



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110448622 B

(45) 授权公告日 2022.07.26

(21) 申请号 201910775844.6

A61P 31/16 (2006.01)

(22) 申请日 2019.08.21

A61P 31/04 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110448622 A

(56) 对比文件

CN 104587236 A, 2015.05.06

CN 1879766 A, 2006.12.20

(43) 申请公布日 2019.11.15

CN 108619358 A, 2018.10.09

(73) 专利权人 新疆银朵兰药业股份有限公司

CN 104225350 A, 2014.12.24

地址 830000 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市高新区(新市区)北区冬融街675号

盛萍等.HPLC测定复方天山堇菜颗粒中盐酸罂粟碱的含量.《药物分析杂志》.2006,第26卷(第10期),1486-1487.

(72) 发明人 李俊 郭晓红 陈菊 冷英莉

李洪等.HPLC法测定苏润江片中没食子酸的含量.《河北化工》.2009,第32卷(第05期),60-62.

(74) 专利代理机构 乌鲁木齐合纵专利商标事务所 65105

高建波等.维吾尔药薰鲁香的研究进展.《农垦医学》.2012,第34卷(第02期),161-165.

专利代理师 周星莹

审查员 尹瑶菲

(51) Int. Cl.

A61K 36/86 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

治疗热性感冒的药物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及药物制备技术领域,是一种治疗热性感冒的药物及其制备方法和应用,前者原料包括天山堇菜、盒果藤、甘草浸膏、玫瑰花、司卡摩尼亚脂、阿里红和乳糖,将天山堇菜用乙醇溶液提取后,减压浓缩干燥得到天山堇菜稠膏;将阿里红、玫瑰花和水煎煮后减压浓缩干燥,得到第二混合物稠膏,将二者粉碎过筛得到细粉,再与司卡摩尼亚脂、盒果藤和甘草浸膏混合细粉和乳糖混合后,得到软材药物后,干燥过筛整粒、制粒,得到治疗热性感冒的药物。本发明首次采用中药配方得到用于治疗和预防热性感冒的颗粒剂或片剂药物,具有药效迅速、药效保质期长、药效稳定和服用方便的特点;同时,本发明制备方法安全、简便,得到的颗粒剂药物便于贮存和运输。

CN 110448622 B

1. 一种治疗热性感冒的药物,其特征在于原料按照重量份数计,包括天山董菜2份至3份、盒果藤2份至3份、甘草浸膏2份至3份、玫瑰花2份至3份、司卡摩尼亚脂1份至1.5份、阿里红1份至1.5份和乳糖0份至99份,其中,盒果藤为盒果藤、盒果藤根和盒果藤根皮中的一种以上,玫瑰花为玫瑰花和玫瑰花瓣中的一种以上,按照下述方法得到:第一步,将所需量的司卡摩尼亚脂粉碎至粉状,盒果藤和甘草浸膏混合后粉碎至粉状,再将粉状司卡摩尼亚脂与粉状盒果藤和甘草浸膏的混合物混合均匀并灭菌,得到第一混合物细粉;第二步,将所需量天山董菜用体积百分比为75%至90%的乙醇溶液回流提取两次,每次提取时间为1小时至1.5小时,每次的回流提取液过滤并合并滤液,减压回收合并滤液中的乙醇后,将合并滤液减压浓缩干燥得到相对密度为1.15至1.25的天山董菜稠膏,其中,天山董菜与乙醇溶液加入重量比为1:15至25,合并滤液浓缩干燥的压力均为0.06MPa至1.00MPa,温度均为50℃至60℃;第三步,将阿里红、玫瑰花和水混合煎煮三次,每次煎煮时间为1小时至1.5小时,每次的煎煮液过滤并合并滤液后,将合并滤液减压浓缩干燥,得到第二混合物稠膏,分别将天山董菜稠膏和第二混合物稠膏粉碎,过80目筛,得到天山董菜细粉和第二混合物细粉,其中,合并滤液浓缩干燥的压力均为0.06MPa至1.00MPa,温度均为50℃至60℃,阿里红和玫瑰花的总重量与水的重量比为1:10至20;第四步,将所需量的乳糖、第一混合物细粉、天山董菜细粉和第二混合物细粉混合均匀后,加体积百分比为45%至55%的乙醇采用常规湿法制软材得到软材药物,将软材药物干燥后过12目至16目筛整粒后,通过常规方法制成颗粒剂、片剂、硬胶囊剂或者丸剂药物,得到治疗热性感冒的药物。

2. 一种根据权利要求1所述的治疗热性感冒的药物的制备方法,其特征在于按照下述方法进行:第一步,将所需量的司卡摩尼亚脂粉碎至粉状,盒果藤和甘草浸膏混合后粉碎至粉状,再将粉状司卡摩尼亚脂与粉状盒果藤和甘草浸膏的混合物混合均匀并灭菌,得到第一混合物细粉;第二步,将所需量天山董菜用体积百分比为75%至90%的乙醇溶液回流提取两次,每次提取时间为1小时至1.5小时,每次的回流提取液过滤并合并滤液,减压回收合并滤液中的乙醇后,将合并滤液减压浓缩干燥得到相对密度为1.15至1.25的天山董菜稠膏,其中,天山董菜与乙醇溶液加入重量比为1:15至25,合并滤液浓缩干燥的压力均为0.06MPa至1.00MPa,温度均为50℃至60℃;第三步,将阿里红、玫瑰花和水混合煎煮三次,每次煎煮时间为1小时至1.5小时,每次的煎煮液过滤并合并滤液后,将合并滤液减压浓缩干燥,得到第二混合物稠膏,分别将天山董菜稠膏和第二混合物稠膏粉碎,过80目筛,得到天山董菜细粉和第二混合物细粉,其中,合并滤液浓缩干燥的压力均为0.06MPa至1.00MPa,温度均为50℃至60℃,阿里红和玫瑰花的总重量与水的重量比为1:10至20;第四步,将所需量的乳糖、第一混合物细粉、天山董菜细粉和第二混合物细粉混合均匀后,加体积百分比为45%至55%的乙醇采用常规湿法制软材得到软材药物,将软材药物干燥后过12目至16目筛整粒后,通过常规方法制成颗粒剂、片剂、硬胶囊剂或者丸剂药物,得到治疗热性感冒的药物。

3. 一种根据权利要求1所述的治疗热性感冒的药物在制备治疗或预防热性感冒药物中的应用。

治疗热性感冒的药物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制备技术领域,是一种治疗热性感冒的药物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 天山堇菜:本品为堇菜科植物天山堇菜的干燥全草。夏季初花期挖取,晒干,除去杂质,具有止咳的作用。盒果藤:本品为旋花科植物盒果的干燥根。甘草浸膏:本品为甘草经加工制成的浸膏,具有镇咳祛痰作用。玫瑰花:本品为蔷薇科植物玫瑰的干燥花蕾。春末夏初花将开放时分批采摘,及时低温干燥,具有减少和消除自由基、抗氧化活性、抗血栓、抗癌、抗炎、抗菌、免疫调节作用,降血脂和预防心脏病等多种生理活性。司卡摩尼亚脂:本品为旋花科植物胶旋花的根部乳状渗出物,经干燥加工而成,具有生干生热,清除异常体液质和异常胆液质,燥湿退肿,祛寒止痛,驱虫补胃的作用。阿里红:本品为多孔菌科真菌药用层孔菌的干燥菌体。春秋二季采收,干燥,药理试验表明新疆产阿里红水浸提物对小鼠有祛痰作用,其效果与阳性祛痰药氯化铵相似,与本品止咳作用相符。

[0003] 本方药原剂型为汤剂,具有很多优点,如能适应维医辨证施治需要,随证加减处方;可充分发挥方药多种成分的综合疗效和特点;液体吸收快,奏效迅速;制备方法简单易行等,并在和田地区维吾尔医医院和喀什地区维吾尔医医院使用20多年,临床疗效显著,尚未见不良反应报道。但是存在的缺点是久置易发霉变质、不便携带、直接服用容积大,脂溶性和难溶性成分以水煎煮,不易提取完全等。

发明内容

[0004] 本发明提供了一种治疗热性感冒的药物及其制备方法和应用,克服了上述现有技术之不足,其能有效解决现有汤剂药物存在药效慢、药效保质期短、药效不稳定、服用不方便以及贮存和运输困难的问题。

[0005] 本发明的技术方案之一是通过以下措施来实现的:一种治疗热性感冒的药物,包括原料按照重量份数计,包括天山堇菜2份至3份、盒果藤2份至3份、甘草浸膏2份至3份、玫瑰花2份至3份、司卡摩尼亚脂1份至1.5份、阿里红1份至1.5份和乳糖0份至99份,其中,盒果藤为盒果藤、盒果藤根和盒果藤根皮中的一种以上,玫瑰花为玫瑰花和玫瑰花瓣中的一种以上。

[0006] 下面是对上述发明技术方案之一的进一步优化或/和改进:

[0007] 上述按照下述方法得到:第一,将所需量的司卡摩尼亚脂粉碎至粉状,盒果藤和甘草浸膏混合后粉碎至粉状,再将粉状司卡摩尼亚脂与粉状盒果藤和甘草浸膏的混合物混合均匀并灭菌,得到第一混合物细粉;第二步,将所需量天山堇菜用体积百分比为75%至90%的乙醇溶液回流提取两次,每次的回流提取液过滤并合并滤液,减压回收合并滤液中的乙醇后,将合并滤液减压浓缩干燥得到相对密度为1.15至1.25的天山堇菜稠膏,其中,天山堇菜与乙醇溶液加入重量比为1:15至25;第三步,将阿里红、玫瑰花和水混合煎煮三次,每次

的煎煮液过滤并合并滤液后,将合并滤液减压浓缩干燥,得到第二混合物稠膏,分别将天山董菜稠膏和第二混合物稠膏粉碎,过80目筛,得到天山董菜细粉和第二混合物细粉;第四步,将所需量的乳糖、第一混合物细粉、天山董菜细粉和第二混合物细粉混合均匀后,加体积百分比为45%至55%的乙醇采用常规湿法制软材得到软材药物,将软材药物干燥后过12目至16目筛整粒后,通过常规方法制成颗粒剂、片剂、硬胶囊剂或者丸剂药物,得到治疗热性感冒的药物。

[0008] 上述第二步中,天山董菜每次提取时间为1小时至1.5小时。

[0009] 上述第二步和第三步中,合并滤液浓缩干燥的压力均为0.06MPa至1.00MPa,温度均为50℃至60℃。

[0010] 上述第三步中,阿里红和玫瑰花的总重量与水的重量比为1:10至20;或/和,第三步中,每次煎煮时间为1小时至1.5小时。

[0011] 本发明的技术方案之二是通过以下措施来实现的:一种治疗热性感冒的药物的制备方法,按照下述方法进行:第一,将所需量的司卡摩尼亚脂粉碎至粉状,盒果藤和甘草浸膏混合后粉碎至粉状,再将粉状司卡摩尼亚脂与粉状盒果藤和甘草浸膏的混合物混合均匀并灭菌,得到第一混合物细粉;第二步,将所需量天山董菜用体积百分比为75%至90%的乙醇溶液回流提取两次,每次的回流提取液过滤并合并滤液,减压回收合并滤液中的乙醇后,将合并滤液减压浓缩干燥得到相对密度为1.15至1.25的天山董菜稠膏,其中,天山董菜与乙醇溶液加入重量比为1:15至25;第三步,将阿里红、玫瑰花和水混合煎煮三次,每次的煎煮液过滤并合并滤液后,将合并滤液减压浓缩干燥,得到第二混合物稠膏,分别将天山董菜稠膏和第二混合物稠膏粉碎,过80目筛,得到天山董菜细粉和第二混合物细粉;第四步,将所需量的乳糖、第一混合物细粉、天山董菜细粉和第二混合物细粉混合均匀后,加体积百分比为45%至55%的乙醇采用常规湿法制软材得到软材药物,将软材药物干燥后过12目至16目筛整粒后,通过常规方法制成颗粒剂、片剂、硬胶囊剂或者丸剂药物,得到治疗热性感冒的药物。

[0012] 下面是对上述发明技术方案之二的进一步优化或/和改进:

[0013] 上述第二步中,天山董菜每次提取时间为1小时至1.5小时。

[0014] 上述第二步和第三步中,合并滤液浓缩干燥的压力均为0.06MPa至1.00MPa,温度均为50℃至60℃。

[0015] 上述第三步中,阿里红和玫瑰花的总重量与水的重量比为1:10至20;或/和,第三步中,每次煎煮时间为1小时至1.5小时。

[0016] 本发明的技术方案之三是通过以下措施来实现的:一种治疗热性感冒的药物在制备治疗或预防热性感冒药物中的应用。

[0017] 本发明首次采用中药配方得到用于治疗和预防热性感冒的颗粒剂或片剂药物,具有药效迅速、药效保质期长、药效稳定和服用方便的特点;同时,本发明制备方法安全、简便,得到的颗粒剂药物便于贮存和运输。

具体实施方式

[0018] 本发明不受下述实施例的限制,可根据本发明的技术方案与实际情况来确定具体的实施方式。本发明中所提到各种化学试剂和化学用品如无特殊说明,均为现有技术中公

知公用的化学试剂和化学用品；本发明中的百分数如没有特殊说明，均为质量百分数；本发明中的溶液若没有特殊说明，均为溶剂为水的水溶液，例如，盐酸溶液即为盐酸水溶液；本发明中的常温、室温一般指15℃到25℃的温度，一般定义为25℃。

[0019] 下面结合实施例对本发明作进一步描述：

[0020] 实施例1：该治疗热性感冒的药物，原料按照重量份数计，包括天山董菜2份至3份、盒果藤2份至3份、甘草浸膏2份至3份、玫瑰花2份至3份、司卡摩尼亚脂1份至1.5份、阿里红1份至1.5份和乳糖0份至99份，其中，盒果藤为盒果藤、盒果藤根和盒果藤根皮中的一种以上，玫瑰花为玫瑰花和玫瑰花瓣中的一种以上。

[0021] 本发明中，天山董菜应符合中华人民共和国卫生部药品标准·维吾尔药分册1999年版，盒果藤应符合新疆维吾尔自治区维吾尔药材标准2010年版第一册，司卡摩尼亚脂应符合中华人民共和国卫生部药品标准·维吾尔药分册1999年版，阿里红应符合中华人民共和国卫生部药品标准·维吾尔药分册1999年版，甘草浸膏应符合中国药典2010年版一部，玫瑰花应符合中国药典2010年版一部。因此，本发明为传统维吾尔中药配方，通过维吾尔名医及专家教授对方剂的组成做了改进，将汤剂改进为颗粒剂、片剂、硬胶囊剂或者丸剂，按照维语可音译为比那甫西颗粒。

[0022] 实施例2：该治疗热性感冒的药物，原料按照重量份数计，包括天山董菜2份或3份、盒果藤2份或3份、甘草浸膏2份或3份、玫瑰花2份或3份、司卡摩尼亚脂1份或1.5份、阿里红1份或1.5份和乳糖0份或99份，其中，盒果藤为盒果藤、盒果藤根和盒果藤根皮中的一种以上，玫瑰花为玫瑰花和玫瑰花瓣中的一种以上。

[0023] 实施例3：作为上述实施例的优化，该治疗热性感冒的药物，按照下述方法得到：第一，将所需量的司卡摩尼亚脂粉碎至粉状，盒果藤和甘草浸膏混合后粉碎至粉状，再将粉状司卡摩尼亚脂与粉状盒果藤和甘草浸膏的混合物混合均匀并灭菌，得到第一混合物细粉；第二步，将所需量天山董菜用体积百分比为75%至90%的乙醇溶液回流提取两次，每次的回流提取液过滤并合并滤液，减压回收合并滤液中的乙醇后，将合并滤液减压浓缩干燥得到相对密度为1.15至1.25的天山董菜稠膏，其中，天山董菜与乙醇溶液加入重量比为1:15至25；第三步，将阿里红、玫瑰花和水混合煎煮三次，每次的煎煮液过滤并合并滤液后，将合并滤液减压浓缩干燥，得到第二混合物稠膏，分别将天山董菜稠膏和第二混合物稠膏粉碎，过80目筛，得到天山董菜细粉和第二混合物细粉；第四步，将所需量的乳糖、第一混合物细粉、天山董菜细粉和第二混合物细粉混合均匀后，加体积百分比为45%至55%的乙醇采用常规湿法制软材得到软材药物，将软材药物干燥后过12目至16目筛整粒后，通过常规方法制成颗粒剂、片剂、硬胶囊剂或者丸剂药物，得到治疗热性感冒的药物。

[0024] 实施例4：作为上述实施例的优化，第二步中，天山董菜每次提取时间为1小时至1.5小时。

[0025] 实施例5：作为上述实施例的优化，第二步和第三步中，合并滤液浓缩干燥的压力均为0.06MPa至1.00MPa，温度均为50℃至60℃。

[0026] 实施例6：作为上述实施例的优化，第三步中，阿里红和玫瑰花的总重量与水的重量比为1:10至20；或/和，第三步中，每次煎煮时间为1小时至1.5小时。

[0027] 实施例7：该治疗热性感冒的药物在制备治疗或预防热性感冒药物中的应用。

[0028] 本发明治疗热性感冒的药物，选用通过理化检测既新鲜成分含量又高的药材，经

提取、浓缩、干燥、制粒等工艺制成得到颗粒剂或片剂药物。

[0029] 本发明治疗热性感冒的药物与传统汤剂药物相比,更有利于药物在体内吸收,既保持了汤剂奏效迅速的优点,又克服了临时煎煮的麻烦和易霉坏变质的缺点,较液体制剂性质稳定,便于服用、携带、贮存,同时,还可适当加入芳香剂、矫味剂、着色剂等,可制成色、香、味俱全的药物制剂,患者乐于服用,对小儿尤为适宜,必要时可考虑无糖的颗粒剂。

[0030] 本发明治疗热性感冒的药物具有质量标准统一、计量准确、有效成份稳定、确保疗效、便于服用携带、便于保管调配、便于制备等优点,符合现代社会高效率、快节奏的生活方式,并有利于市场供应的贮存和运输。同时,本发明为颗粒剂或片剂,采用水工艺全成分提取,保证了中药饮片气味和功能,是一种相当于生药饮片规定剂量的粉末状颗粒剂或片剂,安全、快捷、方便、疗效好,深受临床医生与广大患者的欢迎。

[0031] 本发明治疗热性感冒的药物进行临床研究及毒理学研究

[0032] (一)药效学研究

[0033] 一、解热实验一对内毒素致家兔发热体温的影响

[0034] 本发明治疗热性感冒的药物对内毒素致家兔发热体温的影响如表1所示,其中, $\bar{x} \pm S$, $n=10$ 。由表1可见,本发明治疗热性感冒的药物中、大剂量组均可降低内毒素所致家兔体温升高,在2h、3h和4h时作用最明显,与模型组比较有显著性差异($P<0.05$),提示本发明治疗热性感冒的药物具有较好的解热作用。在临床等效剂量下,本发明治疗热性感冒的药物的解热作用略优于对照组1和对照组2,本发明中所述对照组1和对照组2均为现有公知的常规中药配方治疗热性感冒的药物。

[0035] 二、解热实验一对干酵母致大鼠发热反应的影响

[0036] 本发明治疗热性感冒的药物对干酵母致大鼠发热反应的影响如表2所示,其中, $\bar{x} \pm S$, $n=10$ 。由表2可见,本发明治疗热性感冒的药物中、大剂量组均可降低干酵母所致大鼠体温升高,在6h、8h和10h时作用最明显,与模型组比较有显著性差异($P<0.05$),提示本发明治疗热性感冒的药物具有较好的解热作用。在临床等效剂量下,本发明治疗热性感冒的药物的解热作用略优于对照组1和对照组2。

[0037] 三、发汗实验一对正常大鼠足跖部汗液分泌的影响

[0038] 本发明治疗热性感冒的药物对正常大鼠足跖部汗液分泌的影响如表3所示,其中, $\bar{x} \pm S$, $n=10$ 。由表3可见,本发明治疗热性感冒的药物中、大剂量组大鼠足跖部汗点数增多,与正常对照组比较有显著性差异($P<0.05$),提示本发明治疗热性感冒的药物能促进大鼠足跖部汗液分泌,有发汗作用,在临床等效剂量下,本发明治疗热性感冒的药物的发汗作用略优于对照组1和对照组2。

[0039] 四、镇咳实验一对氨水引起小鼠引起小鼠咳嗽反应的影响

[0040] 本发明治疗热性感冒的药物对氨水引起小鼠引起小鼠咳嗽反应的影响如表4所示,其中, $\bar{x} \pm S$, $n=10$ 。由表4可见,本发明治疗热性感冒的药物中、大剂量组均能减少氨水引起的小鼠咳嗽次数并延长小鼠咳嗽潜伏期,与模型组比较有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示本发明治疗热性感冒的药物有止咳作用。在临床等效剂量下,本发明治疗热性感冒的药物的止咳作用优于对照组1和对照组2。

[0041] 五、化痰实验一对小鼠气管段酚红分泌的影响

[0042] 本发明治疗热性感冒的药物对小鼠气管段酚红分泌的影响如表5所示,其中, $\bar{x}\pm S$, $n=10$ 。由表5可见,本发明治疗热性感冒的药物中、大剂量组小鼠气管段酚红含量增加,与正常对照组比较有显著性差异($P<0.05$),提示本发明治疗热性感冒的药物能足进小鼠气管段酚红分泌,有化痰作用。在临床等效剂量下,本发明治疗热性感冒的药物的化痰作用与对照组1相当,略优于对照组2。

[0043] 六、抗病毒实验—对流感病毒感染小鼠的死亡保护作用

[0044] 本发明治疗热性感冒的药物对流感病毒感染小鼠的死亡保护作用如表6所示,其中, $\bar{x}\pm S$, $n=10$ 。由表6可见,本发明治疗热性感冒的药物中、大剂量组均能降低流感病毒感染小鼠的死亡率并延长平均存活时间,与模型组比较有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示本发明治疗热性感冒的药物对流感病毒感染小鼠有定的保护作用。在临床等效剂量下,本发明治疗热性感冒的药物的保护作用优于对照组1和对照组2。

[0045] 其中,表1至表6中,与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

[0046] 七、抗菌实验—对金黄色葡萄球菌感染小鼠的保护作用

[0047] 本发明治疗热性感冒的药物对金黄色葡萄球菌感染小鼠的保护作用如表7所示。由表7可见,本发明治疗热性感冒的药物中、大剂量组能降低金黄色葡萄球菌感染小鼠的死亡率,与模型组比较有显著性差异($P<0.05$),提示本发明治疗热性感冒的药物对金黄色葡萄球菌感染小鼠有定的保护作用。在临床等效剂量下,本发明治疗热性感冒的药物的保护作用优于对照组1和对照组2。

[0048] 八、抗菌实验—对大肠杆菌感染小鼠的保护作用

[0049] 本发明治疗热性感冒的药物对大肠杆菌感染小鼠的保护作用如表8所示。由表8可见,本发明治疗热性感冒的药物大剂量组能降低大肠杆菌感染小鼠的死亡率,与模型组比较有显著性差异($P<0.05$),提示本发明治疗热性感冒的药物对大肠杆菌感染小鼠有定的保护作用。在临床等效剂量下,本发明治疗热性感冒的药物的保护作用优于对照组1,与对照组2相当。

[0050] (二) 药品稳定性研究

[0051] 对本品按照质量标准进行加速条件稳定性考察及室温条件下稳定性考察。

[0052] 【性状】本品为黄棕色颗粒;味甜、微苦。

[0053] 【鉴别】(1) 取本品10g,置具塞锥形瓶中,加甲醇20ml,超声处理(功率250W,频率40kHz)30分钟,滤过,滤液蒸干,残渣加水20ml使溶解,再加稀盐酸2ml,置水浴中加热30分钟,放冷,用乙醚振摇提取2次,每次20ml,合并乙醚液浓缩蒸干,残渣加乙酸乙酯1ml使溶解,作为供试品溶液。另取玫瑰花对照药材1g,同法制成对照药材溶液。照薄层色谱法(中国药典2010年版一部附录VIB)试验,吸取对照药材溶液 $5\mu\text{l}$,供试品溶液 $10\mu\text{l}$,分别点于同一硅胶GF254薄层板上,以甲苯-乙酸乙酯-甲酸(6:4:0.6)为展开剂,展开,取出,晾干,分别在日光和紫外光灯(254nm)下检视,供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置显相同颜色的斑点。

[0054] (2) 取本品5g,加热水30ml使溶解,离心,取上清液,用正丁醇振摇提取2次,每次30ml,合并正丁醇液,用水洗涤2次,每次30ml,合并正丁醇溶液,蒸干。残渣加甲醇5ml使溶解,作为供试品溶液。另取甘草对照药材1g,加乙醚40ml,加热回流1小时,过滤,药渣加甲醇30ml,加热回流1小时,滤过,滤液蒸干,残渣加水40ml使溶解,用正丁醇振摇提取3次,每次

20ml,合并正丁醇液,用水洗涤3次,每次20ml,正丁醇液蒸干,残渣加甲醇5ml使溶解,作为对照药材溶液。照薄层色谱法(中国药典2010年版一部附录VIB)试验,吸取上述两种溶液各5 μ l,分别点于同一硅胶GF254薄层板上,以乙酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水(15:1:1:2)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,在105℃加热至斑点显色清晰,置紫外光灯(366nm)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。

[0055] 【检查】应符合颗粒剂项下有关的各项规定(中国药典2010年版一部附录I C)。

[0056] 【含量测定】照高效液相色谱法(中国药典2010年版一部附录VID)测定。

[0057] 色谱条件与系统适用性试验以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以乙腈为流动相A,以0.05%磷酸溶液为流动相B,按表9中的规定进行梯度洗脱;检测波长为237nm。理论板数按甘草酸峰计算应不低于3000。

[0058] 对照品溶液的制备取甘草酸铵对照品适量,精密称定,加70%乙醇制成每1ml含0.1mg的溶液,即得。(每1ml折合甘草酸为0.0980mg)

[0059] 供试品溶液的制备取装量差异项下的本品,研细,取约0.6g,精密称定,置50ml量瓶中,加70%乙醇约45ml,超声处理(250W,40kHz)30分钟,取出,放冷,加70%乙醇至刻度,摇匀,滤过,即得。

[0060] 表10为加速条件下稳定性试验数据

[0061] 表11为室温条件下稳定性试验报告

[0062] (三)、毒理学试验:

[0063] 1、急性毒性试验:

[0064] 方法:40只昆明小鼠,雌雄各半,按体重随机分为2组:溶媒对照组(0.5%羧甲基纤维素钠溶液)、本发明治疗热性感冒的药物组(16g/kg);每组20只动物,雌雄各半;0.4ml/10g灌胃给药,共1次;给药后连续观察14d;每天观察并记录动物的一般状况,分别于给药第1天、第7天、第14天称取动物体重;试验结束,处死动物进行剖检,观察主要脏器,记录解剖所见,若有肉眼可见异常的组织器官,进行组织病理学检查。

[0065] 结果:(1)一般观察结果:溶媒对照组给予0.5%羧甲基纤维素钠溶液后,未见异常现象出现;单次给予本发明治疗热性感冒的药物组给药5-10min后,所有动物出现活动减少、精神萎靡现象,给药4-6h后动物陆续出现腹泻(15/20);第2天部分动物活动减少、萎靡、腹泻(12/20);第3天部分动物活动减少、精神萎靡(3/20),毛竖立(1/20);观察第4天至第14天给药组动物均未见异常。

[0066] (2)体重变化:给药前各组动物体重无显著性差异;给药当天、第7天、第14天体重变化情况表明,在灌胃给予本发明治疗热性感冒的药物组(16g/kg)后,供试品对小鼠体重的增长有显著的影响,可明显降低动物的体重;

[0067] (3)大体解剖检查:观察14天后,对各组动物进行大体解剖检查,肉眼未见异常的组织器官。

[0068] 2、长期毒性试验

[0069] 方法:150只SD大鼠,雌雄各半,按体重随机分为5组:本发明治疗热性感冒的药物次低(0.5g/kg)、低(1.0g/kg)、中(2.0g/kg)、高(4.0g/kg)4个剂量组,溶媒对照组;每组30只动物,雌雄各半;供试品灌胃给予大鼠,每天1次,连续1个月;停药后恢复期3周;每天进行一般症状观察,观察计算体重、进食量、主要脏器重量及脏器系数,检测外周血液学(含血

凝)、血液生化学、电解质等指标;末次给药结束及恢复期结束后每组分别剖杀2/3动物(雌雄各半)及1/3动物(雌雄各半),观察动物脏器变化、称量脏器重量及进行病理组织学检查。

[0070] 结果:(1)一般状况观察、体重及进食量:给药组大鼠随着剂量的增加动物出现了稀便、腹泻(水样便)、活动减少、竖毛、萎靡,高剂量有5只动物死亡,次低剂量组和低剂量组与对照组比较未见明显毒性症状;虽然各给药组动物进食量与对照组比较无减少或增加的规律性变化,但可见低、中、高剂量组动物体重剂量有剂量依赖性的降低,表明本发明治疗热性感冒的药物对大鼠的体重有一定的影响。

[0071] (2)外周血液学检查:末期本发明治疗热性感冒的药物低中高剂量组WBC均有所升高,考虑与药物引起的动物腹泻有关;恢复期各给药组WBC均降低,虽然低、中剂量组低于对照组,但在本中心SD大鼠背景数据范围内,且变化趋势无明显毒理学意义。

[0072] 末期RBC、HGB、HCT、MCH、MCHC以及恢复期LYMPH、MID、RBC、HGB、HCT等指标,虽然与对照组比较有所增减,偶有统计学意义,但绝对值差别较小,或者变化趋势无明显毒理学意义,认为与本供试品毒性关系不大。

[0073] 与对照组比较,末期高剂量组PLT显著升高($P < 0.01$),考虑与药物所致的动物腹泻引起肠道炎症有关。

[0074] (3)血生化指标和电解质检查:

[0075] Crea、BUN与对照组比较偶有差异,但变化无剂量规律性,且肾脏组织病理学光镜检查未见明显病变,认为与本供试品毒性关系不大。

[0076] AST、ALT、ALP与对照组比较偶有差异,但变化无剂量规律性,且肝脏组织病理学光镜检查未见明显病变,认为与本供试品毒性关系不大。

[0077] CHO、TG、TP、GLU与对照组比较偶有差异,但变化无剂量规律性或绝对值差别较小,认为与本供试品毒性关系不大。

[0078] K^+ 、 Cl^- 电解质指标与对照组比较,虽有统计学差异,但考虑与标准差太小有关;末期中、高剂量组 Na^+ 升高可能与动物腹泻引起的脱水有关,恢复期虽有统计学差异,但变化无剂量规律性,且绝对值差别较小,认为与本供试品毒性关系不大。

[0079] (4)大体解剖检查:末期:中剂量组5只动物出现肠胀气,高剂量组动物(20/20)出现胃肠充血、肠胀气,其余各组动物大体解剖检查未见异常;恢复期:各组动物大体解剖检查未见脏器异常。考虑本发明治疗热性感冒的药物可能有一定的胃肠毒性,但毒性可逆。

[0080] (5)脏器重量及系数:

[0081] 肝脏重量和肝脏系数随药物剂量增加,有逐渐增加的趋势,但肝脏组织病理学光镜检查未见明显病变,认为与本供试品毒性关系不大。

[0082] 末期、恢复期给药组大鼠心脏、脑、脾脏、肾脏、胸腺重量和脏器系数有降低趋势(恢复期雌性动物脏器重量与对照比较无统计学差异),中、高剂量组较明显,考虑与动物的长期腹泻所致的营养不良有关,影响了各器官的正常生长,尤其对雄性动物较明显,恢复期结束中、高剂量组动物心脏、脑、脾脏、肾脏、胸腺重量仍有降低趋势。

[0083] 子宫、睾丸、附睾重量和系数偶有统计学差异,但无剂量规律性变化,考虑与供试品无关。

[0084] (6)组织病理学检查:

[0085] 组织病理学检查未见明显的毒性靶器官,但个别脏器有轻微的病理学改变。

[0086] 肺脏:除1例中度肺淤血外(给药过程中死亡鼠),各组部分大鼠肺间质可见淋巴细胞浸润,各组肺间质小动脉均有几例管壁增厚。

[0087] 肝脏:各组均有几例肝细胞水肿,点状坏死较为普遍,其中末期高剂量组有3例中~重度肝淤血(给药过程中死亡鼠)。

[0088] 各组小肠黏膜、大肠黏膜下均有几例淋巴细胞浸润;宫颈黏膜下及子宫内膜间质均可见几例嗜酸性粒细胞浸润。上述脏器各组间病变例数差异不大,考虑为动物自身病变,而非药物毒性所致。其余脏器未见明显病理变化。在本次实验条件下无显著的药物关联性毒性靶器官。

[0089] 毒理试验总结与评价

[0090] 急性毒性试验表明,本发明治疗热性感冒的药物(不含辅料)以最大给药容量(0.4ml/10g)、最大给药浓度(40%)单次灌胃给予小鼠,供试品可引起动物腹泻;其最大给药量为16g/kg,相当于临床人拟用剂量的240倍。

[0091] 长期毒性试验表明,在本实验条件下,以本发明治疗热性感冒的药物0.5(0.83g原药)、1.0(1.66g原药)、2.0(3.32g原药)、4.0(6.64g原药)g/kg,分别为临床成人每日每公斤体重用药量的7.5、15、30、60倍,连续灌胃给予大鼠1个月,停药后恢复期3周。

[0092] (1)与对照组相比较,给药组大鼠随着剂量的增加动物出现了稀便、腹泻(水样便)、活动减少、竖毛、萎靡,中剂量可致部分动物出现稀便和腹泻,高剂量可致动物死亡,次低剂量组和低剂量组与对照组比较未见明显毒性症状;中、高剂量组可降低动物体重,对动物的胃肠道有一定的毒性,但毒性可逆;对大鼠肝脏、心脏、脑、脾脏、肾脏、胸腺等脏器的生长有一定影响,但组织病理学光镜检查未见明显病变。

[0093] (2)本发明治疗热性感冒的药物大鼠安全剂量为1.0(1.66g原药)g/kg,相当于人临床拟用剂量倍数的15倍。

[0094] 综上所述,本发明首次采用中药配方得到用于治疗 and 预防热性感冒的颗粒剂或片剂药物,具有药效迅速、药效保质期长、药效稳定和服用方便的特点;同时,本发明制备方法安全、简便,得到的颗粒剂药物便于贮存和运输。

[0095] 以上技术特征构成了本发明的实施例,其具有较强的适应性和实施效果,可根据实际需要增减非必要的技术特征,来满足不同情况的需求。

[0096] 表1

组别	剂量 (g/Kg)	致热后体温与基础体温差值 ($\Delta T/^\circ\text{C}$)				
		1h	2h	3h	4h	5h
模型组	—	1.66±0.38	1.89±0.35	1.98±0.40	1.55±0.32	0.96±0.36
对照组 1	1.67	1.47±0.35	1.42±0.30*	1.49±0.16*	1.14±0.28*	0.85±0.30
对照组 2	0.43	1.52±0.40	1.47±0.28*	1.48±0.44*	1.16±0.29*	0.74±0.30
本专利产品	0.26	1.49±0.49	1.48±0.47	1.45±0.42	1.28±0.41	0.94±0.16
—	0.52	1.42±0.36	1.38±0.28*	1.43±0.38*	1.09±0.23*	0.72±0.28
—	1.04	1.40±0.35	1.35±0.39*	1.25±0.48*	0.96±0.38*	0.53±0.20*

[0097]

[0098] 表2

组别	剂量 (g/Kg)	致热后体温与基础体温差值 ($\Delta T/^\circ\text{C}$)			
		4h	6h	8h	10h
模型组	—	0.87±0.38	1.58±0.35	1.98±0.32	1.79±0.31
对照组 1	0.38	0.84±0.36	1.27±0.29*	1.58±0.40*	1.57±0.34
对照组 2	0.80	0.77±0.28	1.21±0.29*	1.66±0.32*	1.50±0.27*
本专利产品	0.49	0.78±0.24	1.28±0.41	1.67±0.47	1.60±0.58
	0.98	0.75±0.38	1.19±0.48*	1.53±0.51*	1.40±0.47*
	1.96	0.73±0.36	1.16±0.46*	1.47±0.48*	1.39±0.46*

[0100] 表3

组别	剂量剂量 (g/Kg)	60 分钟内汗点数
正常对照组	—	88.6±22.3
对照组 1	3.18	110.5±23.5*
对照组 2	0.80	111.0±29.4
本专利产品	0.49	109.8±38.1
	0.98	117.6±31.7*
	1.96	123.0±33.3*

[0102] 表4

组别	剂量剂量 (g/Kg)	咳嗽次数 (次)	咳嗽潜伏期 (s)
模型组	—	49.1±14.9	22.5±8.6
对照组 1	4.60	36.4±11.9*	31.0±10.0
对照组 2	1.16	36.3±12.1*	30.6±8.4
本专利产品	0.71	38.1±12.5*	30.2±11.8
	1.42	33.4±9.7*	36.4±11.2*
	2.84	31.9±9.6**	39.3±10.6*

[0104] 表5

[0105]

组别	剂量剂量 (g/Kg)	酚红含量 ($\mu\text{g/ml}$)
模型组	—	0.79 \pm 0.71
对照组 1	4.60	0.93 \pm 0.23
对照组 2	1.16	0.96 \pm 0.19*
本专利产品	0.71	0.93 \pm 0.17
	1.42	0.99 \pm 0.17*
	2.84	1.02 \pm 0.21*

[0106] 表6

[0107]

组别	剂量 (g/kg)	死亡数 (只)	死亡率 (%)	死亡保护率 (%)	平均存活时间 (%)	生命延长率 (%)
模型组	—	9	90	—	8.2 \pm 2.5	—
利巴韦林	0.06	1	10**	88.9	13.6 \pm 1.3**	65.9
对照组 1	4.60	5	50	44.4	11.0 \pm 3.2*	34.1
对照组 2	1.16	6	60	33.3	10.4 \pm 3.2	26.8
本专利产品	0.71	6	60	33.3	10.9 \pm 3.1	32.9
	1.42	4	40*	55.6	11.6 \pm 3.1*	41.5
	2.84	4	40*	55.6	11.7 \pm 3.0*	42.7

[0108] 表7

[0109]

组别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	死亡数 (只)	死亡率 (%)	死亡保护率 (%)
模型组	10	—	9	90	—
对照组1	10	4.60	5	50	44.4
对照组2	10	1.16	5	50	44.4
本专利产品	10	0.71	6	60	33.3
	10	1.42	4	40*	55.6
	10	2.84	4	40*	55.6

[0110] 表8

[0111]

组别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	死亡数 (只)	死亡率 (%)	死亡保护 (%)
模型组	10	—	9	90	—
对照组1	10	4.60	5	50	44.4
对照组2	10	1.16	6	60	33.3
本专利产品	10	0.71	7	70	22.2

	10	1.42	5	50	44.4
	10	2.84	4	40*	55.6

[0112] 表9

[0113]	组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	死亡数(只)	死亡率(%)	死亡保护率(%)
	模型组	10	—	9	90	—
	对照组1	10	4.60	5	50	44.4
	对照组2	10	1.16	6	60	33.3
	本专利产品	10	0.71	7	70	22.2
		10	1.42	5	50	44.4
		10	2.84	4	40*	55.6

[0114] 表10

检测项目		测定时间				
		0月	1月	2月	3月	6月
性 状		本品为黄棕色颗粒；味甜、微苦。	本品为黄棕色颗粒；味甜、微苦。	本品为黄棕色颗粒；味甜、微苦。	本品为黄棕色颗粒；味甜、微苦。	本品为黄棕色颗粒；味甜、微苦。
薄层色谱鉴别	(1) 玫瑰花	检出玫瑰花	检出玫瑰花	检出玫瑰花	检出玫瑰花	检出玫瑰花
	(2) 甘草	检出甘草	检出甘草	检出甘草	检出甘草	检出甘草
检 查	(1) 粒度(应小于15%)	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	(2) 重量差异(应±7%)	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
	(3) 水分(应小于6.0%)	4.73	4.82	5.09	5.12	5.19
含量测定	甘草酸含量(mg/袋)	40.32	42.01	40.03	38.49	40.05
微生物检查	细菌数(应不得过1000个/g)	小于10个	小于10个	小于10个	小于10个	小于10个
	霉菌和酵母菌数(应不得过100个/g)	小于10个	小于10个	小于10个	小于10个	小于10个
	大肠埃希菌(应不得检出)	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出

[0115] 表11

[0117]

检测项目		测定时间		
		0月	3月	6月
性 状		本品为黄棕色颗粒； 味甜、微苦。	同0月	同0月
薄层色谱鉴别	(1) 玫瑰花	检出玫瑰花	检出玫瑰花	检出玫瑰花
	(2) 甘草	检出甘草	检出甘草	检出甘草
检 查	(1) 粒度(应小于15%)	符合规定	符合规定	符合规定
	(2) 重量差异(应±7%)	符合规定	符合规定	符合规定
	(3) 水分(应小于6.0%)	4.73	4.79	4.97
含量测定	甘草酸含量(mg/袋)	40.32	40.29	39.45
微生物检查	细菌数(应不得过1000个/g)	小于10个	小于10个	小于10个
	霉菌和酵母菌数 (应不得过100个/g)	小于10个	小于10个	小于10个
	大肠埃希菌(应不得检出)	未检出	未检出	未检出