖、茵陈、天堂草、郁金、生大黄、柴胡、泽泻、半夏、决明子、陈皮、桃仁二十味中药材配以氯化胆碱、熊去氧胆酸片为原料,按照一定重量组方制成。

[0032] 其中,叶下珠味微苦、甘,性凉,无毒,入肝脾经,具有清热平肝、清肝明目、止痢利尿之功效。

[0033] 扯根菜味甘、性温,有平肝健脾、清热活血之功效。

[0034] 决明子味甘、苦,性微寒,归肝、胆、肾三经,具有清热、明目、润肠之功效。

[0035] 叶下珠、扯根菜、决明子三药合用,具有显著的清热平肝,祛脂健脾之功,共同组成药物组合物中的君药。

[0036] 虎杖味微苦,性微寒,归肝、胆、肺经,能利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛化痰,多用于治疗湿热黄疸,淋浊,症瘕等证。

[0037] 茵陈味苦,性微寒,入脾、胃、肝、胆经,其性苦泄下降,具有清利湿热、清虚热、利黄疸之功效。

[0038] 瓜蒂味苦,性寒,归肝、脾、胃经,具有祛脂保肝降酶之功效。

[0039] 白蒺藜味辛、苦,性微温,入肝、肺经,具有疏肝解郁、祛风明目之功效。

[0040] 郁金味辛、苦,性寒,入肝、心、肺经,具有凉血清心、行气解郁、祛瘀止痛、利胆退黄之功效。

[0041] 柴胡味苦,性微寒,入肝、胆、心包、三焦经,退热作用较好,用于和解少阳经,性善疏泄,具有良好的疏肝解郁作用,主治肝气郁结。

[0042] 虎杖、茵陈、瓜蒂三药合用,具有显著的清热利湿、散瘀保肝的功效。白蒺藜、郁金、柴胡三药合用,具有显著的疏肝解郁、行气止痛的功效。虎杖、茵陈、瓜蒂、白蒺藜、郁金、柴胡6味药共同组成方中的臣药。

[0043] 女贞子味甘苦、性凉,归肝肾经,具有滋补肝肾、益阴养血之功效。

[0044] 杜仲味甘,性温,归肝、肾经,具有补肝肾、壮腰膝、强筋骨之功效。

[0045] 葛花性味甘,性凉,入肝、胃经,具有清热解毒、护肝补肾之功效。

[0046] 女贞子、杜仲、葛花三药合用,具有很好的补肝益肾、强筋壮骨明目的作用。

[0047] 紫草味苦,性寒,入心包络、肝经,有凉血活血、清热解毒之功效,多用治湿热黄疸,

紫癜及各种出血证等。

[0048] 小蓟味甘、苦,性凉,归心、肝经,有凉血止血、祛瘀消肿之功效,用于各种出血证。

[0049] 桃仁味甘、苦,性平,入肝、肺、大肠经,具有破血祛瘀、润燥滑肠之功效。

[0050] 生大黄味苦,性寒,入脾、胃、大肠、肝、心包经,具有攻积导滞,泻火凉血,活血祛瘀之功效。

[0051] 紫草、小蓟、桃仁、生大黄四药配伍,在方中起到凉血止血、祛瘀消脂之功效。

[0052] 天堂草味苦、微甘,性凉,归肺、脾、肾经,具有清热解毒、益气健脾、化痰止咳的作用。

[0053] 半夏味辛,性温,入脾、胃经,具有降逆止呕、燥湿祛痰、下气散结的作用。

[0054] 天堂草和半夏两药合用,具有显著的理气健脾、燥湿化痰之功效。

[0055] 泽泻味甘、淡,性寒,入肾、膀胱经,具有显著的利水渗湿之功效。

[0056] 女贞子、杜仲、葛花、紫草、小蓟、桃仁、生大黄、天堂草、半夏和泽泻十味药共同组成方中的佐使药。

[0057] 本发明所述药物组合物中叶下珠、扯根菜、瓜蒂、女贞子、杜仲、紫草、白蒺藜、小蓟、葛花、虎杖、茵陈、天堂草、郁金、生大黄、柴胡、泽泻、半夏、决明子、陈皮、桃仁与氯化胆碱、熊去氧胆酸片共用,有机组合,辩证配伍和相互辅佐,具有显著的清热祛脂保肝、散瘀渗湿健脾、行气化痰止血功效,疏肝祛脂,可有效治疗猫脂肪肝综合征。此外,该药物组合物所用药材既无任何毒性,也无任何药物依赖性,可应用在制备治疗猫脂肪肝综合征的药物中。

[0058] 本发明中所述的药物组合物中的叶下珠、扯根菜、瓜蒂、女贞子、杜仲、紫草、白蒺藜、小蓟、葛花、虎杖、茵陈、天堂草、郁金、生大黄、柴胡、泽泻、半夏、决明子、陈皮、桃仁是本领域技术人员公知的,可以通过商业途径从医药商店购买得到或通过现有技术中公开的方法栽培、采收制备得到,其规格符合国家或行业标准即可。

[0059] 在本发明提供的一些实施例中,本发明所述药物组合物由如下重量份原料制成:叶下珠60份、扯根菜60份、瓜蒂60份、女贞子50份、杜仲50份、紫草50份、葛花50份、虎杖50份、白蒺藜40份、小蓟40份、茵陈40份、天堂草40份、郁金40份、生大黄40份、柴胡40份、泽泻35份、半夏35份、决明子35份、陈皮35份、桃仁30份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份

[0060] 在本发明提供的一些实施例中,本发明所述药物组合物由如下重量份原料制成:叶下珠40份、扯根菜40份、瓜蒂40份、女贞子30份、杜仲30份、紫草30份、葛花30份、虎杖30份、白蒺藜20份、小蓟20份、茵陈20份、天堂草20份、郁金20份、生大黄20份、柴胡20份、泽泻15份、半夏15份、决明子15份、陈皮15份、桃仁10份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0061] 在本发明提供的一些实施例中,本发明所述药物组合物由如下重量份原料制成:叶下珠50份、扯根菜50份、瓜蒂50份、女贞子40份、杜仲40份、紫草40份、葛花40份、虎杖40份、白蒺藜30份、小蓟30份、茵陈30份、天堂草30份、郁金30份、生大黄30份、柴胡30份、泽泻25份、半夏25份、决明子25份、陈皮25份、桃仁20份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0062] 本发明还提供了所述药物组合物的制备方法。

[0063] 一种药物组合物的制备方法,包括

[0064] 步骤1:按原料配比称取扯根菜、杜仲、紫草、白蒺藜、虎杖、天堂草、生大黄、决明子粉碎,乙醇冷浸后回流提取,过滤收集滤液;

[0065] 步骤2:按原料配比称取叶下珠、瓜蒂、女贞子、小蓟、葛花、茵陈、郁金、柴胡、泽泻、

半夏、陈皮、桃仁粉碎,水提取后收集滤液;

[0066] 步骤3:将步骤1所得滤液与步骤2所得滤液合并,按配比加入氯化胆碱粉和熊去氧胆酸片。

[0067] 本发明所述制备方法中步骤1所述乙醇冷浸和回流提取为本领域常规提取方法。

[0068] 作为优选,本发明所述制备方法中步骤1所述乙醇冷浸为90%乙醇浸没粉碎的药材,浸渍1d。

[0069] 优选的,乙醇浸没粉碎的药材之后再高出3cm。在浸渍过程中,优选经常振摇或搅拌,以加快浸出。

[0070] 作为优选,本发明所述制备方法中步骤1所述回流提取为乙醇回流提取1-3次,每次30min-60min。

[0071] 在一些实施方案中,所述回流提取为乙醇冷浸的药材回流提取60min,待冷却后过滤,于药渣中再加入90%的乙醇,2次回流提取30min,冷却后过滤。

[0072] 本发明所述制备方法中步骤2所述水提取为本领域常规提取方法。

[0073] 作为优选,本发明所述制备方法中步骤2所述水提取为加8倍量水,65℃提取1-3次,每次3-6h。

[0074] 在一些实施方案中,本发明所述制备方法中步骤2在水提取前对粉碎的药材进行过滤。优选为,100目筛过滤。

[0075] 本发明所述药物组合物的制备方法中步骤3将步骤所得滤液与步骤2所得滤液合并,按配比加入氯化胆碱粉和熊去氧胆酸片。

[0076] 其中,优选的,所述药物组合物中含生药1.28g/mL-1.42g/mL。

[0077] 本发明还提供了上述制备方法制备的药物组合物。

[0078] 在一个具体实施方案中,本发明分别从临床症状体征变化情况、肝功能变化情况、血脂变化及总体疗效角度来评价本发明所述药物组合物的临床疗效,结果显示本发明所述药物组合物组的主要临床症状及体征变化要明显好于中药组、西药组及对照组,且差异极显著($P<0.01$);而采用本发明所述药物组合物组治疗后ALT、AST与本组治疗前比较,差异极显著($P<0.01$),与中药组、西药组治疗后比较,差异显著($P<0.05$)。采用本发明所述药物组合物组治疗后TC、TG均有明显的降低,与其它3组治疗后比较,差异极显著($P<0.01$)或差异显著($P<0.05$)。而猫脂肪肝综合征治疗效果证明,本发明所述药物组合物组治疗效果最好,治愈率达88.89%,总有效率100.00%,与其它两组相比差异极显著($P<0.01$)。表明,本发明所述药物组合物对猫脂肪肝综合征治疗具有明确的疗效,具有较好的使用价值。

[0079] 因此,本发明还提供了所述药物组合物在制备治疗猫脂肪肝的药物中的应用。

[0080] 本发明所述药物组合物可按本领域常规制剂方法制备成各种兽药常规制剂,例如,可以向本发明有效量的药物组合物中加入可接受辅料,例如崩解剂、润滑剂、黏合剂、分散剂等,以常规制剂方法,制备成各种常用制剂。本发明优选制成散剂、水溶性粉剂、溶液剂、注射剂或片剂。

[0081] 对于本领域技术人员来说,在知晓活性成分的情况下,可根据常规的制剂方法,轻易的制成各种药剂产品,同时在制备中所采用的辅料也为本领域所公知。

[0082] 本发明所述药物组合物的使用剂量和使用方法取决于诸多因素,包括患猫年龄、体重、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、使用时间、代谢速率、病程严重程度以

及主治医师的主观判断。本领域的技术人员根据上述因素可以容易地决定所述药物组合物的使用剂量和使用方法。

[0083] 由以上技术方案可知,本发明所述药物组合物选用叶下珠、扯根菜、瓜蒂、女贞子、杜仲、紫草、白蒺藜、小蓟、葛花、虎杖、茵陈、天堂草、郁金、生大黄、柴胡、泽泻、半夏、决明子、陈皮、桃仁与氯化胆碱、熊去氧胆酸按一定重量份制成,配方简单,有机组合,辩证配伍和相互辅佐,具有显著的清热祛脂保肝、散瘀渗湿健脾、行气化痰止血功效,疏肝祛脂,可有效治疗猫脂肪肝综合征。经临床治疗统计证明,治愈率可达88.89%,有效率100%。本发明所述药物组合物的制备方法将扯根菜、杜仲、紫草、白蒺藜、虎杖、天堂草、生大黄、决明子粉碎,乙醇冷浸后回流提取,过滤收集滤液;将叶下珠、瓜蒂、女贞子、小蓟、葛花、茵陈、郁金、柴胡、泽泻、半夏、陈皮、桃仁粉碎,水提取后收集滤液;两滤液合并,加入氯化胆碱粉和熊去氧胆酸片制得,最大程度的保留了各原料的有效成分,同时解决了传统中药散剂粗纤维含量高、有效成分难以溶出的不足,使用更加方便,吸收利用迅速,制备得到的药物组合物治疗猫脂肪肝综合征效果显著,同时药材来源广泛、成本低、操作简单,无毒副作用,易于患猫吸收,适合于工业化生产,对于促进宠物饲养业的健康发展具有十分重要的经济和社会意义。

[0084] 为了更好的理解本发明,下面结合具体实施例对本发明进行详细说明。

[0085] 实施例1:本发明所述药物组合物

[0086] 叶下珠60份、扯根菜60份、瓜蒂60份、女贞子50份、杜仲50份、紫草50份、葛花50份、虎杖50份、白蒺藜40份、小蓟40份、茵陈40份、天堂草40份、郁金40份、生大黄40份、柴胡40份、泽泻35份、半夏35份、决明子35份、陈皮35份、桃仁30份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0087] 实施例2:本发明所述药物组合物

[0088] 叶下珠40份、扯根菜40份、瓜蒂40份、女贞子30份、杜仲30份、紫草30份、葛花30份、虎杖30份、白蒺藜20份、小蓟20份、茵陈20份、天堂草20份、郁金20份、生大黄20份、柴胡20份、泽泻15份、半夏15份、决明子15份、陈皮15份、桃仁10份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0089] 实施例3:本发明所述药物组合物

[0090] 叶下珠50份、扯根菜50份、瓜蒂50份、女贞子40份、杜仲40份、紫草40份、葛花40份、虎杖40份、白蒺藜30份、小蓟30份、茵陈30份、天堂草30份、郁金30份、生大黄30份、柴胡30份、泽泻25份、半夏25份、决明子25份、陈皮25份、桃仁20份、氯化胆碱粉20份、熊去氧胆酸片4份。

[0091] 实施例4:本发明所述药物组合物的制备方法

[0092] 按原料配比称取各组份,将其中的扯根菜、杜仲、紫草、白蒺藜、虎杖、天堂草、生大黄、决明子粉碎成粗粉后,采用冷浸法的方式,先将粉碎的药材放入浸渍器中加90%的乙醇,浸没之后再高出3cm,盖好盖,浸渍1d,在浸渍过程中,应经常振摇或搅拌,以加快浸出。然后回流提取60min,待冷却后过滤,于药渣中再加入90%的乙醇,作第2次回,约0.5h,冷却后过滤,收集2次的滤液,浓缩后高压灭菌,得药液1;

[0093] 按原料配比称取各组份,将其中的叶下珠、瓜蒂、女贞子、小蓟、葛花、茵陈、郁金、柴胡、泽泻、半夏、陈皮、桃仁粉碎后过100目筛,加8倍量水,密封后放入65℃水浴锅3h,滤出

药液,反复提取3次,合并所得滤液,浓缩后高压灭菌,得药液2;

[0094] 将药液1与药液2合并,按配比称取氯化胆碱粉、熊去氧胆酸片,将其分别研成粉末,加入到药液1与药液2的合并液中,得所述药物组合物,含生药1.28g/mL-1.42g/mL。

[0095] 实施例5:临床疗效试验

[0096] 1、方法

[0097] 选具有一定规模的宠物医院10家,挑选发生猫脂肪肝综合征的患猫72例,年龄2-12岁,其中雌性56例,雄性16例。将患猫分为4组,分别为本发明组、中药组、西药组及对照组。治疗服药期间对患猫加强饲养管理,保证充足的饮水,喂给柔软易消化的食物。

[0098] 观察项目:

[0099] (1)治疗期间的症状变化;

[0100] (2)肝功能:包括总胆红素(TBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、ALT、AST。

[0101] (3)血脂:包括总胆固醇(TC)、TG。

[0102] 上述化验项目分别在治疗前和治疗后各查一次,治疗期间随时观察症状、体征变化,详细记录患猫可能出现的不良反应。

[0103] 疗效判定标准:

[0104] 治愈:患猫脂肪肝综合征症状、体征基本消失,实验室检查指标基本恢复正常。

[0105] 好转:患猫脂肪肝综合征症状大部分消失,ALT、血脂下降>30%。

[0106] 无效:未达到上述标准或加重者。

[0107] 本发明组:将实施例1所述药物组合物按照实施例4所述方法制成浓缩药液,剂量为5ml/Kg体重,每天上下午分2次灌服。药温控制在40-50℃温服。

[0108] 中药组:为实施例1所述药物组合物去除西药部分(氯化胆碱粉、熊去氧胆酸片),按照实施例4所述方法,不加入西药部分(氯化胆碱粉、熊去氧胆酸片)制成浓缩药液。剂量为5ml/Kg体重,每天上下午分2次灌服。药温控制在40-50℃温服。

[0109] 西药组:口服氯化胆碱粉,50mg/Kg体重,每天上下午分2次灌服。熊去氧胆酸片,剂量为10mg/Kg体重,每天上下午分2次灌服。

[0110] 对照组:不采用上述任何药物治疗。

[0111] 此外,脂肪肝综合征患猫大多会出现不同程度的脱水,应及时补液;呕吐较重的,要及时补充丢失的钾离子,可静注复方氯化钾注射液,以纠正低血钾症。如出现严重的低血磷、低血镁也要相应的补充。止吐可用胃复安注射液,剂量为0.3mg/kg体重,肌肉注射,以促进胃蠕动,抑制呕吐。长期厌食可用复合维生素B注射液1ml,肌肉注射,每天1次。促进肝细胞内脂肪分解的药物,可用辅酶A200IU、三磷酸腺苷(ATP)15mg,溶于生理盐水中静脉滴注;肌苷100-400mg/次,肌肉注射。为控制出血应及时补充维生素K,2次/d,连用3d。

[0112] 治疗时间为一个疗程,每个疗程为30d,每天上、下午各用药1次。详见表1。

[0113] 表1患畜分组及主要治疗方法

[0114]

组别	患猫数量(只)	治疗方法
本发明组	18	所制得的药液按患猫 5ml/Kg 体重,每天上、下午分 2 次灌服。
中药组	18	本发明组药液除去西药部分,按患猫 5ml/kg 体重,每天上、下午分 2 次灌服。
西药组	18	氯化胆碱粉, 50mg/Kg 体重,分 2 次上、下午分服。熊去氧胆酸片, 10mg/Kg 体重,分 2 次上、下午分服。
对照组	18	不做任何处理。

[0115] 2、结果

[0116] 72例患猫通过不同的给药方案,经过30d治疗,三个治疗组患猫逐渐开始主动进食饮水,未再出现呕吐,皮肤黄疸现象明显减退,肝区压痛现象大都消除,精神状态明显好转。三组中以本发明组恢复最好。再次对所有患猫进行肝功能和血脂的检查,结果显示:本发明组绝大多数患猫已痊愈。

[0117] 2.1治疗前后主要临床症状、体征变化情况,详见表2。

[0118] 表2治疗前后主要临床症状及体征变化情况

组别	症状与体征	治疗前	治愈	好转	无效	总有效率(%)
[0119] 本发明组 (18例)	肝区压痛	15	13	1	1	94.44 ^A
	精神不振	18	17	1	0	100.00 ^A
	食欲减退	18	16	2	0	100.00 ^A
	腹胀	12	9	2	1	94.44 ^a
	腹泻	13	10	2	1	94.44 ^a
	黄疸	9	7	2	0	100.00 ^A
中药组 (18例)	肝区压痛	14	9	2	3	78.57
	精神不振	18	14	2	2	88.59
	食欲减退	18	13	2	3	83.33
	腹胀	10	7	1	2	80.00
	腹泻	9	5	2	2	77.78
	黄疸	8	6	1	1	87.50
西药组 (18例)	肝区压痛	15	9	2	4	73.33
	精神不振	17	13	2	2	88.24
	食欲减退	18	12	3	3	83.33
[0120] 对照组 (18例)	腹胀	10	6	2	2	80.00
	腹泻	8	6	1	1	87.50
	黄疸	9	5	2	2	77.78
	肝区压痛	14	1	2	11	21.43
	精神不振	18	0	2	16	11.11
	食欲减退	18	0	1	17	5.56
	腹胀	10	0	1	9	10.00
	腹泻	8	1	2	5	37.50
	黄疸	8	0	0	8	0

[0121] 注:本发明组与中药组、西药组相应的指标比较,a表示差异显著($P<0.05$),A表示差异极显著($P<0.01$)。

[0122] 从表2中可以看出,4组患猫经治疗后,本发明组的主要临床症状及体征变化要明显好于中药组、西药组及对照组,且差异极显著($P<0.01$);而中药组和西药组比较,差异不显著($P>0.05$);3个治疗组与对照组比较,均差异显著($P<0.05$)。

[0123] 2.2四组治疗前后肝功能变化情况,详见表3。

[0124] 表3两组治疗前后肝功能变化情况比较($\bar{X}\pm SD$)

[0125]

组别	数量	时间	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)
本发明组	18	治疗前	48.15 $\pm$ 31.16	66.63 $\pm$ 29.33	70.23 $\pm$ 26.45	21.39 $\pm$ 7.86
		治疗后	6.52 $\pm$ 3.37	35.26 $\pm$ 11.29 ^{AA}	31.23 $\pm$ 12.62 ^{AA}	7.98 $\pm$ 3.75
中药组	18	治疗前	48.55 $\pm$ 24.94	62.82 $\pm$ 27.93	65.63 $\pm$ 25.34	20.72 $\pm$ 5.74
		治疗后	8.59 $\pm$ 4.29	40.21 $\pm$ 16.29	40.39 $\pm$ 26.17	8.65 $\pm$ 3.29
西药组	18	治疗前	47.35 $\pm$ 15.34	60.45 $\pm$ 29.46	64.23 $\pm$ 23.52	21.13 $\pm$ 6.66
		治疗后	10.14 $\pm$ 4.16	39.22 $\pm$ 17.75	42.33 $\pm$ 25.56	9.11 $\pm$ 4.23
对照组	18	治疗前	47.45 $\pm$ 15.94	60.02 $\pm$ 23.16	64.74 $\pm$ 24.83	22.34 $\pm$ 5.52
		治疗后	44.68 $\pm$ 5.12	61.41 $\pm$ 18.79	62.57 $\pm$ 23.14	20.46 $\pm$ 5.33

[0126] 注:本发明组治疗后与本组治疗前比较,A表示差异极显著($P<0.01$);本发明组治疗后与中药组、西药组治疗后比较,a表示差异显著($P<0.05$)。

[0127] 疗程结束时,本发明组治疗后ALT、AST与本组治疗前比较,差异极显著($P<0.01$);本发明组治疗后ALT、AST与中药组、西药组治疗后比较,差异显著($P<0.05$)。

[0128] 其中本发明组18例患猫ALT恢复正常的有16例,下降30%以上的2例。中药组18例患猫13例恢复正常,下降30%以上的3例,下降30%以下的2例。西药组18例患猫12例恢复正常,下降30%以上的3例,下降30%以下3例。对照组18例患猫1例恢复正常,下降30%以上的4例,下降30%以下13例。

[0129] 2.3四组治疗前后血脂变化,详见表4。

[0130] 表4两组治疗前后血脂变化情况比较(mmol/L , $\bar{X}\pm SD$)

组别	数量	时间	总胆固醇(TC)	甘油三酯(TG)
本发明组	15	治疗前	9.95 $\pm$ 1.43	2.32 $\pm$ 0.79
		治疗后	3.57 $\pm$ 0.89 ^{AB}	0.73 $\pm$ 0.54 ^{Ab}
中药组	14	治疗前	9.98 $\pm$ 1.36	2.19 $\pm$ 0.82
		治疗后	4.75 $\pm$ 0.91	0.89 $\pm$ 0.69 ^a
西药组	15	治疗前	9.65 $\pm$ 2.13	2.23 $\pm$ 0.86
		治疗后	5.08 $\pm$ 1.12	0.91 $\pm$ 0.65
对照组	14	治疗前	9.76 $\pm$ 0.95	2.25 $\pm$ 0.86
		治疗后	8.98 $\pm$ 1.07	2.19 $\pm$ 1.04

[0132] 注:与本组治疗前比较,a表示差异显著($P<0.05$),A表示差异极显著($P<0.01$);与对照组治疗后比较,b表示差异显著($P<0.05$),B表示差异极显著($P<0.01$)。

[0133] 3个治疗组患猫经治疗后,TC、TG均有明显的降低,TC本发明组治疗后与治疗前比较及与其它3组治疗后比较,差异极显著($P<0.01$)。TG治疗组治疗后与治疗前自身比较差异极显著($P<0.01$),与中药组和西药组治疗后比较差异显著($P<0.05$),与对照组治疗后比较

差异极显著($P<0.01$)。

[0134] 其中本发明组18例患猫TC恢复正常的有15例,下降30%以上的2例,下降30%以下的1例。中药组18例患猫12例恢复正常,下降30%以上的3例,下降30%以下的3例。西药组18例患猫11例恢复正常,下降30%以上的3例,下降30%以下4例。对照组18例患猫1例恢复正常,下降30%以上的3例,下降30%以下14例。

[0135] 2.4四组疗效比较。

[0136] 72例患猫通过不同的给药方案,经过1个疗程的治疗后,综合上述治疗前后的各项指标判定,各组的治疗效果见表5。

[0137] 表5各种治疗方案治疗效果

[0138]

组别	治疗数量	治愈	好转	无效	治愈率(%)	总有效率(%)
本发明组	18	16	2	0	88.89 ^A	100.00
中药组	18	13	3	2	72.22 ^B	88.89
西药组	18	12	3	3	66.67 ^B	83.33
对照组	18	1	4	13	5.56	27.78

[0139] 注:本发明组与其他2组治疗比较,A表示差异极显著($P<0.01$);与对照组比较,B表示差异极显著($P<0.01$)。

[0140] 由表5可见,3组药物对猫脂肪肝综合征有不同的治疗效果,其中以本发明组治疗效果最好,治愈率达88.89%,总有效率100.00%,与其它两组相比差异极显著($P<0.01$);中药组次之,西药组再次,中药组与西药组差异不显著($P>0.05$),这两组与对照组差异极显著($P<0.01$),而对照组没有治疗作用。

[0141] 按照上述方法,分别将实施例2和实施例3所述药物组合物按照实施例4所述方法制成浓缩药液,与对应的中药组和西药组比较,观察临床疗效,结果与实施例1所述的药物组合物临床疗效结果相似。

[0142] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。