

[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 200410040013.8

[51] Int. Cl.

*A61K 36/9066 (2006.01)*  
*A61K 36/8967 (2006.01)*  
*A61K 36/8905 (2006.01)*  
*A61K 36/71 (2006.01)*  
*A61K 36/536 (2006.01)*  
*A61K 36/328 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 100371012C

[51] Int. Cl. (续)

*A61K 36/28 (2006.01)*  
*A61K 36/232 (2006.01)*  
*A61K 36/076 (2006.01)*  
*A61K 9/16 (2006.01)*  
*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 9/48 (2006.01)*  
*A61K 9/10 (2006.01)*  
*A61K 9/08 (2006.01)*  
*A61P 15/14 (2006.01)*

[22] 申请日 2004.6.17

[21] 申请号 200410040013.8

[73] 专利权人 成都地奥制药集团有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区高新大道创业路 26 号

[72] 发明人 李伯刚 刘瑜 刘忠荣 及元乔  
王若竹 石金发 何民

[56] 参考文献

CN1456302A 2003.11.19

CN12448465A 2000.3.29

中医药治疗乳腺增生病进展. 贾红声等.  
陕西中医学院学报, 第 25 卷第 3 期. 2002

中医治疗乳腺增生病近况. 徐涛, 徐杰.  
黑龙江中医药, 第 1 期. 2001

审查员 陈少君

[74] 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司

代理人 黄韧敏

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

一种药物组合物及其制备方法和用途

[57] 摘要

本发明提供一种药物组合物, 它是由下述重量配比的原料制成的制剂: 夏枯草 10~20 份、青皮 5~15 份、香附 5~15 份、郁金 5~15 份、浙贝母 5~15 份、白芍 5~15 份、当归 5~15 份、川芎 4~12 份、没药 3~9 份、茯苓 4~12 份、禹州漏芦 4~12 份。同时本发明还提供了该药物组合物的制备方法, 以及该药物组合物在制备治疗乳腺增生症的药物中的用途。该药物疗效显著、副作用少、临床实验有效率高, 使用方便, 为临床提供了一种新的用药选择。

1、一种治疗乳腺增生症的药物组合物，其特征在于：该药物组合物的药效原料为：

夏枯草 10~20 份、青皮 5~15 份、香附 5~15 份、郁金 5~15 份、浙贝母 5~15 份、白芍 5~15 份、当归 5~15 份、川芎 4~12 份、没药 3~9 份、茯苓 4~12 份、禹州漏芦 4~12 份。

2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：该药物组合物的药效原料为：

夏枯草 15 份、青皮 9 份、香附 10 份、郁金 10 份、浙贝母 9 份、白芍 9 份、当归 9 份、川芎 8 份、没药 5 份、茯苓 8 份、禹州漏芦 8 份。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于：以各重量配比的原料药的生药粉为活性成分，加入药学上可接受的辅料制成的药剂。

4、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，它是由：用水或醇对当归、川芎、香附、郁金、青皮、没药蒸馏提取，得到挥发油为活性成分 I，用醇或水对夏枯草回流提取，得到浸膏为活性成分 II，以及合并上述步骤中提取后的药渣并加入白芍、禹州漏芦、茯苓、浙贝母加水煎煮 1~3 次，合并煎煮液，浓缩后加入乙醇过滤、洗涤，得到药液为活性成分 III，所述活性成分 I、II、III 加入药学上可接受的辅料制成的药剂。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于：所述的药剂是口服液、汤剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂或丸剂。

6、权利要求 1 或 2 所述的药物组合物的制备方法，它包括如下步骤：

a、按权利要求 1 或 2 所述的重量配比称取各原料：夏枯草、青皮、香附、郁金、浙贝母、白芍、当归、川芎、没药、茯苓、禹州漏芦；

b、用水或醇对当归、川芎、香附、郁金、青皮、没药蒸馏提取，得到挥发油为活性成分 I；

c、用醇或水对夏枯草回流提取，得到浸膏为活性成分 II；

d、合并步骤 b、c 中的药渣并加入白芍、禹州漏芦、茯苓、浙贝母加水煎煮 1~3 次，合并煎煮液，浓缩后加入乙醇过滤、洗涤，得到药液为活性成分 III；

e、向活性成分 III 中加入药学上可接受的载体、活性成分 I、活性成分 II，

混合，制成各种剂型。

7、根据权利要求6所述的制备方法，其特征是：步骤b中用水对当归、川芎、香附、郁金、青皮、没药蒸馏提取，加水量为10~20倍体积，蒸馏提取3~7小时；步骤c中用乙醇对夏枯草回流提取，所用乙醇浓度为50~95%，回流提取1~3次，每次1~3小时；步骤d中加水量为5~10倍体积，煎煮1~3次，每次0.5~1.5小时。

8、权利要求1所述的药物组合物在制备治疗乳腺增生症的药物中的用途。

## 一种药物组合物及其制备方法和用途

### 技术领域

本发明涉及一种药物组合物及其制备方法及用途，具体的说，是涉及一种以中药为原料制备的药物组合物及其制备方法和用途，属药物领域。

### 背景技术

乳腺增生症（hyperplasia of mammary glands）是一种最常见的乳房部非炎症性疾病，以乳房肿块、经前肿痛加重、经后减轻为其特点，临床上乳腺增生症分为三种类型：乳痛症、乳腺腺病及乳腺囊性增生病。乳腺增生症为成年妇女的常见病，多发病，约占中青年妇女的 15%，占乳腺疾病的首位。据华西医科大学乳腺病治疗组 10 年普查资料表示，该病的发病率接近受检妇女的 30%，占专科门诊的 80%。现代医学研究表明本病可增加患乳腺癌的危险性，其恶变的危险性较正常妇女增加 2~4 倍。由于大量妇女因乳房肿块疼痛而焦虑不安，严重影响身心健康和工作，因此，对乳腺增生症给予早期治疗，不仅对治疗该病本身，而且在防治乳腺癌方面具有重要的意义。

乳腺增生症是由乳腺生理增生与复旧不全引起乳腺正常结构紊乱造成的，其病因和发病机理尚不十分明了，目前多认为与内分泌（卵巢功能）失调和精神因素有关，黄体酮分泌减少，雌激素相对增多，是本病发生的重要原因。目前临床上乳腺增生症的治疗以药物为主，包括西药和中药两个方面。其中西药主要有激素类（最常用的为三苯氧胺）和碘制剂（5%或 10%的碘化钾溶液），但是单纯应用激素类药物治疗效果不甚理想（据临床报道有效率为 70%左右），而且长期使用会带来很多副作用（主要表现为引起月经周期紊乱及月经量少、闭经，偶见胃肠道反应，如恶心呕吐等），停药后容易复发（复发率达 40%左右），故临床上常以中药或中西药结合治疗为主。

乳腺增生症中医称之为“乳癖”，认为其发病与情志、劳累、饮食、

体质等多方面因素有关，病机关键在于气滞血瘀、痰湿凝结，同时与肝脾肾三脏及冲任二脉关系密切。中医通过辨证施治治疗本病由来已久，积累了丰富的临床经验，并且开发了一系列用于治疗乳腺增生症的中成药物，如乳癖消片（由鹿角、蒲公英、鸡血藤、三七、海藻、玄参、红花等组成）、乳安片（由黄芪、牡蛎、丹参、海藻、天冬、没药、三棱、莪术、柴胡、青皮、鸡内金、乳香等组成）、乳康片（由牡蛎、乳香、瓜蒌、海藻、黄芪、没药、天冬、夏枯草、三棱、玄参、白术、浙贝母、莪术、丹参、鸡内金等组成）、乳增宁薄衣片（由艾叶、淫羊藿、天冬、柴胡等组成）、乳核散结片（由当归、黄芪、光慈菇、漏芦、柴胡、郁金、昆布、海藻、淫羊藿、鹿衔草等组成）、乳块消片（由橘叶、丹参、皂角刺、川楝子、王不留行、地龙等组成）、乳癖散结胶囊（由夏枯草、川芎、僵蚕、鳖甲、柴胡、赤芍、玫瑰花、莪术、当归、延胡索、牡蛎等组成）、乳核内消液（由浙贝、当归、赤芍、漏芦、茜草、香附、柴胡、橘核、夏枯草、丝瓜络、郁金、甘草等组成）、夏枯草口服液（夏枯草）等。临床资料表明：中药治疗本病效果显著，副作用少，与西药合用（常与三苯氧胺合用）可以减少西药带来的毒副作用、降低复发率、增加疗效。但以上治疗乳腺增生症的相关中成药处方中，未见与本发明组成相同或相近似的处方报道。

虽然目前已有多种治疗乳腺增生症的中成药品种供临床选择使用，但由于乳腺增生症治疗药物的市场需求很大，而西药治疗本病疗效不理想，且副作用较多，现有的中成药品种虽多，但多数疗效不甚理想，这为研究开发新的疗效确切的治疗乳腺增生症中成药制剂提供了巨大的市场。

### 发明内容

本发明所要解决的技术方案是提供一种新的药物组合物，本发明的另一技术方案是提供该药物组合物的制备方法及其用途。

本发明提供一种药物组合物，它是由下述重量配比的原料制备而成的药剂：夏枯草 10~20 份、青皮 5~15 份、香附 5~15 份、郁金 5~15 份、浙贝母 5~15 份、白芍 5~15 份、当归 5~15 份、川芎 4~12 份、没药 3~9 份、茯苓 4~12 份、禹州漏芦 4~12 份。

进一步地，它是由下述重量配比的原料制备而成的药剂：夏枯草 15 份、青皮 9 份、香附 10 份、郁金 10 份、浙贝母 9 份、白芍 9 份、当归 9 份、

川芎 8 份、没药 5 份、茯苓 8 份、禹州漏芦 8 份。

本发明药物组合物是以各重量配比的原料药的原生药粉为活性成分，加入药学上可接受的辅料或辅助性成分制成的药剂。

本发明药物组合物，它是由：用水或醇对当归、川芎、香附、郁金、青皮、没药蒸馏提取，得到挥发油为活性成分 I，用醇或水对夏枯草回流提取，得到浸膏为活性成分 II，以及合并上述步骤中提取后的药渣并加入白芍、禹州漏芦、茯苓、浙贝母加水煎煮 1~3 次，合并煎煮液，浓缩后加入乙醇过滤、洗涤，得到药液为活性成分 III，所述活性成分 I、II、III 加入药学上可接受的辅料或辅助性成分制成的药剂。

其中，所述的药剂是口服液、汤剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂。

本发明还提供了该药物组合物的制备方法，包括下列步骤：

a、按下述重量配比称取原料：

夏枯草 10~20 份、青皮 5~15 份、香附 5~15 份、郁金 5~15 份、浙贝母 5~15 份、白芍 5~15 份、当归 5~15 份、川芎 4~12 份、没药 3~9 份、茯苓 4~12 份、禹州漏芦 4~12 份；

b、用水或醇对当归、川芎、香附、郁金、青皮、没药蒸馏提取，得到挥发油为活性成分 I；

c、用醇或水对夏枯草回流提取，得到浸膏为活性成分 II；

d、合并步骤 b、c 中的药渣并加入白芍、禹州漏芦、茯苓、浙贝母加水煎煮 1~3 次，合并煎煮液，浓缩后加入乙醇过滤、洗涤，得到药液为活性成分 III；

e、向活性成分 III 中加入药学上可接受的载体、活性成分 I、活性成分 II，混合，制成各种剂型，如口服液、合剂、片剂、胶囊剂。

其中步骤 (b) 中加水量为 10~20 倍体积，蒸馏提取 3~7 小时。步骤 (c) 中所用乙醇浓度为 50~95%，回流提取 1~3 次，每次 1~3 小时。步骤 (d) 中加水量为 5~10 倍体积，煎煮 1~3 次，每次 0.5~1.5 小时。

本发明还提供各重量配比的原料在制备治疗乳腺增生症的药物中的用途。

本发明基于长期临床治疗乳腺增生症的用药经验，并经过系统的实验研究和临床研究，提供一种治疗乳腺增生症的药物，具有散结化瘀、行气

通络功能，用于治疗肝郁痰瘀凝滞所致的乳腺增生症。

本发明中药组合物针对肝郁痰凝、冲任失调的乳癖病机，方中夏枯草散结消肿，为君药；青皮疏肝破气，散结消痞，为治乳核之要药；香附疏肝解郁，善治肝郁气滞，乳房胀痛；郁金行气解郁，化痰散结，又能活血化瘀；浙贝母化痰散结。以上青皮、香附、郁金、浙贝母针对肝郁痰凝的病机，功能疏肝解郁，增强君药化痰散结的功效，共为臣药。当归、白芍养肝血，又可防青皮、香附温燥伤津；当归、川芎、没药能活血化瘀、消肿止痛；漏芦通经络，消痈肿；茯苓健脾渗湿，杜生痰之源。以上当归、白芍、川芎、没药、漏芦、茯苓共为佐药。从药味组成上看，本发明中药组合物较之清肝解郁汤及现代的一些经验方的处方用药更为精炼、准确。用药配伍上，在化痰散结，疏肝解郁的同时，佐以养血活血，健脾渗湿之品，使其疏肝而不伐肝，化痰散结而不伤正，为配伍严谨之消癖良方。

本发明药物具有散结化瘀、行气通络的功效，疗效好、副作用少，临床试验有效率高，使用方便。而且由于本药物原料均采用天然植物，无毒副作用，可与药学上可接受的载体制成任何一种药剂学上所说的剂型，为临床提供了一种新的用药选择。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想的前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换和变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

### 具体实施方式

以下通过药效学实验和临床实验进一步阐明本发明所述药物的有益效果。

实施例1 本发明药物口服液的制备及熊果酸的含量测定

(1) 本发明药物口服液的制备

a、将香附 250g、郁金 250g、当归 225g、川芎 200g、青皮 225g、没药 125g 混合，加水 14 倍，浸泡过夜，蒸馏提取 6 小时，得挥发油；

b、再取夏枯草 375g，加入 80%乙醇，回流提取 2 次，每次 1 小时，

滤过，合并醇提取液，回收乙醇，浸膏加入95%的乙醇，回流半小时，滤过，沉淀用适量95%乙醇洗涤，回收乙醇得精制浸膏。

c、上述药渣与其余药材合并，加水7倍，煎煮3次，每次1小时，合并提取液，减压浓缩至相对密度1.20(40℃)，调pH至5.5~6.5，加乙醇放置过夜，滤过，回收乙醇，浓缩成浸膏，加入挥发油、蒸馏水，放置过夜，过滤。将精制醇浸膏分散，与上述药液混匀，调pH至5.5~6.5，加入蒸馏水调整总量至1000ml，分装，灭菌即得。规格：20ml/支。

## (2) 本发明药物口服液中熊果酸的含量测定

照高效液相色谱法(中国药典2000年版一部附录VI D)测定。

色谱条件与系统适应性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，柱温50℃，乙腈-水(72:28)(磷酸调节pH3.0)为流动相，检测波长为210nm，理论塔板数按照熊果酸峰计算，应不低于7000。

精密称取熊果酸对照品10mg，置25ml量瓶中，加无水乙醇溶液溶解并稀释至刻度，摇匀，即得(每1ml中含熊果酸0.4mg)，作为熊果酸对照品溶液。

精密量取本品25ml，置100ml圆底烧瓶中，加醋酸乙酯20ml，水浴上回流30分钟，分取醋酸乙酯层，再同法提取两次，合并提取液，蒸干，残渣加无水乙醇使溶解，转移至25ml量瓶中，并用无水乙醇稀释至刻度，摇匀，滤过，取滤液作供试品溶液。

分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各10μl，注入液相色谱仪测定，以外标按峰面积值法计算，即得。

本品含夏枯草以熊果酸(C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>)计，每支(20ml)不得少于4.0mg。

## 实施例2 本发明药物颗粒剂制备工艺

### a、称取原料药：

夏枯草300g、青皮180g、香附200g、郁金200g、浙贝母180g、白芍180g、当归180g、川芎160g、没药100g、茯苓160g、禹州漏芦160g，制成1000g颗粒。

b、制备：取方中十一味中药加水煎煮三次，第一次用水10倍量，煎煮1小时；第二次用水5倍量，煎煮0.5小时；第三次用水5倍量，煎煮0.5小时；合并煎液，滤过，减压浓缩至相对密度1.20(40℃)，浓缩液喷

雾干燥得浸膏粉，浸膏粉与糊精按比例 1:1 混合制粒，干燥，整粒，得 1000g 颗粒，分装，即得。

### 实施例 3 本发明药物片剂制备工艺

#### a、称取原材料：

夏枯草 300g、青皮 180g、香附 200g、郁金 200g、浙贝母 180g、白芍 180g、当归 180g、川芎 160g、没药 100g、茯苓 160g、禹州漏芦 160g；制成 1000g 片。

b、制备：取方中十一味中药加水煎煮三次，第一次用水 10 倍量，煎煮 1 小时；第二次用水 5 倍量，煎煮 0.5 小时；第三次用水 5 倍量，煎煮 0.5 小时；合并煎液，滤过，减压浓缩至相对密度 1.20 (40℃)，浓缩液喷雾干燥得浸膏粉，浸膏粉压片，得 1000 片，分装，即得。

### 实施例 4 本发明药物胶囊制备工艺

#### a、称取原材料：

夏枯草 300g、青皮 180g、香附 200g、郁金 200g、浙贝母 180g、白芍 180g、当归 180g、川芎 160g、没药 100g、茯苓 160g、禹州漏芦 160g，制成 1000g 粒。

b、制备：取方中十一味中药加水煎煮三次，第一次用水 10 倍量，煎煮 1 小时；第二次用水 5 倍量，煎煮 0.5 小时；第三次用水 5 倍量，煎煮 0.5 小时；合并煎液，滤过，减压浓缩至相对密度 1.20 (40℃)，浓缩液喷雾干燥得浸膏粉，浸膏粉装囊，得 1000 粒，分装，即得。

按所述各重量配比选择不同用量的原料，可制备不同规格的不同剂型。

以下通过药效学实验与临床试验证明本发明药物的有益效果。

#### 实施例 1 抗乳腺增生作用

采用肌肉注射苯甲酸雌二醇 (E2) 法复制大鼠乳腺增生病理模型，实验分为对照组 (空白对照组)、模型组、药物组 (20、10、5g/kg 组) 和阳性组 (消核片，四川光大制药有限公司生产)，造模的同时灌胃给药，观察本发明药物的作用 (结果见表 1、2、3、4)。结果表明：本发明药物 (药物组) 明显改善乳腺组织增生性病理形态学变化，主要表现为：(1) 明显减少乳腺小叶和腺泡数 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ )，(2) 显著减小乳腺体积、腺泡腔直

径及乳房直径 ( $P<0.05\sim 0.01$ ); 此外, 明显增加胸腺和脾脏指数 ( $P<0.05$ ), 显著降低 E2 水平 ( $P<0.01$ ), 明显升高孕酮 (P) 水平和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性 ( $P<0.05\sim 0.01$ )。表明本发明药物对乳腺增生具有明显的治疗作用。

表 1 本发明药物对乳腺体积、小叶、腺泡及腺导管的影响 ( $\bar{X}\pm SD$ ,  $n=10$ )

组别	剂量 g/kg	乳腺体积 ( $\text{cm}^3$ )	乳腺小叶 数	乳腺腺泡数	腺泡腔直径 (mm)	腺导管直径 (mm)
对照组		—	—	—	—	—
模型组		$0.14\pm 0.07$	$6.9\pm 2.0$	$83.9\pm 28.8$	$52.6\pm 14.5$	$60.7\pm 25.3$
药物组	20	$0.07\pm 0.06^*$	$5.1\pm 1.4^*$	$47.7\pm 23.1^*$	$36.9\pm 7.5^{**}$	$52.0\pm 10.0$
药物组	10	$0.13\pm 0.07$	$6.1\pm 1.1$	$82.3\pm 29.6$	$37.1\pm 6.8^{**}$	$50.0\pm 17.3$
药物组	5	$0.11\pm 0.06$	$6.0\pm 1.7$	$85.9\pm 27.3$	$39.9\pm 5.8^*$	$59.3\pm 24.0$
阳性组	1	$0.08\pm 0.03^*$	$5.6\pm 1.0$	$41.6\pm 17.6^{***}$	$37.5\pm 8.8^*$	$54.1\pm 18.7$

注: 与模型组比较 \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$

表 2 本发明药物对乳房直径及脏器系数的影响 ( $\bar{X}\pm SD$ ,  $n=10$ )

组别	剂量 g/kg	乳房直径 (mm)			脏器系数 (g/100g 体重)		
		药前	药后	差值	胸腺	脾脏	子宫
对照组		$0.93\pm 0.07$	$0.95\pm 0.07$	$0.02\pm 0.03^{**}$	$0.153\pm 0.048^{**}$	$0.325\pm 0.083^{**}$	$0.207\pm 0.055^{***}$
模型组		$0.94\pm 0.07$	$1.76\pm 0.09$	$0.83\pm 0.12$	$0.100\pm 0.019$	$0.231\pm 0.033$	$0.578\pm 0.103$
药物组	20	$0.94\pm 0.06$	$1.51\pm 0.13$	$0.57\pm 0.15^{***}$	$0.130\pm 0.027^*$	$0.352\pm 0.150^*$	$0.550\pm 0.187$
药物组	10	$0.93\pm 0.07$	$1.59\pm 0.14$	$0.66\pm 0.12^{**}$	$0.120\pm 0.032$	$0.337\pm 0.144^*$	$0.543\pm 0.195$
药物组	5	$0.91\pm 0.08$	$1.69\pm 0.14$	$0.78\pm 0.12$	$0.123\pm 0.030$	$0.334\pm 0.119^*$	$0.606\pm 0.119$
阳性组	1	$0.96\pm 0.09$	$1.59\pm 0.16$	$0.64\pm 0.15^{**}$	$0.122\pm 0.042$	$0.281\pm 0.048^*$	$0.553\pm 0.125$

注：与模型组比较 \*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001

表3 本发明药物对性激素水平的影响 ( $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

组别	剂量 g/kg	E2 (pg/ml)	P (pg/ml)	睾酮 (pg/ml)	催乳素(pg/ml)
对照组		5.0±2.6***	1308.8±757.5	400.1±63.0	5879.0±524.8
模型组		2604.6±432.5	1259.9±692.4	435.6±59.3	6142.1±489.8
药物组	20	1978.1±456.0**	2449.7±1292.2*	486.9±64.5	5785.7±258.3
药物组	10	2451.1±511.7	1936.2±1378.1	472.5±106.1	6585.7±910.3
药物组	5	2450.6±504.1	2107.9±1267.7	442.3±63.4	6365.2±703.8
阳性组	1	2056.7±667.0*	2384.7±1113.8*	505.4±167.3	5777.3±322.0

注：与模型组比较 \*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001

表4 本发明药物对 SOD 活性和 MDA(丙二醛)含量的影响 ( $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

组别	剂量 g/kg	SOD (u/ml)	MDA (u/ml)
对照组		1023.5±96.6***	5.09±0.63***
模型组		822.1±57.6	7.02±1.15
药物组	20	936.8±72.8**	6.37±0.81
药物组	10	913.4±52.0**	7.07±1.42
药物组	5	816.2±58.8	7.23±1.31
阳性组	1	893.8±58.3*	6.51±1.11

注：与模型组比较 \*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001

通过上述的抗乳腺增生的药效学试验说明，本发明药物具有治疗乳腺增生的作用，且在某些指标上，具有明显的量效关系，充分说明本发明药物的药效。

## 实施例2 本发明药物的毒理学实验

**急性毒性试验：**小鼠灌胃给药本发明药物口服液，计算半数致死量，以最大浓度最大体积给药，求得最大耐受量为 520g/kg，相当于临床计量的 312 倍，证明其安全性较好。

**长期毒性试验：**将本发明药物口服液以相当于临床人用计量 30、12.5、5 倍的计量连续 24 周灌服雌性草犬，结果发现造成高、中剂量组给药初期呕吐反胃现象，对高剂量组动物肝功能有部分影响，引起碱性磷酸酶(ALP)升高、和个别犬天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高，并且发现高剂量组有一犬肝脏出现中度水样变性。经停药 4 周高剂量组动物肝基本恢复至给药前水平，病检结果肝脏一切正常，表明本发明口服液引起肝功能损害是可逆的。中、低剂量组动物无任何一组出现，表明 12.5 倍以下剂量为安全剂量。另所有给药组试验犬乳腺导管、腺泡未见增生、分泌，属静止期，表明长期服用本品对乳腺不会有任何影响。

上述实验结果说明本发明药物安全。

### 实施例 3 本发明药物的临床实验

1、本次实验共纳入病例 432 例，根据双盲法分段随机法进行分组，其中试验组（本发明药物口服液组）324 例，对照组（乳癖消片，辽宁省桓仁药业有限责任公司生产）108 例。治疗前两组病例在年龄、病程、乳房肿块大小、疼痛程度及中医证候等方面均具有可比性。

#### 2、疗效分析

疗效判定标准：

##### (1)乳腺增生病疗效

临床痊愈：肿块消失，乳痛消失；显效：临床症状减轻或消失，肿块长径缩小 1/2 以上；有效：临床症状减少或消失，肿块长径缩小 1/3 以上；无效：症状无改变，肿块未见明显缩小或缩小不足 1/3 者。

##### (2)中医证候

痊愈：治疗后证候有效率 $\geq 90\%$ ；显效：治疗后证候有效率 $\geq 70\%$ ， $< 90\%$ ；有效：治疗后证候有效率 $\geq 30\%$ ， $< 70\%$ ；无效：治疗后证候有效率 $< 30\%$ 。

##### (3)单项症状疗效判定标准

按照症状分级积分治疗前后变化情况进行评价：不降低、降低一级、降低二级和降低三级。有效：证候积分治疗后降低一级以上；无效：证候

积分治疗后不降低。

从本发明的临床试验资料看，治疗2个月后，试验组（本发明口服液每次20ml，每日2次）和对照组（乳癖消片每次5片，每日3次）

主要有效性指标：

试验组乳腺增生病总有效率为91.54%，愈显率为48.94%；对照组总有效率为81.98%，愈显率为20.72%。经统计学检验，总有效率和愈显率差异均有统计学意义。乳房肿块大小变化：试验组有效率为66.77%，对照组为55.86%，差异有统计学意义。乳房疼痛改善：试验组有效率89.73%，对照组79.28%，差异有统计学意义。中医证候疗效：试验组证候总有效率为90.94%，愈显率为47.13%；对照组总有效率为84.68%，愈显率为23.42%。经秩和检验，两组中医证候疗效及其愈显率比较，治疗组高于对照组（ $P < 0.05$ ），而总有效率两组相当（ $P > 0.05$ ）。

通过与乳癖消片作临床不良反应与副作用的比较，临床试验结果表明：试验组不良事件发生率为1.21%，具体表现为月经量多、服用药物后恶心。试验组实验室安全性检查没有发现有临床意义而可能有关的变化，说明本发明药物口服液用于治疗乳腺增生症是安全的。

上述药效学试验、临床试验及毒理试验，充分说明本发明药物治疗乳腺增生药效显著，且临床使用安全，为临床提供了一种新的选择。