

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610041973.5

[51] Int. Cl.

*A61K 36/9066 (2006.01)*

*A61K 9/08 (2006.01)*

*A61K 9/10 (2006.01)*

*A61K 9/16 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

*A61K 9/48 (2006.01)*

[43] 公开日 2006年11月8日

[11] 公开号 CN 1857677A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 15/00 (2006.01)*

*A61P 35/00 (2006.01)*

*A61K 35/64 (2006.01)*

*A61K 35/62 (2006.01)*

[22] 申请日 2006.3.24

[21] 申请号 200610041973.5

[71] 申请人 郭建华

地址 726000 陕西省商洛市北新街中段 135 号

[72] 发明人 郭建华 郭永逵

[74] 专利代理机构 西安永生专利代理有限责任公司  
代理人 申忠才

权利要求书 1 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

治疗子宫肌瘤的口服药物

[57] 摘要

一种治疗子宫肌瘤的口服药物，它是由赤芍 5 ~ 15、川芎 5 ~ 15、桃仁 4 ~ 14、蒲黄 4 ~ 14、三棱 4 ~ 14、莪术 4 ~ 14、马鞭草 3 ~ 13、鸡血藤 3 ~ 13、水蛭 0.5 ~ 3、土鳖虫 0.5 ~ 3 重量份配比的中药原料按常规制剂方法制备的药剂。本发明药物经药效试验表明，本发明药物可抑制模型小鼠子宫肌瘤和模型大鼠的子宫肌瘤，能够改善子宫肌瘤模型大鼠和子宫肌瘤模型小鼠的病理组织学异常，可抑制模型大鼠子宫炎症，抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀，可减少醋酸所致的小鼠扭体次数，具有镇痛作用，可缩短小鼠断尾出血时间而对凝血时间没有明显影响。说明本发明药物具有抑制子宫肌瘤、抗炎、镇痛及止血作用。本发明药物可进入临床试验。

1、一种治疗子宫肌瘤的口服药物，其特征在于它是由下述重量份配比的中药原料按常规制剂方法制备的药剂：

|     |         |     |          |
|-----|---------|-----|----------|
| 赤 芍 | 5~15 份  | 川 芎 | 5~15 份   |
| 桃 仁 | 4~14 份  | 蒲 黄 | 4~14 份   |
| 三 棱 | 4~14 份  | 莪 术 | 4~14 份   |
| 马鞭草 | 3~13 份  | 鸡血藤 | 3~13 份   |
| 水 蛭 | 0.5~3 份 | 土鳖虫 | 0.5~3 份。 |

2、按照权利要求 1 所述的治疗子宫肌瘤的口服药物，其特征在于其中各中药原料的重量份配比是：

|     |        |     |         |
|-----|--------|-----|---------|
| 赤 芍 | 8~14 份 | 川 芎 | 8~14 份  |
| 桃 仁 | 8~12 份 | 蒲 黄 | 8~12 份  |
| 三 棱 | 6~12 份 | 莪 术 | 6~12 份  |
| 马鞭草 | 6~10 份 | 鸡血藤 | 6~10 份  |
| 水 蛭 | 1~ 2 份 | 土鳖虫 | 1~ 2 份。 |

3、按照权利要求 1 所述的治疗子宫肌瘤的口服药物，其特征在于其中各中药原料的重量份配比是：

|     |       |     |        |
|-----|-------|-----|--------|
| 赤 芍 | 11 份  | 川 芎 | 11 份   |
| 桃 仁 | 10 份  | 蒲 黄 | 9 份    |
| 三 棱 | 9 份   | 莪 术 | 9 份    |
| 马鞭草 | 8 份   | 鸡血藤 | 8 份    |
| 水 蛭 | 1.5 份 | 土鳖虫 | 1.5 份。 |

4、按照权利要求 1 所述的治疗子宫肌瘤的口服药物，其特征在于：所说的口服药剂是制剂学上所说的胶囊剂或片剂或颗粒剂或口服液剂。

## 治疗子宫肌瘤的口服药物

### 技术领域

本发明属于含有原料或其与不明结构之反应产物的医用配制品技术领域，具体涉及到来源于植物的材料。

### 背景技术

子宫肌瘤是女性生殖器官中最常见的良性肿瘤，也是人体最常见的肿瘤之一，在女性所有良性肿瘤中约占 51.87%，且发病年龄趋于年轻化。它好发于生育年龄的妇女，30~50 岁约占 70-80%，虽恶变率极低，但其引发的月经过多，肌瘤压迫症状，继发不同程度的贫血、自然流产、不孕等严重影响妇女身心健康。目前，子宫肌瘤的治疗方法已呈多样化。西医保守治疗主要是选用激素类药物，如 GnRh-a 制剂 Ru-486、三苯氧胺、内美通、雄激素类等，亦有用棉酚、维生素、雷公藤多甙片等治疗的。手术治疗有全子宫切除术、次全子宫切除术、子宫肌瘤剔除术、内窥镜手术（宫腔镜、腹腔镜手术）、保留部分子宫内膜的手术、介入治疗（子宫动脉栓塞术）、子宫肌瘤自凝刀疗法、激光治疗（激光纤维加热及液化肌瘤组织）等。但因激素等治疗的副作用以及因患者不愿手术、未婚和生育年龄未曾生育、担心影响夫妻生活等原因，接受者不多。而中医药治疗既能明显改善症状，甚至使肌瘤消散，又不影响生育，有其独特效果，且副作用小、费用低廉。显示了中医药治疗本病的独特优势和广阔前景。目前临床上迫切需要解决的技术问题是提供一种治疗子宫肌瘤的中药制剂。

### 发明内容

本发明所要解决的技术问题在于克服上述药物的缺点，提供一种疗效显著无毒副作用的治疗子宫肌瘤的口服药物。

解决上述技术问题所采用的技术方案它是以下述重量份配比的中药原料按常规制剂方法制成的口服药剂：

|    |       |    |       |
|----|-------|----|-------|
| 赤芍 | 5~15份 | 川芎 | 5~15份 |
| 桃仁 | 4~14份 | 蒲黄 | 4~14份 |
| 三棱 | 4~14份 | 莪术 | 4~14份 |

|     |        |     |         |
|-----|--------|-----|---------|
| 马鞭草 | 3~13份  | 鸡血藤 | 3~13份   |
| 水蛭  | 0.5~3份 | 土鳖虫 | 0.5~3份。 |

制备本发明药物的优选中药原料重量份配比是：

|     |       |     |       |
|-----|-------|-----|-------|
| 赤芍  | 8~14份 | 川芎  | 8~14份 |
| 桃仁  | 8~12份 | 蒲黄  | 8~12份 |
| 三棱  | 6~12份 | 莪术  | 6~12份 |
| 马鞭草 | 6~10份 | 鸡血藤 | 6~10份 |
| 水蛭  | 1~2份  | 土鳖虫 | 1~2份。 |

制备本发明药物的最佳中药原料重量份配比是：

|     |      |     |       |
|-----|------|-----|-------|
| 赤芍  | 11份  | 川芎  | 11份   |
| 桃仁  | 10份  | 蒲黄  | 9份    |
| 三棱  | 9份   | 莪术  | 9份    |
| 马鞭草 | 8份   | 鸡血藤 | 8份    |
| 水蛭  | 1.5份 | 土鳖虫 | 1.5份。 |

将上述各组分按常规方法制成的口服药剂是制剂学上所说的片剂或颗粒剂或胶囊剂或口服液剂。

本发明配比中的赤芍，味苦，性微寒，归肝、脾经，功擅活血祛瘀，擅治经闭痛经，疝瘕积聚，崩带淋浊等症。桃仁，味苦、甘，性平，归心、肝、大肠经，功能活血祛瘀，擅治痛经，血滞经闭，产后瘀滞腹痛，癥瘕结块。马鞭草，味苦、辛，性微寒，归肝、脾经，功能活血通经，清热解毒，主治血瘀经闭，痛经，癥瘕。土鳖虫，具有破血逐瘀之功，主治血瘀经闭，癥瘕积聚。

本发明药物胶囊剂的制备方法如下：

本发明配比中的土鳖虫、水蛭粉碎成细粉，备用。川芎、莪术粉碎成粗粉，加8倍量水提取挥发油，提取时间6小时，挥发油备用，药液另器收集；药渣与赤芍、蒲黄、三棱、马鞭草、鸡血藤加10倍量水加热至80℃时，再加入桃仁，继续加热，煎煮三次，每次1.5小时，提取液与提取挥发油后的药液合并，浓缩至相对密度为1.12~1.30(60℃测)，加入乙醇使含醇量达60%，静置，滤过，滤液回收乙醇至无醇味，与土鳖虫和水蛭粉混合，干燥，粉碎成细粉，制粒，再喷入挥发油，混匀，装胶囊。每粒重0.3g，每克含中药原料7.8g。

本发明药物片剂的制备工艺如下：

本发明药物片剂所用的中药原料以及重量配比与本发明药物胶囊剂所用的中药原料完全相同，中药原料的提取工艺步骤与本发明胶囊剂制备工艺中药原料的提取工艺步骤相同，所用的辅料以及其它工艺步骤按片剂的常规制备工艺进行。每片重 0.5g，每克含生药 4.68g。

本发明药物颗粒剂的制备工艺如下：

本发明药物颗粒剂所用的中药原料以及重量配比与本发明药物胶囊剂所用的中药原料完全相同，中药原料的提取工艺步骤与本发明胶囊剂制备工艺中药原料的提取工艺步骤相同，所用的辅料以及其它工艺步骤按颗粒剂的常规制备工艺进行。每袋重 5g，每克含中药原料 1.404g。

本发明药物口服液的制备工艺如下：

本发明药物口服液所用的中药原料以及重量配比与本发明药物胶囊剂完全相同，中药原料的提取工艺步骤与本发明胶囊剂制备工艺中药原料的提取工艺步骤相同，所用的辅料和其它工艺步骤按照口服液的常规制备工艺进行。每瓶 10mL，每毫升含中药原料 0.702g。

本发明药物经药效试验表明，本发明药物可抑制模型小鼠子宫肌瘤和模型大鼠的子宫肌瘤，能够改善子宫肌瘤模型大鼠和子宫肌瘤模型小鼠的病理组织学异常，可抑制模型大鼠子宫炎症，抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀，可减少醋酸所致的小鼠扭体次数，具有镇痛作用，可缩短小鼠断尾出血时间而对凝血时间没有明显影响。说明本发明药物具有抑制子宫肌瘤、抗炎、镇痛及止血作用。本发明药物可进入临床试验。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明进一步详细说明，但本发明不限于这些实施例。

实施例 1

以生产本发明药物胶囊剂产品 1000 粒为例所用的中药原料和辅料及其配比为：

|     |      |     |          |
|-----|------|-----|----------|
| 赤芍  | 330g | 川芎  | 330g     |
| 桃仁  | 300g | 蒲黄  | 270g     |
| 三棱  | 270g | 莪术  | 270g     |
| 马鞭草 | 240g | 鸡血藤 | 240g     |
| 水蛭  | 45g  | 土鳖虫 | 45g      |
| 淀粉  |      |     | 加至 300g。 |

其制备方法如下:

将本发明配比中的土鳖虫、水蛭粉碎成细粉, 备用。川芎、莪术粉碎成粗粉, 加8倍量水提取挥发油, 提取时间6小时, 挥发油备用, 药液另器收集; 药渣与赤芍、蒲黄、三棱、马鞭草、鸡血藤加10倍量水加热至80℃时, 再加入桃仁, 继续加热, 煎煮三次, 每次1.5小时, 提取液与提取挥发油后的药液合并, 浓缩至相对密度为1.12~1.30(60℃测), 加入乙醇使含醇量达60%, 静置, 滤过, 滤液回收乙醇至无醇味, 与土鳖虫和水蛭粉混合, 干燥, 粉碎成细粉, 制粒, 再喷入挥发油, 混匀, 装1000粒胶囊。每粒重0.3g, 每克含中药原料7.8g。

以生产本发明药物片剂产品1000片为例所用的中药原料和辅料及其配比为:

|     |      |     |         |
|-----|------|-----|---------|
| 赤芍  | 330g | 川芎  | 330g    |
| 桃仁  | 300g | 蒲黄  | 270g    |
| 三棱  | 270g | 莪术  | 270g    |
| 马鞭草 | 240g | 鸡血藤 | 240g    |
| 水蛭  | 45g  | 土鳖虫 | 45g     |
| 淀粉  |      |     | 加至500g。 |

其制备工艺按本发明片剂的制备工艺进行。每片重0.5g, 每克含中药原料4.68g。

以生产本发明颗粒剂产品1000g为例所用的中药原料和辅料及其重量配比为:

|     |      |     |          |
|-----|------|-----|----------|
| 赤芍  | 198g | 川芎  | 198g     |
| 桃仁  | 180g | 蒲黄  | 162g     |
| 三棱  | 162g | 莪术  | 162g     |
| 马鞭草 | 144g | 鸡血藤 | 144g     |
| 水蛭  | 27g  | 土鳖虫 | 27g      |
| 蔗糖  |      |     | 400g     |
| 糊精  |      |     | 加至1000g。 |

其制备工艺按本发明颗粒剂的制备工艺进行。每袋重5g, 每克含中药原料1.404g。

以生产本发明口服液产品1000mL为例所用的中药原料和辅料及其重量配比为:

|    |     |    |     |
|----|-----|----|-----|
| 赤芍 | 99g | 川芎 | 99g |
| 桃仁 | 90g | 蒲黄 | 81g |

|     |       |     |           |
|-----|-------|-----|-----------|
| 三 棱 | 81g   | 莪 术 | 81g       |
| 马鞭草 | 72g   | 鸡血藤 | 72g       |
| 水 蛭 | 13.5g | 土鳖虫 | 13.5g     |
| 蔗 糖 |       |     | 400g      |
| 蒸馏水 |       |     | 加至 1000g。 |

其制备工艺按本发明口服液的制备工艺进行。每瓶 10mL，每毫升含中药原料 0.702g。

在本实施例的配比中，中药原料各组分的重量份为：

|     |       |     |        |
|-----|-------|-----|--------|
| 赤 芍 | 11 份  | 川 芎 | 11 份   |
| 桃 仁 | 10 份  | 蒲 黄 | 9 份    |
| 三 棱 | 9 份   | 莪 术 | 9 份    |
| 马鞭草 | 8 份   | 鸡血藤 | 8 份    |
| 水 蛭 | 1.5 份 | 土鳖虫 | 1.5 份。 |

#### 实施例 2

以生产本发明药物胶囊剂产品 1000 粒为例所用的中药原料和辅料及其配比为：

|     |      |     |          |
|-----|------|-----|----------|
| 赤 芍 | 297g | 川 芎 | 297g     |
| 桃 仁 | 278g | 蒲 黄 | 278g     |
| 三 棱 | 278g | 莪 术 | 278g     |
| 马鞭草 | 258g | 鸡血藤 | 258g     |
| 水 蛭 | 59g  | 土鳖虫 | 59g      |
| 淀 粉 |      |     | 加至 300g。 |

其制备工艺与实施例 1 胶囊剂的制备工艺相同。每粒重 0.3g，每克含中药原料 7.8g。

以生产本发明药物片剂产品 1000 片为例所用的中药原料和辅料及其配比为：

|     |      |     |          |
|-----|------|-----|----------|
| 赤 芍 | 297g | 川 芎 | 297g     |
| 桃 仁 | 278g | 蒲 黄 | 278g     |
| 三 棱 | 278g | 莪 术 | 278g     |
| 马鞭草 | 258g | 鸡血藤 | 258g     |
| 水 蛭 | 59g  | 土鳖虫 | 59g      |
| 淀 粉 |      |     | 加至 500g。 |

其制备工艺按本发明片剂的制备工艺进行。每片重 0.5g，每克含生药 4.68g。

以生产本发明颗粒剂产品 1000g 为例所用的中药原料和辅料及其重量配比为：

|     |      |     |           |
|-----|------|-----|-----------|
| 赤芍  | 178g | 川芎  | 178g      |
| 桃仁  | 167g | 蒲黄  | 167g      |
| 三棱  | 167g | 莪术  | 167g      |
| 马鞭草 | 154g | 鸡血藤 | 154g      |
| 水蛭  | 36g  | 土鳖虫 | 36g       |
| 蔗糖  |      |     | 400g      |
| 糊精  |      |     | 加至 1000g。 |

其制备工艺按本发明颗粒剂的制备工艺进行。每袋重 5g，每克含中药原料 1.404g。

以生产本发明口服液产品 1000mL 为例所用的中药原料和辅料及其重量配比为：

|     |     |     |           |
|-----|-----|-----|-----------|
| 赤芍  | 90g | 川芎  | 90g       |
| 桃仁  | 83g | 蒲黄  | 83g       |
| 三棱  | 83g | 莪术  | 83g       |
| 马鞭草 | 77g | 鸡血藤 | 77g       |
| 水蛭  | 18g | 土鳖虫 | 18g       |
| 蔗糖  |     |     | 400g      |
| 蒸馏水 |     |     | 加至 1000g。 |

其制备工艺按本发明口服液的常规制备工艺进行。每瓶 10mL，每毫升含中药原料 0.702g。

在本实施例的配比中，中药原料各组分的重量份为：

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 赤芍  | 15份 | 川芎  | 15份 |
| 桃仁  | 14份 | 蒲黄  | 14份 |
| 三棱  | 14份 | 莪术  | 14份 |
| 马鞭草 | 13份 | 鸡血藤 | 13份 |
| 水蛭  | 3份  | 土鳖虫 | 3份。 |

### 实施例 3

以生产本发明药物胶囊剂产品 1000 粒为例所用的中药原料和辅料及其配比为：

|    |      |    |      |
|----|------|----|------|
| 赤芍 | 354g | 川芎 | 354g |
|----|------|----|------|



|     |      |     |         |
|-----|------|-----|---------|
| 桃 仁 | 284g | 蒲 黄 | 284g    |
| 三 棱 | 284g | 莪 术 | 284g    |
| 马鞭草 | 213g | 鸡血藤 | 213g    |
| 水 蛭 | 35g  | 土鳖虫 | 35g     |
| 淀 粉 |      |     | 加至 300g |

其制备工艺与实施例 1 胶囊剂的制备工艺相同。每粒重 0.3g，每克含中药原料 7.8g。

以生产本发明药物片剂产品 1000 片为例所用的中药原料和辅料及其配比为：

|     |      |     |          |
|-----|------|-----|----------|
| 赤 芍 | 354g | 川 芎 | 354g     |
| 桃 仁 | 284g | 蒲 黄 | 284g     |
| 三 棱 | 284g | 莪 术 | 284g     |
| 马鞭草 | 213g | 鸡血藤 | 213g     |
| 水 蛭 | 35g  | 土鳖虫 | 35g      |
| 淀 粉 |      |     | 加至 500g。 |

其制备工艺按本发明片剂的制备工艺进行。每片重 0.5g，每克含生药 4.68g。

以生产本发明颗粒剂产品 1000g 为例所用的中药原料和辅料及其重量配比为：

|     |      |     |           |
|-----|------|-----|-----------|
| 赤 芍 | 213g | 川 芎 | 213g      |
| 桃 仁 | 170g | 蒲 黄 | 170g      |
| 三 棱 | 170g | 莪 术 | 170g      |
| 马鞭草 | 128g | 鸡血藤 | 128g      |
| 水 蛭 | 21g  | 土鳖虫 | 21g       |
| 蔗 糖 |      |     | 400g      |
| 糊 精 |      |     | 加至 1000g。 |

其制备工艺按本发明颗粒剂的制备工艺进行。每袋重 5g，每克含中药原料 1.404。

以生产本发明口服液产品 1000mL 为例所用的中药原料和辅料及其重量配比为：

|     |      |     |      |
|-----|------|-----|------|
| 赤 芍 | 106g | 川 芎 | 106g |
| 桃 仁 | 85g  | 蒲 黄 | 85g  |
| 三 棱 | 85g  | 莪 术 | 85g  |
| 马鞭草 | 64g  | 鸡血藤 | 64g  |

|     |     |     |            |
|-----|-----|-----|------------|
| 水 蛭 | 11g | 土鳖虫 | 11g        |
| 蔗 糖 |     |     | 400g       |
| 蒸馏水 |     |     | 加至 1000mL。 |

其制备工艺按本发明口服液的常规制备工艺进行。每瓶 10mL，每毫升含中药原料 0.702g。

在本实施例的配比中，中药原料各组分的重量份为：

|     |       |     |        |
|-----|-------|-----|--------|
| 赤 芍 | 5 份   | 川 芎 | 5 份    |
| 桃 仁 | 4 份   | 蒲 黄 | 4 份    |
| 三 棱 | 4 份   | 莪 术 | 4 份    |
| 马鞭草 | 3 份   | 鸡血藤 | 3 份    |
| 水 蛭 | 0.5 份 | 土鳖虫 | 0.5 份。 |

为了验证本发明药物对子宫肌瘤的治疗效果，申请人委托陕西商洛攀明康盛医药研究所采用本发明实施例 1 配比制备的本发明药物胶囊剂（试验时名称为安宫消瘤胶囊），由陕西商洛攀明康盛医药研究所委托西安交通大学医学院药学系进行了药效学试验，各种试验情况如下：

试验目的：采用整体动物试验，观察本发明药物对子宫肌瘤动物模型的影响，对子宫炎症模型和急性炎症模型的抗炎作用，对醋酸致小鼠扭体次数的镇痛作用，以及对出血时间和凝血时间的影响，反映本发明药物的功效与主治，为临床试验提供理论依据。

实验药品：宫瘤清胶囊，成都中汇制药有限公司生产，批号为 050601，规格为 0.37g/粒；醋酸泼尼松片，西安利君制药有限公司生产，批号为 0506256，规格为 5mg/片；阿司匹林肠溶片，陕西白鹿制药股份有限公司生产，批号为 050731，规格为 25mg/片；苯甲酸雌二醇注射液，上海通用药业股份有限公司生产，批号为 040101，规格为 1ml/支；黄体酮注射液，浙江仙琚制药股份有限公司生产，批号为 050803，规格为 1ml/支；本发明药物，由陕西商洛攀明康盛医药研究所提供，批号为 050301，规格为 0.3g/粒，每克药粉相当 7.8g 生药量。

配制：将本发明药物用自来水配制成混悬液，临用临配。

实验动物：ICR 品系小白鼠，体重 18~22g，雌雄兼用，由西安交通大学医学实验动物中心提供，合格证号：陕医动证字第 08-004 号；SD 品系大白鼠，体重 180~220g，雌性，由西安交通大学医学实验动物中心提供，合格证号：陕医动证字第

08-005 号。

实验室温度为 22-26℃，相对湿度 35%-70%，自然光源，换气扇通风，饮自来水，食全价固体饲料，由西安交通大学医学实验动物中心提供，动物按性别分笼饲养。

### 1、本发明药物对子宫肌瘤模型的影响

#### (1) 本发明药物对子宫肌瘤模型大鼠的影响

雌性大鼠 60 只，体重 200 ± 20g，随机均分成 6 组，每组 10 只。正常对照组，给等体积自来水；模型对照组，给等体积自来水；阳性对照组（宫瘤清胶囊组），给宫瘤清胶囊 0.56g/kg；本发明药物高剂量组、本发明药物中剂量组、本发明药物低剂量组，分别给本发明药物 0.9g/kg、0.45g/kg、0.225g/kg（相当于原生药 7.02g/kg、3.51g/kg、1.75g/kg）。参照文献方法造模，除正常组外，各组大鼠给予苯甲酸雌二醇肌肉注射（0.2 mg/只），3 次/周，连续 3 周后，每只肌肉注射加注黄体酮 2mg，3 次/周，连续 1 周，复制子宫肌瘤病模型大鼠。造模同时给药 1ml/100g 体重连续 30 天。末次药后 40 分钟，大鼠用戊巴比妥钠 40mg/kg 腹腔麻醉，腹主动脉取血，分离血清，按试剂盒要求，采用放射免疫法测血清雌二醇（E<sub>2</sub>）和孕酮（P）的含量。动物处死后剖腹，取子宫，称重，计算子宫指数（子宫重/100g 体重）。结果见表 1。将子宫固定于 10%中性福尔马林溶液中，子宫分角以上相同部位横切取材 0.5cm，石蜡包埋，HE 染色，在显微镜下观察子宫组织病理学变化。

病理组织学检查结果附后。

表 1 本发明药物对子宫肌瘤大鼠子宫系数、E<sub>2</sub>、P 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 剂量(g/kg) | 例数 n | 子宫系数             | 雌二醇 (ng/ml)     | 孕酮 (ng/ml)     |
|--------|----------|------|------------------|-----------------|----------------|
| 正常对照组  | —        | 10   | 239.67 ± 92.68** | 16.65 ± 6.23**  | 13.26 ± 3.46** |
| 模型对照组  | —        | 10   | 621.26 ± 190.43  | 128.12 ± 48.64  | 35.84 ± 20.24  |
| 宫瘤清组   | 0.56     | 10   | 413.60 ± 143.45* | 67.89 ± 24.63** | 17.82 ± 3.42*  |
| 本发明药物组 | 0.9      | 10   | 390.44 ± 69.19** | 64.39 ± 24.65** | 15.76 ± 3.38** |
| 本发明药物组 | 0.45     | 10   | 439.49 ± 136.65* | 71.80 ± 18.49** | 18.93 ± 10.16* |
| 本发明药物组 | 0.225    | 10   | 505.86 ± 146.15  | 87.65 ± 25.73*  | 20.15 ± 6.52*  |

注：与模型对照组比较，\*P<0.05，\*\*P<0.01

表1结果显示,病理模型组大鼠血清雌二醇、孕酮水平明显升高,与正常对照组比较  $P<0.01$ ; 子宫系数增大,与正常对照组比较  $P<0.01$ 。本发明药物可降低子宫肌瘤模型大鼠的子宫系数和血清中雌二醇、孕酮的含量水平,与模型对照组比较,本发明药物高剂量组、本发明药物中剂量组、本发明药物低剂量组可显著降低血清中雌二醇、孕酮的水平 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 本发明药物高剂量组、本发明药物中剂量组可显著降低子宫系数 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 本发明药物小剂量组也有降低趋势 ( $P>0.05$ )。阳性药宫瘤清胶囊也可降低模型大鼠的子宫系数和血清中雌二醇、孕酮的水平。

病理组织学观察结果认为: 安宫消瘤胶囊大、中、小剂量组与模型组比较,能明显抑制子宫肌瘤模型大鼠平滑肌细胞增生,抑制其紊乱增生,抑制腺体增生和其引起的内膜增厚; 与阳性对照组比较,安宫消瘤中、小剂量组与其相当。提示安宫消瘤胶囊对大鼠子宫肌瘤有一定的药效。病理组织学报告附后。

#### (2) 本发明药物对子宫肌瘤模型小鼠的影响

雌性小鼠60只,体重18~22g,随机均分成6组,每组10只。正常对照组,给等体积自来水; 模型对照组,给等体积自来水; 阳性对照组(宫瘤清胶囊组),给宫瘤清胶囊1.0g/kg; 本发明药物高剂量组、本发明药物中剂量组、本发明药物低剂量组,分别给本发明药物1.62g/kg、0.81g/kg、0.405g/kg(分别相当于原生药12.64g/kg、6.32g/kg、3.16g/kg)。参考文献方法造模,除正常对照组外,其余各组每天皆肌肉注射苯甲酸雌二醇(注射体积为0.1ml/10g),造模同时每天灌胃给药0.1ml/10g,共15天。

末次给药后40分钟,将所有小鼠称重,摘取眼球取血,分离血清,按照试剂盒要求,采用放射免疫法测血清雌二醇( $E_2$ )的含量。动物处死后剖腹,取子宫,称重,计算子宫指数(子宫重/体重 $\times 1000$ )。试验结果见表2。将子宫固定于10%中性福尔马林溶液中,子宫分角以上相同部位横切取材后石蜡包埋,HE染色,在显微镜下观察子宫组织病理学变化。病理组织学检查结果附后。

表2结果显示,病理模型组小鼠血清雌二醇水平明显升高,子宫系数增大,上述指标与正常组对比均有显著性差异。本发明药物可降低子宫肌瘤模型小鼠的子宫系数和血清中雌二醇的水平,与模型对照组比较,本发明药物高剂量组、本发明药物中剂量组有显著性差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),小剂量组也有降低趋势。阳性药宫瘤清也可降低模型大鼠的子宫系数和血清中雌二醇的水平。

病理组织学观察结果认为：本发明药物大剂量组、本发明药物中剂量组、本发明药物小剂量组与模型组比较，本发明药物大剂量组、本发明药物中剂量组能明显抑子宫制肌瘤模型造成的小鼠子宫平滑肌细胞增生，抑制其紊乱增生，抑制腺体增生和其引起的内膜增厚，本发明药物小剂量组与对照组比较无明显差别；与阳性对照组比较，本发明药物大剂量组、本发明药物中剂量组与其相当。提示本发明药物对小鼠子宫肌瘤模型有一定的药效。

病理组织学报告附后。

表2 本发明药物对子宫肌瘤小鼠子宫系数及雌激素含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 剂量 (g/kg) | 例数 (n) | 子宫系数          | 雌二醇 (ng/ml)       |
|--------|-----------|--------|---------------|-------------------|
| 正常对照组  | —         | 10     | 2.42 ± 1.15** | 31.58 ± 7.06**    |
| 模型对照组  | —         | 10     | 5.93 ± 1.10   | 830.97 ± 360.00   |
| 宫瘤清组   | 1.0       | 10     | 4.56 ± 0.96** | 472.87 ± 116.45** |
| 本发明药物组 | 1.62      | 10     | 4.33 ± 0.88** | 433.30 ± 167.03** |
| 本发明药物组 | 0.81      | 10     | 4.82 ± 1.30*  | 562.15 ± 171.67*  |
| 本发明药物组 | 0.405     | 10     | 5.00 ± 1.11   | 641.5 ± 227.73    |

注：与模型对照组比较，\*P<0.05，\*\*P<0.01

## 2、本发明药物对炎症模型的影响

### (1) 本发明药物对大鼠子宫炎症的影响

将体重为 200 ± 20g 的雌性大鼠乙醚浅麻醉，下腹部剪毛，75%酒精皮肤消毒，耻骨联合上部于下腹正中切口 2cm，暴露子宫，沿左侧子宫上 1cm 处作一横切口，将一塑料管（管径 2mm，长 0.5cm，重 2mg，用前酒精消毒）放置于子宫内，与子宫切口缝合固定，以防脱落。伤口滴入青霉素 0.1mg（溶于注射用水 0.2ml 中），以防感染。次日将动物随机分成 5 组：空白对照组，给等体积自来水；阳性对照组（宫瘤清胶囊），给宫瘤清胶囊 0.56g/kg；本发明药物高剂量组、本发明药物中剂量组、本发明药物低剂量组，分别给本发明药物 0.9g/kg、0.45g/kg、0.225g/kg（分别相当于原生药 7.02g/kg、3.51g/kg、1.75g/kg）。7 天后颈椎脱臼处死动物，自子宫分角至输卵管连接处剪取两侧子宫，取出塑料管，1/1000 天平称量双侧子宫重。

试验结果见表 3。

$$\text{肿胀率} = \frac{\text{左侧重} - \text{右侧重}}{\text{右侧重}} \times 100\%$$

$$\text{肿胀抑制率} = \frac{\text{空白组平均肿胀率} - \text{给药组平均肿胀率}}{\text{空白组平均肿胀率}} \times 100\%$$

表3 本发明药物对大鼠子宫炎症肿胀的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 剂量 (g/kg) | 动物数 (n) | 左子宫 (g)     | 右子宫 (g)     | 肿胀率 (%)    | 肿胀抑制率 (%) |
|----|-----------|---------|-------------|-------------|------------|-----------|
| 1  | —         | 10      | 0.196±0.073 | 0.155±0.054 | 25.5±7.4   | —         |
| 2  | 0.56      | 10      | 0.179±0.052 | 0.156±0.050 | 15.8±6.4** | 38.2      |
| 3  | 0.9       | 10      | 0.183±0.066 | 0.159±0.063 | 16.5±5.9** | 35.5      |
| 4  | 0.45      | 10      | 0.200±0.050 | 0.170±0.046 | 18.5±6.6*  | 27.5      |
| 5  | 0.225     | 10      | 0.197±0.061 | 0.164±0.054 | 20.6±7.0   | 19.2      |

注：与空白对照组比较，\*P<0.05，\*\*P<0.01

1为空白对照组 2为宫瘤清组 3.4.5为本发明药物组

由表3结果可见，宫瘤清胶囊对大鼠子宫炎症肿胀的抑制率为38.2%，本发明药物0.9 g/kg组、0.45 g/kg组和0.225组对大鼠子宫炎症肿胀的抑制率分别为35.5%、27.5%和19.2%。宫瘤清胶囊组对大鼠子宫炎症肿胀有明显的抑制作用，与空白对照组比较，差异有显著性（P<0.01）。本发明药物对大鼠子宫炎症肿胀有明显的抑制作用，与空白对照组比较，0.9 g/kg组和0.45 g/kg组，肿胀率的差异均有显著性（P<0.01或P<0.05）。提示前本发明药物具有显著的抗大鼠子宫炎症作用。

## (2) 本发明药物对二甲苯所致小鼠耳廓炎症的影响

取ICR品系小白鼠60只，体重18-22g，雌雄各半，按体重随机分为6组，每组10只。分别为：模型对照组，给等容积自来水；醋酸泼尼松阳性对照组，给醋酸泼尼松10.8mg/kg；宫瘤清胶囊阳性对照组，给宫瘤清胶囊1.0g/kg；本发明药物大剂量组、本发明药物中剂量组、本发明药物小剂量组，分别给本发明药物1.62g/kg、0.81g/kg、0.405g/kg（分别相当于原生药12.64g/kg、6.32g/kg、3.16g/kg）。各组均按0.2ml/10g灌胃给药，每日一次，连续3天。末次给药后1小时，每鼠右耳内外侧涂二甲苯0.05ml致炎，左耳作对照，1小时后颈椎脱臼处死小鼠。沿耳廓基线剪下两耳，于左右耳相同部位用打孔器（8mm）打下耳片，用分析天平称重，按下式计算小鼠耳廓肿胀度和肿胀率，分析本发明药物的抗小鼠耳廓

二甲苯性肿胀的作用。结果见表4。

$$\text{肿胀度} = \text{右耳片重} - \text{左耳片重}$$

$$\text{肿胀率} = \frac{\text{右耳片重} - \text{左耳片重}}{\text{左耳片重}} \times 100\%$$

表4 本发明药物对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , n=10)

| 组别     | 剂量 (g/kg) | 左耳重 (g)   | 右耳重 (g)    | 肿胀度 (g)     | 肿胀率 (%)       |
|--------|-----------|-----------|------------|-------------|---------------|
| 空白对照组  | —         | 7.59±0.57 | 15.30±1.89 | 7.71±2.29   | 103.76±37.82  |
| 强的松组   | —         | 7.36±0.63 | 11.67±1.41 | 4.31±1.68** | 58.89±25.49** |
| 宫瘤清组   | 1.0       | 7.55±0.62 | 12.40±2.46 | 4.85±2.73*  | 66.01±39.24*  |
| 本发明药物组 | 1.62      | 7.41±0.70 | 12.03±1.71 | 4.62±1.54** | 62.78±22.69** |
| 本发明药物组 | 0.81      | 7.74±1.65 | 12.73±2.77 | 4.99±2.55*  | 66.92±36.61*  |
| 本发明药物组 | 0.405     | 7.63±1.09 | 13.11±2.94 | 5.48±2.21*  | 71.18±24.87*  |

注: 与空白对照组比较, \*P<0.05, \*\*P<0.01

由表4结果可见, 强的松片组及宫瘤清组对二甲苯致小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用, 与模型对照组比较, 耳廓肿胀度及肿胀率的差异均有显著性 (P<0.01 或 P<0.05)。本发明药物给药组对二甲苯致小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用, 与模型对照组比较, 本发明药物 1.62 g/kg 剂量组、0.81 g/kg 剂量组和 0.405 g/kg 剂量组耳廓肿胀度及肿胀率的差异均有显著性 (P<0.01 或 P<0.05)。提示本发明药物具有显著的抗炎作用。

### 3、本发明药物对醋酸致痛小鼠扭体次数的影响

取 ICR 品系小白鼠 50 只, 体重 18~22g, 雌雄各半。按体重随机分为 5 组, 即本发明药物大剂量组、本发明药物中剂量组、本发明药物小剂量组, 分别给本发明药物 1.62g/kg、0.81g/kg、0.405g/kg (分别相当于原生药 12.64g/kg、6.32g/kg、3.16g/kg); 阿司匹林阳性对照组, 给阿司匹林 0.2g/kg; 空白对照组, 给等体积自来水。各组按 0.1ml/kg 灌胃给药, 连续 3 天。于末次给药后 30 分钟, 各组腹腔注射 0.6%醋酸溶液 0.2ml, 观察并记录注射醋酸溶液后 20 分钟, 小鼠扭体反应次数, 并计算镇痛百分率。

试验结果见表5。

$$\text{镇痛百分率} = \frac{\text{空白对照组扭体反应次数} - \text{给药组扭体反应次数}}{\text{空白对照组扭体反应次数}} \times 100\%$$

表5 本发明药物对醋酸致痛小鼠扭体次数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 剂量 (g/kg) | 动物数 (n) | 扭体次数 (次/20min) | 镇痛率 (%) |
|--------|-----------|---------|----------------|---------|
| 空白对照组  | —         | 10      | 19.2 ± 7.7     | —       |
| 阿司匹林组  | 0.2       | 10      | 4.2 ± 2.5**    | 78.13   |
| 本发明药物组 | 1.62      | 10      | 9.9 ± 4.3*     | 48.44   |
| 本发明药物组 | 0.81      | 10      | 11.5 ± 4.5*    | 40.10   |
| 本发明药物组 | 0.405     | 10      | 13.8 ± 6.3     | 28.13   |

注: 与空白对照组比较, \*P<0.05, \*\*P<0.01

由表5结果可见, 阿司匹林组对醋酸致痛小鼠扭体次数有明显的减少作用, 与空白对照组比较, 扭体次数的差异具有显著性 (P<0.01)。本发明药物给药组对醋酸致痛的小鼠扭体有明显的抑制作用, 本发明药物给药组对二甲苯致小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用, 与空白对照组比较, 本发明药物 1.62 g/kg 剂量组和 0.81 g/kg 剂量组扭体次数的差异均有显著性 (P<0.05)。提示本发明药物具有镇痛作用。

#### 4、本发明药物对小鼠出血、凝血时间的影响

##### (1) 本发明药物对小鼠断尾出血时间的影响

取ICR品系小白鼠50只, 体重18-22g, 雌雄各半, 按体重随机分为5组, 每组10只。分别为: 正常对照组, 给等容积自来水; 宫瘤清胶囊对照组, 给宫瘤清胶囊 1.0g/kg; 本发明药物大剂量组、本发明药物中剂量组、本发明药物小剂量组, 分别给分别给本发明药物 1.62g/kg、0.81g/kg、0.405g/kg (分别相当于原生药 12.64g/kg、6.32g/kg、3.16g/kg)。各组均按0.2ml/10g灌胃给药, 每日一次, 连续3天。最后一次给药后2小时, 分别以利剪将小鼠尾尖0.5cm处横断, 待血液自行流出时, 每隔15秒用滤纸吸去血滴1次, 直至血液自然停止, 比较各组出血时间。试验结果见表6。

表6结果显示, 本发明药物给药组可缩短小鼠的断尾出血时间, 与空白对照组比较, 本发明药物高剂量组有显著性差异 (P<0.05), 本发明药物中剂量组、本发明药物低剂量组亦有缩短的趋势。宫瘤清组有缩短小鼠断尾出血时间的趋势。



## (2) 本发明药物对小鼠凝血时间的影响

取ICR品系小白鼠50只，体重18-22g，雌雄各半，按体重随机分为5组，每组10只。分别为：正常对照组，给等容积自来水；宫瘤清胶囊对照组，给宫瘤清胶囊1.0g/kg；本发明药物大剂量组、本发明药物中剂量组、本发明药物小剂量组，分别给本发明药物1.62g/kg、0.81g/kg、0.405g/kg（分别相当于原生药12.64g/kg、6.32g/kg、3.16g/kg）。各组均按0.2ml/10g灌胃给药，每日一次，连续3天。最后一次给药2小时后，采用毛细血管法测凝血时间：取长5cm，内径1mm玻璃管插入小鼠内眦静脉丛取血，满后每隔15秒折断玻璃管一段，检查有无血凝丝出现，计算从采血到出现血凝丝时间，为凝血时间。比较各组凝血时间，试验结果见表6。

表6 本发明药物对小鼠出血、凝血时间的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 剂量 (g/kg) | 动物数 (n) | 出血时间 (min) | 凝血时间 (s)   |
|--------|-----------|---------|------------|------------|
| 空白对照组  | —         | 10      | 13.40±4.17 | 30.00±5.71 |
| 宫瘤清组   | 1.0       | 10      | 10.81±2.92 | 31.60±5.01 |
| 本发明药物组 | 1.62      | 10      | 9.35±3.79* | 31.35±7.91 |
| 本发明药物组 | 0.81      | 10      | 10.93±3.41 | 33.14±6.63 |
| 本发明药物组 | 0.405     | 10      | 12.66±4.33 | 34.84±9.72 |

注：与空白对照组比较，\*P<0.05，\*\*P<0.01

表6结果显示，本发明药物三个剂量给药组和宫瘤清给药组对小鼠的凝血时间无明显影响。

## 5、试验结论

本发明药物可抑制模型小鼠子宫肌瘤和模型大鼠的子宫肌瘤，能够改善子宫肌瘤模型大鼠和子宫肌瘤模型小鼠的病理组织学异常，可抑制模型大鼠子宫炎症，抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀，可减少醋酸所致的小鼠扭体次数，具有镇痛作用，可缩短小鼠断尾出血时间而对凝血时间没有明显影响。说明本发明药物具有抑制子宫肌瘤、抗炎、镇痛及止血作用。提示本发明药物可用于子宫肌瘤的治疗。

本发明药物的功能与主治：活血化瘀，消癥散结。用于子宫肌瘤所致的小腹疼痛，乳房胀痛，月经正常或月经量多，甚或血崩或漏下不止等症。

本发明药物的规格：本发明药物胶囊剂每粒重 0.3g，每克含中药原料 7.8g；

本发明药物片剂每片重 0.5g, 每克含中药原料 4.68g; 本发明药物颗粒剂每袋重 5g, 每克含中药原料 1.404g; 本发明药物口服液每瓶 10 mL, 每毫升含中药原料 0.702g。

本发明药物的用法与用量: 口服本发明药物胶囊剂, 一次3粒, 一日3次; 口服本发明药物片剂, 一次3片, 一日3次; 口服本发明药物颗粒剂, 一次1袋, 一日3次; 口服本发明药物口服液, 一次1瓶, 一日3次。

本发明药物的有效期: 24个月。