

[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 200610082107.0

[51] Int. Cl.

A61K 36/074 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年6月3日

[11] 授权公告号 CN 100493522C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 1/16 (2006.01)

[22] 申请日 2006.5.30

[21] 申请号 200610082107.0

[73] 专利权人 山东轩竹医药科技有限公司

地址 250101 山东省济南市高新开发区东
辰大街 2518 号

[72] 发明人 黄振华

[56] 参考文献

CN1105588A 1995.7.26

审查员 赵明强

权利要求书 1 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

一种苦参素和多糖的药物组合物

[57] 摘要

本发明属于医药技术领域，公开了一种主要由苦参素、灵芝或灵芝多糖和香菇多糖制成的药物组合物，用于肝癌、肺癌、食道癌、胃癌、鼻咽癌、直肠癌、乳腺癌等及白细胞低下的治疗，也可用于肝炎、肝硬化、乙型肝炎病毒携带者，或可作为癌症手术前用药或用于联合放、化疗中。具有协同增效作用，且稳定性好，比单用同剂量的苦参素、灵芝或灵芝多糖、香菇多糖的效果大大提高，产生了意想不到的效果。该药物组合物可与药学上可接受的辅料混合制成任何一种临床上或药学上可接受的剂型，具有广泛的应用前景。

1. 一种治疗癌症的药物组合物,其特征在於,该药物组合物由下列重量份的原料药制成:苦参素 80~2000 份、灵芝 600~15000 份、香菇多糖 1~50 份。
2. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在於,该药物组合物的重量份数为:苦参素 200~800 份、灵芝 1500~6000 份、香菇多糖 4~16 份。
3. 如权利要求 2 所述的药物组合物,其特征在於,该药物组合物的重量份数为:苦参素 400 份、灵芝 3000 份、香菇多糖 8 份。
4. 如权利要求 1~3 任一项所述的药物组合物的制备方法,其特征在於,所述的灵芝用适宜的溶剂和方法制备得到灵芝多糖,灵芝多糖再与苦参素和香菇多糖以及药学上可接受的辅料混合制成任一制剂;所得灵芝多糖中多糖的含量不低于 50%。
5. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在於,该药物组合物由下列原料药制成:苦参素、灵芝多糖和香菇多糖,其重量份数为:苦参素 80~2000 份、灵芝多糖 3~300 份、香菇多糖 1~50 份。
6. 如权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在於,该药物组合物原料药的重量份数为:苦参素 200~800 份、灵芝多糖 5~120 份、香菇多糖 4~16 份。
7. 如权利要求 6 所述的药物组合物,其特征在於,该药物组合物原料药的重量份数为:苦参素 400 份、灵芝多糖 15~60 份、香菇多糖 8 份。
8. 如权利要求 5~7 任一项所述的药物组合物,其特征在於,所述的灵芝多糖中多糖的含量不低于 50%。
9. 如权利要求 1~3、5~7 任一项所述的药物组合物,其特征在於,该药物组合物与药学上可接受的辅料混合制成任何一种临床上或药学上可接受的剂型。
10. 如权利要求 9 所述的药物组合物,其特征在於,该药物组合物制成口服制剂或注射剂。

一种苦参素和多糖的药物组合物

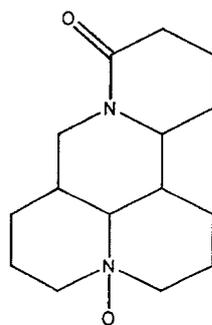
1、技术领域

本发明涉及一种主要由苦参素、灵芝或灵芝多糖和香菇多糖制成的药物组合物及其制备方法和用途，属于医药技术领域。

2、背景技术

癌症是一类严重威胁人类生命和健康的疾病。据统计数据显示，我国每年新发现的癌症病人约100万左右，而全球每年夺去大约600万人生命，并把1000万人置于死亡边缘，随着人类生存环境的日益恶化，癌症的发生率呈逐年上升趋势。世界卫生组织预测21世纪癌症将成为人类的“第一杀手”。目前现代医学对癌症的治疗主要是手术治疗配合放、化疗，手术虽能去除原发病灶，但不能从根本上杜绝癌细胞的再生与繁殖；放、化疗虽能杀灭癌细胞，但同时也使大量的正常组织细胞受到损害，诱发胃肠反应、骨髓抑制和肝肾、心脏功能损害，使病人的身体更加虚弱，难以进一步治疗。而中医治疗癌症有悠久的历史，形成了自己独特的理论体系和治疗法则。近年来广大医药工作者的工作已证实中医药治疗癌症具有突出的作用，特别是对癌症手术后的康复以及对放化疗的增效减毒方面发挥了重要的作用。

苦参素为氧化苦参碱与极少量氧化槐果碱的混合碱，是从豆科槐属植物苦参(*sophora flarescen Ait.*)的干燥根中提取分离而得到的白色粉末，已收录入国家药品监督管理局国家药品标准化学药品地方标准上升国家标准第16册363页(国家药典委员会编)，其中规定含氧化苦参碱($C_{15}H_{24}N_2O_2$)不得少于98.0%。苦参素能降低乙型肝炎病毒转基因小鼠肝脏内HBsAg和HBcAg的含量，有抗乙型肝炎病毒的作用；有减轻肝脏炎性活动度、抑制肝内胶原合成及抗肝纤维化的作用；抑制分泌TNF α ，阻断TNF α 的肝毒性，阻断肝细胞凋亡及坏死等；具有抗炎、抗病毒、抗肝纤维化和保肝降酶、抗癌、升高白细胞、抗心率失常等多种药理作用，为肿瘤及肝病辅助用药，且毒副作用小，并能提高免疫力，是理想的抗癌保肝药物。苦参素的结构式如下：



苦参素

灵芝为多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum* (Ley-ss.ex Fr.) Karst.或紫芝 *Ganoderma sinense Zhao, Xu et Zhang* 的干燥子实体。性甘，平，归心、肺、肝、肾经。具有补气安神，止咳平喘之功效，主要用于

眩晕不眠，心悸气短，虚劳咳嗽。灵芝是家喻户晓的中药，俗称“仙草”，始载于《神农本草经》，被认为能“益心气”“安精魂”“补肝益气”“坚筋骨”，列为上品。《本草纲目》认为灵芝有“滋补强壮”“延年益寿”“利关节”“治耳聋”等功效。灵芝的化学成分复杂，目前已知含有多糖（肽）类、三萜类、核苷类、生物碱、氨基酸及微量元素等。多糖类化合物是灵芝所含主要化学成分之一，且灵芝多糖种类很多，有水溶性多糖、酸性多糖和碱性多糖。现已证明灵芝多糖类具有抗肿瘤作用、保肝解毒作用、免疫调节作用、降血糖作用、降血脂作用、抗氧化作用和抗衰老作用。临床试验也证实，灵芝多糖可作为急慢性肝炎、肿瘤化学治疗和放射治疗的有效辅助用药，减轻因手术及放、化疗带来的毒副作用，是生物治疗非常理想的药材。

香菇多糖（*lentinan*，简称 LNT）目前在我国有多家企业生产，并有香菇多糖注射液和注射用香菇多糖上市。目前香菇多糖已为化学原料药，上市厂家有：南京康海药业有限公司（国药准字 H10970108）、金陵药业股份有限公司（国药准字 H20030130）、福州梅峰制药厂（国药准字 H200300130）和南京易亨制药有限公司（国药准字 H20055744）等。香菇多糖具有调节免疫功能和刺激干扰素形成以及抗肿瘤、抗病毒等功能，具有益气健脾，补虚扶正之功效，主要用于慢性乙型迁延性肝炎及消化道肿瘤的放、化疗辅助药。

目前，利用苦参素、灵芝或灵芝多糖和香菇多糖相互作用，配伍组方，制备用于治疗癌症或肝炎方面的药物，尚未见报道。

3、发明内容

为了满足临床需要，本发明提供了一种新的药物组合物及其制备方法，该药物组合物主要由有效剂量的苦参素、灵芝或灵芝多糖和香菇多糖制成，用于治疗癌症和肝炎方面的疾病，产生了意想不到的效果。

本发明药物组合物由下列重量份的原料药制成：苦参素 80~2000 份、灵芝 600~15000 份、香菇多糖 1~50 份，优选为：苦参素 200~800 份、灵芝 1500~6000 份、香菇多糖 4~16 份，进一步优选为：苦参素 400 份、灵芝 3000 份、香菇多糖 8 份。

上述药物组合物中的灵芝可以用适宜的溶剂和方法制备得到灵芝多糖，提取溶剂优选水或乙醇，提取方法可以为浸渍法、渗漉法、煎煮法、回流提取法或连续提取法，提取得到的灵芝多糖再与苦参素和香菇多糖以及药学上可接受的辅料混合制成任一制剂。苦参素、香菇多糖均为国内已有上市化学原料药，可直接从市场购买。

本发明提供了一种优选的灵芝提取工艺，具体如下：

取灵芝药材，粉碎成粗粒，加水 4 倍量润湿过夜，次日煎煮三次，第一次加 12 倍量水煎煮 3 小时，第二次加 10 倍量水煎煮 2 小时，第三次加 10 倍量水煎煮 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.10~1.15，滤过，滤液用 *Sevage* 法除蛋白，滤过，滤液加乙醇至含醇量为 60%，搅匀，冷藏静置 24 小时，滤过，收集滤饼，加适量的水搅拌溶解，滤过，滤液加乙醇至含醇量为 85%，搅匀，冷藏静置 24

小时，滤过，收集滤饼，加入适量丙酮、乙醇洗涤反复洗涤多次，抽滤，沉淀加适量水使溶解，超滤，收集分子量大于 50000 道尔顿的部分，浓缩，真空干燥，即得。

通过本工艺制备的灵芝提取物得率为 0.5~2%，灵芝多糖的含量不低于 80%。

除采用上述方法外，还可通过以下方法获得，但不仅限于下述方法：

方法一：取灵芝药材，粉碎成粗粒，加水 3 倍量润湿过夜，次日加水煎煮三次，第一次加 12 倍量水提取 3 小时，第二、三次加 10 倍量水提取 2 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.03~1.08，滤过，滤液用 Sevage 法除蛋白，滤过，滤液加乙醇使含醇量为 70%，搅匀，冷藏放置 24 小时，滤过，收集滤饼，加适量的水搅拌溶解，滤过，滤液加乙醇使含醇量为 85%，搅匀，冷藏放置 24 小时，滤过，收集滤饼，加入适量丙酮、乙醇洗涤反复洗涤多次，抽滤，沉淀加适量水使溶解，冷藏放置 24 小时，滤过收集滤液，浓缩，真空干燥，即得。

通过本工艺制备的灵芝提取物的得率为 2~4%，灵芝多糖的含量不低于 60%。

方法二：取灵芝药材，粉碎成粗粒，加水 3 倍量润湿过夜，次日煎煮二次，第一次 3 小时加水 12 倍量，第二次 2 小时加水 10 倍量，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.02~1.06，滤过，滤液用 Sevage 法除蛋白，滤过，滤液加乙醇使含醇量为 65%，搅匀，冷藏放置 24 小时，滤过，收集滤饼，加适量水使溶解，滤过，滤液加乙醇使含醇量为 80%，搅匀，冷藏放置 24 小时，滤过，收集滤饼，加适量水使溶解，冷藏放置 48 小时，滤过，滤液浓缩，真空干燥，即得。

通过本工艺制备的灵芝提取物的得率为 3~5%，灵芝多糖的含量不低于 50%。

本发明药物组合物还可用苦参素、灵芝多糖和香菇多糖直接投料制备，根据提取物相对于药材的得率计算，本发明药物组合物原料药的重量份数为：苦参素 80~2000 份、灵芝多糖 3~300 份、香菇多糖 1~50 份，优选为：苦参素 200~800 份、灵芝多糖 5~120 份、香菇多糖 4~16 份，进一步优选为：苦参素 400 份、灵芝多糖 15~60 份、香菇多糖 8 份。

上述药物组合物中的灵芝多糖中多糖的含量不低于 50%，最好不低于 80%。

以上组成是按重量份作为配比的，在生产时可按照相应比例增大或减小，如大规模生产可以以千克为单位，或以吨为单位，小规模生产也可以以克为单位，重量可以增大或者减小，但各组成之间重量配比不变。若以克为单位，可以制成 100~10000 次用量的制剂，如作为注射剂，可制成 100~10000 支，每次用量 1~10 支，如作为片剂，可制成 100~10000 片，每次服用 1~10 片。

以上重量配比的 比例是经过科学筛选得到的，对于特殊病人，可以相应调整组成的比例，增加或者减少不超过 100%。

本发明药物组合物可用于肝癌、肺癌、食道癌、胃癌、鼻咽癌、直肠癌、乳腺癌等及白细胞低下的治疗，也可用于肝炎、肝硬化、乙型肝炎病毒携带者，或可作为癌症手术前用药或用于联合放、化疗中。

本发明药物组合物可以加一种或多种药学上可接受的载体，以口服或肠胃外给药的方式施用于需要这

种治疗的患者。用于口服时，可将其制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊、软胶囊、分散片、口服液、颗粒、咀嚼片、口崩片、滴丸、缓释片、缓释胶囊、控释片、控释胶囊，制成液体制剂如水或油悬浮剂或其它液体制剂如糖浆等；用于肠胃外给药时，可将其制成注射用的溶液、水或油悬浮剂等，如水针、冻干粉针、无菌粉针、输液等。本组合物的优选剂型是口服制剂或注射剂，如片、胶囊、颗粒、粉针、水针、输液等。

本发明药物组合物可采用现有制药领域中的常规方法生产，需要的时候可以添加各种药学上可接受的载体。所述的载体包括药学领域常规的赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂等。

本发明药物组合物在制成口服制剂时，可选择的填充剂有：淀粉、糖粉、磷酸钙、硫酸钙二水物、糊精、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇等；可选择的粘合剂有：羧甲基纤维素钠、PVP-K30、羟丙基纤维素、淀粉浆、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、胶化淀粉等；可选择的崩解剂有：干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等；可选择的润滑剂有：硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等。

本发明药物组合物在制成注射剂时，为了增加其溶解度，可以加入聚山梨酯 80 等增溶剂。输液中可以加入用于调节渗透压的等渗调节剂，例如，氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、乳酸钠、葡萄糖、木糖醇、山梨醇和右旋糖苷等，优选氯化钠或葡萄糖。粉针中可加入赋形剂，例如，甘露醇、葡萄糖等。

本发明药物组合物具有以下优点：

(1) 首次提供了一种由苦参素、灵芝或灵芝多糖和香菇多糖配伍用于治疗肿瘤和肝炎的药物组合物，满足了临床急需；

(2) 对本发明药物组合物的相互作用和配伍组方进行了药理学研究，发现了该药物组合物对小鼠 S_{180} 肿瘤的生长有显著的抑制作用，抑瘤率均可达到 50% 以上，可显著延长腹水癌 U_{14} 小鼠的生存天数，生命延长率也显著增加，既可显著增强放疗的效果，也可显著增强化疗的疗效，并可显著减轻化疗的毒性，对 CCl_4 所致小鼠肝损伤有明显的保护作用；且与单用苦参素、灵芝或灵芝多糖、香菇多糖相比，配伍后应用于抗肿瘤及肝损伤保护，疗效显著，其结果是本技术领域的普通技术人员所意想不到的；

(3) 本发明药物组合物制备工艺简单，不同批次药品间质量差异小，药品质量均匀稳定；

(4) 进行的稳定性实验表明本发明药物组合物注射液各项指标均比较稳定，保证了临床用药的安全；

(5) 本发明组合物合并用药疗效确切，且减小了相对用药剂量，具有广泛的应用前景。

以下通过试验例来进一步阐述本发明所述药物组合物的有益效果。下列试验例中：苦参素、灵芝或灵芝多糖和香菇多糖的组合物以下简称 **KLX 组合物**。以下试验例中所用的灵芝多糖均取自实施例 1。

试验例 1 KLX 组合物对小鼠 S_{180} 肿瘤生长抑制作用

供试品：空白对照组：0.9% 生理盐水注射液，市购；

苦参素组：苦参素注射液，规格 2ml:0.2g；

灵芝多糖组：灵芝多糖注射液，自制，2ml：28.8mg（相当于灵芝药材 3g）；

香菇多糖组：香菇多糖注射液，自制，2ml：4mg；

KLX 注射液组：自制（制备方法参见实施例 3）。

受试动物：健康小鼠 130 只，体重 16~20g，雌雄各半，每组 10 只。

瘤株：小鼠 S₁₈₀ 肉瘤

试验方法：取接种传代小鼠 S₁₈₀ 瘤，在匀浆器中加入生理盐水，制成小鼠 S₁₈₀ 瘤匀浆液，再以生理盐水 1:3 稀释，然后取 0.2ml 注入小鼠左腋下皮下，24 小时称重，小鼠每日腹腔注射给药一次，给药容积相同（0.5ml/只），共 7 天。停药次日处死小鼠，称体重并细心剥离皮下瘤块，于 EM50 电子天平称取瘤重，并计算抑瘤率。

表 1 KLX 组合物注射液对小鼠 S₁₈₀ 肿瘤生长抑制作用 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	原料重量比	给药剂量 (mg/kg)	瘤体重量 (g)	抑瘤率 (%)
空白对照组	—	—	2.46±3.35	—
苦参素组	—	40	1.58±3.15 [*]	35.77
灵芝多糖组	—	40	1.85±2.59 [*]	24.80
香菇多糖组	—	40	1.92±2.73 [*]	21.95
KLX 组合物组 (苦参素+灵芝 多糖(相当于灵芝 的量)+香菇多 糖)	200mg +1.5g +16mg	30	1.20±2.69 ^{**abc}	51.22
	300mg +2g +12mg	30	1.17±2.81 ^{**abc}	52.44
	350mg +2.5g +10mg	30	1.10±2.69 ^{**abc}	55.28
	400mg +3g +8mg	30	0.95±2.85 ^{**abc}	61.38
	450mg +3.5g +7.5mg	30	1.03±3.11 ^{**abc}	58.13
	500mg +4g +7mg	30	1.09±2.57 ^{**abc}	55.69
	600mg +4.5g +6mg	30	1.15±2.87 ^{**abc}	53.25
	700mg +5g +5mg	30	1.19±3.15 ^{**abc}	51.63
800mg +6g +4mg	30	1.22±2.68 ^{**abc}	50.41	

注：与空白对照组相比，^{*}p<0.05、^{**}p<0.01；与苦参素组相比，^ap<0.05；与灵芝多糖组相比，^bp<0.05；与香菇多糖组相比，^cp<0.05。

试验结果：见表 1。

(1) 与空白对照组相比，苦参素组、灵芝多糖组和香菇多糖组均可明显抑制小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的生长 (p<0.05)；KLX 组合物各配比组均可显著抑制小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的生长 (p<0.01)。

(2) 与苦参素组相比，KLX 组合物各配比组均可明显抑制小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的生长 (p<0.05)；与灵芝多糖组相比，KLX 组合物各配比组均可明显抑制小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的生长 (p<0.05)；与香菇多糖组相比，KLX 组合物各配比组均可明显抑制小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的生长 (p<0.05)。

结论：与单用苦参素、灵芝多糖、香菇多糖相比，苦参素与灵芝多糖和香菇多糖配伍应用，可显著抑制小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的生长，使小鼠的抑瘤率显著增高，抑瘤率均达 50% 以上。结果表明，在苦参素 (200mg~800mg) + 灵芝 (1.5g~6g) + 香菇多糖 (4mg~16mg) 范围内，组合物的抗癌效果均比较满意，且配比为

苦参素+灵芝+香菇多糖=400mg+3g+8mg 时效果最好。提示，苦参素与灵芝多糖和香菇多糖联合配伍应用时有协同增效的作用。

试验例2 KLX 组合物对腹水癌 U₁₄ 小鼠生命延长率的影响

供试品：空白对照组：0.9%生理盐水注射液，市购；

苦参素组：苦参素注射液，规格 2ml:0.2g；

灵芝多糖组：灵芝多糖注射液，自制，2ml: 28.8mg（相当于灵芝药材 3g）；

香菇多糖组：香菇多糖注射液，自制，2ml: 4mg；

KLX 注射液组：自制（处方和制备方法参见实施例3），分为高、中、低三个剂量组。

受试动物：健康小鼠，70 只，体重 20~25g，雌雄兼用，随机分为 7 组，每组 10 只。

瘤株：小鼠腹水癌 U₁₄

试验方法：小鼠腹腔接种腹水癌 U₁₄ 瘤株菌悬液（悬液浓度 2×10^7 /ml，接种量 0.5ml/只）。接种次日，小鼠随机分组，称量体重，按表 2 腹腔注射给药，每日 1 次，连续 10 天。此后观察小鼠的死亡时间，结果用平均存活天数和生命延长率表示【生命延长率=(试验组平均生存天数-对照组平均生存天数)/ 对照组平均生存天数×100%】。

表 2 KLX 组合物注射液对腹水癌 U₁₄ 小鼠生命延长率的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	给药剂量 (mg/kg)	生存天数 (d)	生命延长率 (%)
空白对照组	—	10.8±3.5	—
苦参素组	40	15.7±3.1**	45.37
灵芝多糖组	40	15.3±3.7**	41.67
香菇多糖组	40	14.9±2.8**	37.96
KLX 组合物低剂量组	20	18.1±3.4***abc	67.59
KLX 组合物中剂量组	30	18.6±3.3***abc	72.22
KLX 组合物高剂量组	40	19.5±3.5***aabbcc	80.56

注：与空白对照组相比，**p<0.01，***p<0.001；与苦参素组相比，^ap<0.05，^{aa}p<0.01；与灵芝多糖组相比，^bp<0.05，^{bb}p<0.01；与香菇多糖组相比，^cp<0.05，^{cc}p<0.01。

试验结果：见表 2。

(1) 与空白对照组相比，苦参素组、灵芝多糖组和香菇多糖组均可显著延长腹水癌 U₁₄ 小鼠的生存天数 (p<0.01)；KLX 组合物各剂量组均可极显著延长腹水癌 U₁₄ 小鼠的生存天数 (p<0.001)。

(2) 与苦参素组相比，KLX 组合物低、中剂量组能明显延长腹水癌 U₁₄ 小鼠的生存天数 (p<0.05)，KLX 组合物高剂量组能显著延长腹水癌 U₁₄ 小鼠的生存天数 (p<0.01)；与灵芝多糖组相比，KLX 组合物低、中剂量组能明显延长腹水癌 U₁₄ 小鼠的生存天数 (p<0.05)，KLX 组合物高剂量组能显著延长腹水癌 U₁₄ 小鼠的生存天数 (p<0.01)；与香菇多糖组相比，KLX 组合物低、中剂量组能明显延长腹水癌 U₁₄ 小鼠的生存天数 (p<0.05)，KLX 组合物高剂量组能显著延长腹水癌 U₁₄ 小鼠的生存天数 (p<0.01)。

结论：与单用苦参素、灵芝多糖、香菇多糖相比，苦参素与灵芝多糖和香菇多糖组成的组合物可延长

腹水癌 U₁₄ 小鼠的生存天数，生命延长率也显著提高；且作用效果与给药剂量相关，高剂量时效果最好。提示，苦参素与灵芝多糖和香菇多糖联合配伍应用时有协同增效的作用。

试验例 3 KLX 组合物对放疗的增效作用

供试品：空白对照组：0.9%生理盐水注射液，市购；

⁶⁰Co 照射组：⁶⁰Co 照射；

苦参素组：苦参素注射液，规格 2ml:0.2g；

KLX 注射液组：自制（处方和制备方法参见实施例 3），分为高、中、低三个剂量组。

受试动物：健康小鼠，60 只，体重 20~25g，雌雄兼用，随机分为 6 组，每组 10 只。

瘤株：小鼠 S₁₈₀ 肉瘤。

试验方法：每只小鼠左前肢腋下皮下接种 S₁₈₀ 瘤株细胞悬液（悬液浓度 2×10^7 /ml，接种量 0.2ml/只），24h 时称量体重。接种次日，随机分组，除空白对照组外，其余各组均在接种后第 3 天、第 6 天用 ⁶⁰Co 全身照射，照射剂量为 0.05Gy/min。接种次日，小鼠按表 3 腹腔注射给药，每天 1 次，连续 10 天。每天称量体重，观察荷瘤鼠体重变化。末次给药后 24h，称量体重，处死动物，剥离皮下瘤块，称取瘤体重量，计算肿瘤抑制率和增效率【增效率 = (放疗组平均瘤重 - 放疗与组合物注射液联合治疗组平均瘤重) / 放疗组平均瘤重 × 100%】。

表 3 KLX 组合物对放疗的增效作用 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	治疗	平均瘤重 (g)	抑瘤率 (%)	增效率 (%)
空白对照组	—	2.56±0.82	—	—
⁶⁰ Co 照射组	0.05Gy/min	2.03±0.75 [*]	20.70	—
⁶⁰ Co+苦参素组	0.05Gy +40mg/kg	1.57±0.56 ^{**a}	38.67	22.66 ^a
⁶⁰ Co 照射+KLX 组合物低剂量组	0.05Gy +20mg/kg	1.18±0.66 ^{***aab}	53.91	41.87 ^{aab}
⁶⁰ Co 照射+KLX 组合物中剂量组	0.05Gy +30mg/kg	1.12±0.78 ^{***aab}	56.25	44.83 ^{aab}
⁶⁰ Co 照射+KLX 组合物高剂量组	0.05Gy +40mg/kg	1.03±0.57 ^{***aab}	59.77	49.26 ^{aab}

注：与空白对照组相比，^{*}p<0.05，^{**}p<0.01，^{***}p<0.001；与 ⁶⁰Co 照射组相比，^ap<0.05，^{aa}p<0.01；与 ⁶⁰Co+苦参素组相比，^bp<0.05。

试验结果：见表 3。

(1) 与空白对照组相比，⁶⁰Co 照射组对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有明显的抑制作用 (p<0.05)；⁶⁰Co 照射与苦参素联合治疗对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有显著的抑制作用 (p<0.01)；⁶⁰Co 照射与 KLX 组合物各剂量组联合治疗对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有极显著的抑制作用 (p<0.001)。

(2) 与 ⁶⁰Co 照射组相比，⁶⁰Co 照射与苦参素组联合治疗对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的抑制作用明显增强 (p<0.05)，抑瘤率明显增高 (p<0.05)；⁶⁰Co 照射与 KLX 组合物各剂量组联合治疗对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的抑制作用显著增强 (p<0.01)，抑瘤率显著增高 (p<0.01)。

(3) 与 ⁶⁰Co 照射+苦参素组相比，⁶⁰Co 照射与 KLX 组合物各剂量组联合治疗对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的抑制作用明显增强 (p<0.05)，抑瘤率明显增高 (p<0.05)。

结论：与 ^{60}Co 照射单独与苦参素联合应用组相比，KLX 组合物各剂量组均可以显著增强放疗疗效，苦参素与灵芝多糖和香菇多糖合并用药配合 ^{60}Co 照射联合治疗癌症，起到了满意的治疗效果。

试验例 4 KLX 组合物对化疗的增效和减毒作用

供试品：空白对照组：0.9%生理盐水注射液，市购；

CTX 对照组：环磷酰胺注射液，自制；

苦参素组：苦参素注射液，规格 2ml:0.2g；

KLX 注射液组：自制（处方和制备方法参见实施例 3），分为高、中、低三个剂量组。

受试动物：健康小鼠，60 只，体重 20~25g，雌雄兼用，随机分为 6 组，每组 10 只。

瘤株：小鼠 S₁₈₀ 肉瘤。

试验方法：每只小鼠左前肢腋下皮下接种 S₁₈₀ 瘤株细胞悬液（悬液浓度 $2 \times 10^7/\text{ml}$ ，接种量 0.2ml/只）。接种次日，小鼠随机分组，称量体重，按表 4 剂量腹腔注射给药，隔日 1 次，连续 10 天。每天称量体重，观察荷瘤鼠体重变化。末次给药后 24h，称量体重，处死动物，剥离皮下瘤块，称取瘤体重量，计算肿瘤抑制率和增效率【增效率=(化疗组平均瘤重-化疗与 KLX 组合物联合用药组平均瘤重)/化疗组平均瘤重 \times 100%】；解剖分离胸腺、脾脏及靶器官，称重并计算脏器指数。

表 4 KLX 组合物对化疗的增效和减毒作用 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	给药剂量 (mg/kg)	平均瘤重 (g)	抑瘤率 (%)	增效率 (%)	WBC ($\times 10^9$)	胸腺指数	脾指数
空白对照组	—	2.39 \pm 1.28	—	—	8.71 \pm 2.16	26.36 \pm 5.68	26.18 \pm 5.26
CTX 对照组	40	1.78 \pm 1.15 [*]	25.52	—	3.16 \pm 1.72 ^{***}	12.52 \pm 4.85 ^{***}	12.67 \pm 2.73 ^{***}
CTX+苦参素组	40	1.49 \pm 1.36 ^{*a}	37.66	16.29 ^a	5.67 \pm 1.68 ^{**a}	16.73 \pm 4.37 ^{**a}	17.27 \pm 3.52 ^{**a}
CTX+KLX 低剂量组	20+5	1.16 \pm 1.15 ^{***aab}	51.46	34.83 ^{aab}	6.61 \pm 1.45 ^{aa}	19.68 \pm 5.45 ^{aa}	19.87 \pm 4.21 ^{aa}
CTX+KLX 中剂量组	20+10	1.05 \pm 1.09 ^{***aab}	56.07	41.01 ^{aab}	7.86 \pm 1.63 ^{aab}	21.32 \pm 4.36 ^{aab}	20.55 \pm 3.76 ^{aab}
CTX+KLX 高剂量组	20+20	0.88 \pm 1.13 ^{***aabb}	63.18	50.56 ^{aabb}	8.02 \pm 1.57 ^{aabb}	23.35 \pm 5.19 ^{aabb}	22.36 \pm 4.66 ^{aabb}

注：与空白对照组相比，^{*}p<0.05，^{**}p<0.001，^{***}p<0.01；与 CTX 组相比，^ap<0.05，^{aa}p<0.01；与 CTX+苦参素组相比，^bp<0.05，^{bb}p<0.01。

试验结果：见表 4。

(1) 对放疗的增效作用：

与空白对照组相比，CTX 组对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有明显的抑制作用 (p<0.05)；CTX 与苦参素联合用药对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有明显的抑制作用 (p<0.05)；CTX 与 KLX 各剂量组联合用药对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有极显著的抑制作用 (p<0.001)。

与 CTX 对照组相比，CTX 与苦参素联合用药对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有明显的抑制作用 (p<0.05)，抑瘤率明显增高 (p<0.05)；CTX 与 KLX 各剂量组联合用药对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有显著的抑制作用 (p<0.01)，抑瘤率也显著增高 (p<0.01)。

与 CTX+苦参素组相比，CTX 与 KLX 低、中剂量组联合用药对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有明显的抑制作用

($p<0.05$)，抑瘤率也明显增高 ($p<0.05$)；CTX 与 KLX 高剂量组联合用药对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤有显著的抑制作用 ($p<0.01$)，抑瘤率显著增高 ($p<0.01$)。

(2) 对化疗的减毒作用：

与空白对照组相比，环磷酰胺单独用药时，小鼠的外周白细胞数、胸腺指数、脾指数均极显著降低 ($p<0.001$)；与 CTX 对照组相比，CTX 与苦参素联合用药可明显抑制小鼠的外周白细胞数、胸腺指数、脾指数的降低；CTX 与 KLX 各剂量组联合用药可显著抑制小鼠的外周白细胞数、胸腺指数、脾指数的降低；与 CTX+苦参素组相比，CTX 与 KLX 中剂量组联合用药可明显抑制小鼠的外周白细胞数、胸腺指数、脾指数的降低，CTX 与 KLX 高剂量组联合用药可显著抑制小鼠的外周白细胞数、胸腺指数、脾指数的降低。

结论：与 CTX 与苦参素单独应用组相比，CTX 与 KLX 组合物联合用药，可显著增强化疗的疗效，并可显著减轻化疗的毒性。提示，苦参素与灵芝多糖和香菇多糖组成组合物作为化疗辅助用药，增效减毒，治疗效果满意。

试验例5 KLX组合物对四氯化碳 (CCl₄) 致小鼠急性肝损伤的保护作用

供试品：化学纯 CCl₄，成都联合化工试剂研究所；

空白对照组：0.9%生理盐水，自制；

苦参素组：苦参素注射液，规格 2ml:0.2g；

KLX 注射液组：自制（处方和制备方法参见实施例 3），分为高、中、低三个剂量组。

实验动物：ICR 小鼠，体重 22~27g，雌雄各半。

实验方法：取小鼠 60 只，随机分为 6 组，分别为空白对照组、模型组、苦参素组、KLX 组合物各剂量组，每组 10 只。空白对照组和模型组每日尾静脉注射生理盐水 20ml/kg，每日 1 次，连续 7d；给药组尾静脉注射给药，每日 1 次，剂量见下表，连续 7d。空白对照组在最后一次尾静脉注射 2h 后腹腔注射花生油 10ml/kg，其余各组动物均腹腔注射 0.12%CCl₄ 花生油溶液 10ml/kg。16h 后断头处死动物，取血清测试 ALT、AST 的值。断头取血后，立即剖腹取出肝脏、脾脏，吸去血液，剪去脂肪、系膜，精确称重肝脏、脾脏的重量，计算肝指数和脾指数。结果见表 5。

表 5 KLX 组合物对 CCl₄ 所致急性肝损伤小鼠肝、脾指数和血清 ALT、AST 含量的影响

组别	给药剂量 (mg/kg)	肝指数 (g/100g)	脾指数 (g/100g)	ALT 含量 (U/L)	AST 含量 (U/L)
空白对照组	—	6.016±1.025	0.612±0.113	46.57±16.63	137.36±22.35
模型组	—	8.425±0.721 ^{SS}	0.787±0.086 ^S	278.63±17.39 ^{SSS}	487.68±43.67 ^{SSS}
苦参素组	40	7.713±0.682 ^{S*}	0.739±0.056	182.76±18.34 ^{SS*}	355.75±27.58 ^{SS*}
KLX 低剂量组	20	6.813±0.585 ^{**#}	0.663±0.055 [#]	136.63±22.35 ^{**#}	285.57±35.76 ^{**#}
KLX 中剂量组	30	6.512±0.768 ^{**#}	0.646±0.073 [#]	128.33±19.55 ^{**#}	267.18±26.57 ^{**#}
KLX 高剂量组	40	6.335±0.823 ^{**#}	0.622±0.068 [#]	115.65±13.75 ^{**#}	259.27±25.82 ^{**#}

注：与空白对照组比较，^sp<0.05、^{ss}p<0.01、^{sss}p<0.001；与模型组比较，^{*}p<0.05、^{**}p<0.01；与苦参素组比较，[#]p<0.05。

实验结果：见表 5。

(1) 与空白对照组相比，CCl₄ 模型组小鼠肝指数显著升高(p<0.01)，脾指数明显升高(p<0.05)，血清 ALT、AST 值均极显著升高(p<0.001)，说明小鼠注射 CCl₄ 花生油溶液后肝脏损伤，造模成功。

(2) 与模型组相比，苦参素组小鼠肝指数明显降低 (p<0.05)，脾指数变化无统计学意义，血清 ALT、AST 值均明显降低 (p<0.05)。KLX 组合物各剂量组小鼠肝指数、血清 ALT、AST 值显著降低(p<0.01)，小鼠脾指数明显降低(p<0.05)，说明各给药组对 CCl₄ 所致急性肝损伤均有保护作用。

(3) 与苦参素组相比，KLX组合物各剂量组小鼠肝指数、脾指数、ALT、AST值均明显降低(p<0.05)。

结论：与单用苦参素相比，苦参素与灵芝多糖和香菇多糖配伍应用，可明显抑制 CCl₄ 所致小鼠肝指数、脾指数、血清 ALT、AST 值的升高，各剂量组效果均较好。提示，苦参素与灵芝多糖和香菇多糖配伍应用，协同增效。

试验例 6 KLX 组合物稳定性实验

供试品：KLX 注射液组：自制（处方和制备方法参见实施例 3 水针剂的制备）

考察项目：性状、pH 值、澄明度、有关物质、含量。

长期稳定性实验方法及结果：将本品各组合物置温度 25℃±2℃、相对湿度 60%±10%的条件下放置 6 个月、12 个月，各项指标均无明显变化，实验结果表明本发明药物组合物长期放置基本稳定。

4、具体实施方式

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。以下实施例中各剂型的辅料可以用药理学上可接受的辅料替换，或者减少、增加。以下实施例2~9中的灵芝多糖取自实施例1。

实施例 1 灵芝多糖的制备

取灵芝药材，粉碎成粗粒，加水 4 倍量润湿过夜，次日煎煮三次，第一次加 12 倍量水煎煮 3 小时，第二次加 10 倍量水煎煮 2 小时，第三次加 10 倍量水煎煮 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.10~1.15，滤过，滤液用 Sevage 法除蛋白，滤过，滤液加乙醇至含醇量为 60%，搅匀，冷藏静置 24 小时，滤过，收集滤饼，加适量的水搅拌溶解，滤过，滤液加乙醇至含醇量为 85%，搅匀，冷藏静置 24 小时，滤过，收集滤饼，加入适量丙酮、乙醇洗涤反复洗涤多次，抽滤，沉淀加适量水使溶解，超滤，收集分子量大于 50000 道尔顿的部分，浓缩，真空干燥，即得。

灵芝多糖的鉴别

取本品 50mg，加乙醇 25ml，加热回流 30 分钟，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 2ml 使溶解，作为供试

品溶液。另取灵芝对照药材 2g，同法制成对照药材溶液。照薄层色谱法试验，吸取上述两种溶液各 5 μ l，分别点于同一硅胶 G 板上，以石油醚（60~90℃）-甲酸乙酯-甲酸（15:5:1）的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯（365nm）下检视。供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

灵芝多糖的含量测定

对照品溶液的制备 精密称取 105℃干燥至恒重的葡萄糖对照品适量，加水制成每 1ml 含 0.1mg 的溶液，即得。

标准曲线的制备 分别精密吸取对照品溶液 0.2ml、0.4ml、0.6ml、0.8ml、1.0ml、1.2ml，置 10ml 具塞试管中，加水至 2.0ml，精密加入硫酸蒽酮溶液（精密称取蒽酮 0.1g，加 80%硫酸溶液 100ml 使溶解，摇匀）6ml，摇匀，置水浴中加热 15 分钟，取出，放入水浴中冷却 15 分钟，以相应的溶剂为空白，在 625nm 下测定吸光度，以吸光度为纵坐标，浓度为横坐标，绘制标准曲线。

供试品溶液的制备 取本品 20mg，置 50ml 量瓶中，加水溶解，稀释至刻度，摇匀即得。

测定法 精密吸取供试品溶液 2ml，置 10ml 具试管中，照标准曲线下测定方法，依法测定吸光度，从标准曲线上读出供试品溶液的葡萄糖的重量，计算，即得。

通过本工艺制得三批灵芝多糖，含量和得率见下表。由结果可知，通过本工艺制备的灵芝多糖的得率为 0.5~2%，多糖含量不低于 80%。

表 6 三批灵芝多糖的多糖含量测定结果和得率

批号	多糖含量 (%)	得率 (%)
1	87.62	1.25
2	86.55	0.87
3	83.69	0.75
平均	85.95	0.96

实施例 2 KLX 组合物粉针剂的制备

1、处方：

苦参素	400g
灵芝多糖	28.8g（相当于原药材 3kg）
香菇多糖	8g
聚山梨酯 80	50g
甘露醇	300g
无菌注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

2、具体步骤：

- 1) 首先将配液用的容器及抗生素玻璃瓶，胶塞等进行无菌处理。
- 2) 按照处方量称取原料和辅料。

3) 将苦参素、甘露醇加适量注射用水, 加热搅拌使溶解, 取配液量 70% 的无菌注射用水, 加入聚山梨酯 80 加热搅拌使溶解, 再加入处方量的灵芝多糖和香菇多糖, 搅拌溶解完全。合并上述溶液, 补加无菌注射用水至 5000ml。

4) 加入配液量 0.1% 的针用活性炭, 加热搅拌 15 分钟。

5) 经砂滤棒过滤脱炭, 测定并调节溶液的 pH 值。

6) 经 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤。

7) 检查溶液的澄明度, 半成品化验。

8) 分装于抗生素玻璃瓶中, 半压塞。将样品放入冻干机中冷冻干燥。预冻 -45 $^{\circ}$ C 6 小时, 低温真空干燥 -45 $^{\circ}$ C~0 $^{\circ}$ C 24 小时, 然后升温至 30 $^{\circ}$ C 真空干燥 5 小时。

9) 冻干结束, 压塞, 轧盖。

10) 成品全检, 包装入库。

实施例 3 KLX 组合物水针剂的制备

1、处方:

苦参素	400g
灵芝多糖	28.8g (相当于原药材 3kg)
香菇多糖	8g
聚山梨酯 80	50g
注射用水	加至 5000ml
共制备	1000 支

2、具体步骤:

1) 提前一天处理配液用的管道及容器等, 临用前再用新鲜的注射用水冲洗。

2) 将苦参素加适量注射用水, 加热搅拌使溶解, 取配液量 70% 的无菌注射用水, 加入聚山梨酯 80 加热搅拌使溶解, 再加入处方量的灵芝多糖和香菇多糖, 搅拌溶解完全。合并上述溶液, 补加无菌注射用水至 5000ml。

3) 加入配液量 0.1% 的针用活性炭, 加热搅拌 15 分钟。

4) 经砂滤棒过滤脱炭, 测定并调节溶液的 pH 值。

5) 经 0.45 μ m 的微孔滤膜精滤。

6) 检查溶液的澄明度, 半成品化验。

7) 将溶液熔封于玻璃安瓿中。

8) 100 $^{\circ}$ C 流通蒸汽灭菌 30 分钟。

9) 趁热将样品放入 0.01% 的亚甲蓝溶液中检漏。

10) 灯检, 成品全检, 包装入库。

实施例4 KLX 组合物氯化钠输液的制备

1、处方：

苦参素	400g
灵芝多糖	28.8g (相当于原药材 3kg)
香菇多糖	8g
聚山梨酯 80	80g
氯化钠	900g
注射用水	加至 100000ml
共制备	1000 瓶

2、具体步骤：

- 1) 提前一天处理配液用的管道及容器等，临用前再用新鲜的注射用水冲洗。
- 2) 将苦参素加适量注射用水，加热搅拌使溶解，取配液量 70% 的无菌注射用水，加入聚山梨酯 80 加热搅拌使溶解，再加入处方量的灵芝多糖和香菇多糖，搅拌溶解完全。将氯化钠用适量注射用水溶解完全，合并上述溶液，补加注射用水至全量。
- 3) 加入配液量 0.1% 的针用活性炭，加热搅拌 15 分钟。
- 4) 经砂滤棒过滤脱炭。测定并调节溶液的 pH 值。
- 5) 经 0.45 μ m 的微孔滤膜精滤。
- 6) 检查溶液的澄明度，半成品化验。
- 7) 灌装于 100ml 的输液瓶中。
- 8) 115 $^{\circ}$ C 热压灭菌 30 分钟。
- 9) 灯检，成品全检，包装入库。

实施例5 KLX 组合物葡萄糖输液的制备

1、处方：

苦参素	400g
灵芝多糖	28.8g (相当于原药材 3kg)
香菇多糖	8g
聚山梨酯 80	80g
葡萄糖	5000g
注射用水	加至 100000ml
共制备	1000 瓶

2、具体步骤：

- 1) 提前一天处理配液用的管道及容器等，临用前再用新鲜的注射用水冲洗。
- 2) 将苦参素加适量注射用水，加热搅拌使溶解，取配液量 70% 的无菌注射用水，加入聚山梨酯 80 加热搅拌使溶解，再加入处方量的灵芝多糖和香菇多糖，搅拌溶解完全。将葡萄糖用适量的注射用水溶解完全，加热煮沸 15 分钟。合并上述溶液，补加注射用水至全量。

- 3) 加入配液量 0.1%的药用活性炭，加热搅拌 15 分钟。
- 4) 经砂滤棒过滤脱炭。测定并调节溶液的 pH 值。
- 5) 经 0.45 μ m 的微孔滤膜精滤。
- 6) 检查溶液的澄明度，半成品化验。
- 7) 灌装于 100ml 的输液瓶中。
- 8) 115 $^{\circ}$ C 热压灭菌 30 分钟。
- 9) 灯检，成品全检，包装入库。

实施例 6 KLX 组合物片剂的制备

1、处方：

苦参素	400g
灵芝多糖	28.8g(相当于原药材 3kg)
香菇多糖	8g
预胶化淀粉	300.0g
微晶纤维素	100.0g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	8.0g
羧甲淀粉钠	30.0g
共制备	2000 片

2、具体步骤：

- 1) 将苦参素、灵芝多糖、香菇多糖粉碎，过 100 目筛备用。
- 2) 按照处方量称取原料和辅料。
- 3) 将羟丙甲纤维素溶于水制成 2%的水溶液备用。
- 4) 将苦参素、灵芝多糖、香菇多糖、预胶化淀粉、微晶纤维素混合均匀，加 2%HPMC 水溶液适量，搅拌均匀，制成适宜软材。
- 5) 过 20 目筛制颗粒。
- 6) 颗粒在 60 $^{\circ}$ C 的条件下烘干。
- 7) 干燥好的颗粒加入硬脂酸镁和羧甲淀粉钠，过 18 目筛整粒，混合均匀。
- 8) 取样，半成品化验。
- 9) 按照化验确定的片重压片。
- 10) 成品全检，包装入库。

实施例 7 KLX 组合物胶囊剂的制备

1、处方：

苦参素	400g
灵芝多糖	28.8g (相当于原药材 3kg)
香菇多糖	8g
预胶化淀粉	300.0g
微晶纤维素	100.0g
2%HPMC 水溶液	适量
硬脂酸镁	2.0g
共制备	2000 粒

2、具体步骤:

- 1) 将苦参素、灵芝多糖、香菇多糖粉碎过 100 目筛备用。
- 2) 按照处方量称取原料和辅料。
- 3) 将羟丙甲纤维素溶于水中制成 2%的水溶液备用。
- 4) 将苦参素、灵芝多糖、香菇多糖、预胶化淀粉、微晶纤维素混合均匀，加入 2%HPMC 水溶液适量，搅拌均匀，制成适宜软材。
- 5) 过 20 目筛制颗粒。
- 6) 颗粒在 60℃的条件下烘干。
- 7) 干燥好的颗粒加入硬脂酸镁，过 18 目筛整粒，混合均匀。
- 8) 取样，半成品化验。
- 9) 照化验确定的装量装入胶囊。
- 10) 成品全检，包装入库。

实施例 8 K LX 组合物颗粒剂的制备

1、处方:

苦参素	400g
灵芝多糖	28.8g(相当于原药材 3kg)
香菇多糖	8g
糖粉	2000.0g
甜蜜素	10g
柠檬酸	50g
固体香精	适量
2%HPMC50%乙醇溶液	适量
共制备	1000 包

2、具体步骤:

- 1) 将苦参素、灵芝多糖、香菇多糖、蔗糖粉碎过 100 目筛备用。
- 2) 按照处方量称取原料和辅料。
- 3) 将苦参素、灵芝多糖、香菇多糖与糖粉、甜蜜素、柠檬酸、固体香精以等量递加的方法混合均匀，

加入 2%HPMC50%乙醇溶液适量，搅拌均匀，制成适宜软材。

- 4) 20 目筛制颗粒。
- 5) 颗粒在 60℃的条件下烘干。
- 6) 颗粒过 18 目筛整粒。
- 7) 取样，半成品化验颗粒中主药的含量，确定装量。
- 8) 包装，成品全检，包装入库。

实施例 9 KLX 组合物口服液的制备

1、处方：

苦参素	400g
灵芝多糖	28.8g(相当于原药材 3kg)
香菇多糖	8g
苯甲酸钠	15g
甜菊甙	60g
水	加至 10000ml
共制备	1000 支

2、具体步骤：

1) 将苦参素加适量注射用水，搅拌使溶解，将灵芝多糖和香菇多糖加入适量注射用水，加热搅拌溶解完全，合并上述溶液。

2) 将苯甲酸钠和甜菊甙用配液量 20%的水溶解完全。

3) 合并上述溶液，补加水至全量。

4) 过 0.8um 的微孔滤膜过滤。

5) 半成品化验。

6) 灌装。

7) 成品全检，包装入库。