



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103933152 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 23

(21) 申请号 201410193886. 6

(22) 申请日 2014. 05. 09

(71) 申请人 张孝珍

地址 257335 山东省广饶县大王镇常春路
28 号

(72) 发明人 张孝珍 杨克让

(51) Int. Cl.

A61K 36/73(2006. 01)

A61K 9/48(2006. 01)

A61K 9/30(2006. 01)

A61K 9/16(2006. 01)

A61P 15/00(2006. 01)

A61P 7/04(2006. 01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

治疗崩漏的药物组合物、药物制剂及应用和制法

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗崩漏的药物组合物、药物制剂及应用和制备方法。该中药组合物及药物制剂含有三七、重楼和小蓟单体成分, 优选含有三七皂苷R1、三七素、重楼皂苷 II、重楼皂苷 VI 和蒙花苷。制备方法为选取上述药材提取物, 加入辅料, 按照常规制剂工艺制成药物制剂。本发明的药物组合物及其制成的药物制剂应用于治疗崩漏带下、子宫功能性出血、血热血瘀等各种妇科疾病时, 取得了意料不到的治疗效果, 解决了治疗崩漏疾病同时毒性较低的技术难题。

1. 一种治疗崩漏的药物组合物,其特征在于:含有三七、重楼和小蓟药材的提取物单体成分,各单体组分重量配比为:15-21份三七皂苷R1、5-13份三七素、1.0-1.5份重楼皂苷II、0.6-1.2份重楼皂苷VI、24-32份蒙花苷;另含有其他中药成分:白术2-5份、防风炭3-5份、续断1-1.5份、海螵蛸0.2-0.5份、仙鹤草1-2份、鹿角胶1-2份。

2. 如权利要求1所述的崩漏的药物组合物,其特征在于,按重量份计算,含有18份三七皂苷R1、9份三七素、1.2份重楼皂苷II、0.9份重楼皂苷VI、28份蒙花苷;白术3份、防风炭4份、续断1份、海螵蛸0.3份、仙鹤草1.5份、鹿角胶1.5份。

3. 一种治疗崩漏的药物制剂,由权利要求1或2所述的药物组合物和辅料制成。

4. 如权利要求3所述的治疗崩漏的药物制剂,其剂型为软胶囊剂、硬胶囊剂、颗粒剂或片剂。

5. 权利要求1或2所述的药物组合物或权利要求3或4所述的药物制剂在制备治疗崩漏药物中的应用,所述崩漏包括子宫功能性出血,生殖器炎症、肿瘤等所出现的阴道出血。

6. 一种治疗崩漏的硬胶囊的制备方法,取权利要求1或2所述的药物组合物中各原料,加入预胶化淀粉130-150份、干淀粉10-16份,混匀,分装,制得硬胶囊剂。

7. 一种治疗崩漏的片剂的制备方法,取权利要求1或2所述的药物组合物中各原料,加入可压性淀粉100-120份、微晶纤维素60-80份、硬脂酸镁0.5-2份,混和均匀,用8%淀粉浆制粒,整粒、压片、包薄膜衣,即得片剂。

8. 一种治疗崩漏的软胶囊的制备方法,取权利要求1或2所述的药物组合物中各原料,先将药物组合物8-12倍重量份的分散介质加热熔融,其中分散介质为大豆油和蜂蜡,蜂蜡占整个分散介质的4%-6%,冷至室温后,加入前述药物原料,充分混匀,胶体研磨15分钟,压制成软胶囊剂。

9. 一种治疗崩漏的颗粒剂的制备方法,取权利要求1或2所述的药物组合物中各原料,加入蔗糖1500-1600份、糊精1800-2200份、硬脂酸镁10-15份,混和均匀,用10%淀粉浆制成颗粒,装袋,制成颗粒剂。

治疗崩漏的药物组合物、药物制剂及应用和制法

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗崩漏的药物技术领域,尤其是涉及治疗崩漏、妇女子宫功能性出血的药物组合物、药物制剂及应用和制备方法。

背景技术

[0002] 崩漏 (metrorrhagia and metrostaxis) 是指妇女非周期性子宫出血,其发病急骤,暴下如注,大量出血者为“崩”;病势缓,出血量少,淋漓不绝者为“漏”,青春期和更年期妇女多见。崩与漏虽出血情况不同,但在发病过程中两者常互相转化,如崩血量渐少,可能转化为漏,漏势发展又可能变为崩,故临床多以崩漏并称。西医的功能性子宫出血、女性生殖器炎症、肿瘤等所出现的阴道出血,皆属崩漏范畴。崩漏是妇女月经病中较为严重复杂的一个症状,而且出血过多还会引起贫血、虚脱、邪毒感染等并发症。

[0003] 治疗崩漏的药材或产品有很多,其中三七是民间常用药材,具有散瘀止血、消肿止痛的作用,目前已上市的产品有三七片、三七胶囊、三七血伤宁胶囊等;宫血宁胶囊是由重楼轻加工制成的胶囊,收载于中国药典 2010 年版一部第 962 页,具有凉血止血、清热除湿、化瘀止痛的效果;止血宝片或胶囊是由小蓟轻加工制成的胶囊或糖衣片,有凉血止血、散瘀解毒消痈之功效。已有文献报道,药材中分别以某一成分或某些成分其主导作用,这些成分共同协调增效,使药物对治疗妇科疾病、出血具有一定效果。

[0004] 三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen, 为五加科人参属植物,又名参三七、田七、土三七、血山草、六月淋、蝎子草,性温,味辛,以其根部作为药用部分,具有散瘀止血,消肿定痛之功效。主治咯血,吐血,衄血,便血,崩漏,外伤出血,胸腹刺痛等症。研究表明,药材中含有三七人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rg1、三七皂苷 R1 等皂苷类成分,三七黄酮 A、三七黄酮 B 等黄酮类化合物,三七素,氨基酸、挥发油还有鼠李糖、木糖、葡萄糖等糖类成分,其中皂苷类具有活血作用,三七素具有止血作用。

[0005] 重楼,为百合科植物云南重楼 *Paris yunnanensis* Franch. 或七叶一枝花 *Paris polyphylla* Smith var *chinensis* Franch. 的干燥根茎,性微寒,味苦,具有清热解毒、消肿止痛、凉血止血、除湿化瘀之功效。研究表明,药材中主要含有重楼皂苷 I-III 等甾体皂苷类成分,约占总化合物数目的 80%,另外还含有氨基酸、甾酮、蜕皮激素、黄酮苷等化合物。其中重楼皂苷 I、II 具有细胞毒活性,重楼皂苷 II 具有止血活性, β -蜕皮激素具有免疫调节活性。

[0006] 小蓟,为菊科植物刺儿菜 *Cirsium setosum* (Willd.) MB. 的干燥地上部分,甘、苦,凉。具有凉血止血、散瘀解毒消痈之功效,用于衄血、吐血、尿血、血淋、便血、崩漏、外伤出血、痈肿疮毒等症。现代研究表明,小蓟能收缩血管、缩短凝血时间,药材中含有刺槐素、蒙花苷等黄酮类成分,以及木脂素、生物碱、植物甾醇、有机酸、多糖等成分。其中小蓟的乙酸乙酯部位、正丁醇部位和总黄酮部位具有不同程度的止血、凝血作用。

[0007] 现有技术中,中国药典一部 450 页三七片标准中显示的制法为三七粉碎成细粉,加适量辅料制成颗粒,压片即得片剂;CN200510057283.4 公开了一种三七皂苷口腔崩解

片及其制备方法；宫血宁胶囊质量标准中显示将重楼采用乙醇提取、陶瓷膜过滤、截留液喷雾干燥的方法制成胶囊；CN200510055204.6 公开了一种重楼提取物口腔崩解片及其制备方法，采用乙醇回流提取，提取液水分散后喷雾干燥，再与口崩片适宜辅料制成；CN95100072.1 一种止血药的制备方法及其制剂，公开了将小蓟采用水煎煮和部分药粉直接入药的方法制成片剂；CN200410023278.7 公开了止血宝分散片及其制备方法，采用水煎煮的方法提取药材，然后加入分散片所需的辅料制成。

[0008] 上述标准及专利（或专利申请）文献公开的制备过程中，有的对药材三七或重楼或小蓟采用直接入药，有的采用水煎煮或乙醇回流提取，然后再制备成制剂，有的直接以药物的总皂苷成分制药。直接入药容易导致杂质和其他无药效成分含量比例增加，简单的提取方法，得到的是药材的总提取物，不光含有有效的成分，还有其他无效成分。因此，上述方法必将导致药物的使用剂量大，并且各种成分的作用机理也不明确，这正是该类药物在市场上应用的局限性所在。而且，各种有效成分如三七皂苷、人参皂苷之间的用量配比也不清楚。因此，对上述药材的有效成分单体的研究作进一步的深入，是对治疗子宫功能性出血产品的又一开发。

发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题是克服现有治疗崩漏、子宫功能性出血的药物制剂中服用量大、有效成分及其作用机理不明确的缺陷，提供一种新的疗效迅速、安全、质量可控的治疗崩漏的药物组合物及其制备方法。

[0010] 为解决上述技术问题，本发明直接采用三七、重楼和小蓟药材的提取物单体，在治疗崩漏带下、出血不止、血热血瘀等疾病方面取得了意料不到的治疗效果。

[0011] 具体来说，本发明提供了如下的技术方案：

[0012] 一种治疗崩漏的药物组合物：含有三七、重楼和小蓟药材的提取物单体成分，各单体组分重量配比为：15-21 份三七皂苷 R1、5-13 份三七素、1.0-1.5 份重楼皂苷 II、0.6-1.2 份重楼皂苷 VI、24-32 份蒙花苷；另含有其他中药成分：白术 2-5 份、防风炭 3-5 份、续断 1-1.5 份、海螵蛸 0.2-0.5 份、仙鹤草 1-2 份、鹿角胶 1-2 份。

[0013] 优选地，按重量份计算，含有 18 份三七皂苷 R1、9 份三七素、1.2 份重楼皂苷 II、0.9 份重楼皂苷 VI、28 份蒙花苷。白术 3 份、防风炭 4 份、续断 1 份、海螵蛸 0.3 份、仙鹤草 1.5 份、鹿角胶 1.5 份。

[0014] 一种治疗崩漏的药物制剂，由前述中药组合物和辅料制成。其剂型为软胶囊剂、硬胶囊剂、颗粒剂或片剂。

[0015] 本发明提供了这种药物组合物或药物制剂在制备治疗崩漏、子宫功能性出血的药物中的应用。

[0016] 本发明还提供了所述药物制剂的制备方法，具体如下：

[0017] 一种治疗崩漏的硬胶囊的制备方法，取配方量药物组合物中各原料，加入预胶化淀粉 130-150 份、干淀粉 10-16 份，混匀，分装，制得硬胶囊剂。

[0018] 一种治疗崩漏的片剂的制备方法，取配方量药物组合物中各原料，加入可压性淀粉 100-120 份、微晶纤维素 60-80 份、硬脂酸镁 0.5-2 份，混和均匀，用 8% 淀粉浆制粒，整粒、压片、包薄膜衣，即得片剂。

[0019] 一种治疗崩漏的软胶囊的制备方法,取配方量药物组合中各原料,先将药物组合物 8-12 倍重量份的分散介质加热熔融,其中分散介质为大豆油和蜂蜡,蜂蜡占整个分散介质的 4% -6%,冷至室温后,加入前述药物原料,充分混匀,胶体研磨 15 分钟,压制成软胶囊剂。

[0020] 一种治疗崩漏的颗粒剂的制备方法,取配方量药物组合中各原料,加入蔗糖 1500-1600 份、糊精 1800-2200 份、硬脂酸镁 10-15 份,混和均匀,用 10% 淀粉浆制成颗粒,装袋,制成颗粒剂。

[0021] 本发明的前述治疗崩漏的药物组合物制成药物制剂的制备方法为:取三七皂苷 R1、三七素、重楼皂苷 II、重楼皂苷 VI、蒙花苷,加入辅料,按常规制剂工艺制成药理学意义上的各种剂型。

[0022] 其中,上述有效成分单体均可以从市场上商购得到,也可以采用现有技术制备。本发明所称的常规制剂工艺以及辅料等是指在教科书、国家标准、地方标准上已经公开的方法、技术及辅料。

[0023] 本发明的药物组合物和药物制剂通过凝血、子宫平滑肌收缩等作用,对治疗崩漏、子宫功能性出血取得了良好的治疗效果。而且直接采用药物的有效提取物作为制剂原料,解决了采用传统提取工艺制得的药物使用剂量大、不完全等问题,并改善了单独使用任何一种药物可能导致的副作用,使药物疗效更快、更强。

具体实施方式

[0024] 本发明的药物组合物或药物制剂,通过直接采用三七、重楼、小蓟三味中药药材的有效成分单体,在治疗各种原因引起的崩漏疾病方面取得了意料不到的治疗效果。

[0025] 通过药理实验证明,低剂量的三七素、重楼皂苷 II、蒙花苷即有明显的止血、抗凝血作用,低剂量的三七皂苷 R1 即有散血止淤、消肿定痛的作用,再加上重楼皂苷 VI 增强抗菌、消炎、免疫调节效果,几种单体之间具有协调性相互作用,更强于单独药物的加合效应。

[0026] 采用本发明的药物组合物所制备的各药物制剂用于治疗崩漏时,给药方案如下:

[0027] 硬胶囊剂:口服,一次 2 粒,一日 3 次,7 天为一疗程;每日有效给药剂量约为 342.6mg。

[0028] 软胶囊剂:口服,一次 2 粒,一日 3 次,7 天为一疗程;每日有效给药剂量约为 273.6mg。

[0029] 片剂:口服,一次 2 片,一日 3 次,7 天为一疗程;每日活性成分给药剂量约为 412.2mg。

[0030] 颗粒剂:口服,一次 5g,一日 3 次,7 天为一疗程;每日活性成分给药剂量约为 360mg。

[0031] 实施例

[0032] 为了使本领域普通技术人员更好的理解本发明,本申请人进行了一系列药效学实验研究,以证明本发明的效果。

[0033] 下面,举出实施例对本发明进一步描述,但本发明并不限于下述的实施例。

[0034] 药物制备实施例:

[0035] 下面制备实施例中制备各注射剂型的试剂所用的方法、仪器和操作方式均是本领域

域常规的方法、仪器和操作方式。

[0036] 实施例 1 :硬胶囊剂的制备

[0037] 取 18g 三七皂苷 R1、9g 三七素、1.2g 重楼皂苷 II、0.9g 重楼皂苷 VI、28g 蒙花苷,白术 2.5g、防风炭 3.6g、续断 1.2g、海螵蛸 0.24g、仙鹤草 1.2g 份、鹿角胶 1.3g。加入预胶化淀粉 140g,干淀粉 10g,混匀,分装,制得硬胶囊剂 1000 粒,每粒活性成分约 57.1mg。

[0038] 实施例 2 :软胶囊剂的制备

[0039] 取 15g 三七皂苷 R1、5g 三七素、1.0g 重楼皂苷 II、0.6g 重楼皂苷 VI、24g 蒙花苷,白术 2g、防风炭 3g、续断 1g、海螵蛸 0.3g、仙鹤草 1.1g、鹿角胶 1.2g ;将大豆油 433g、蜂蜡 23g 加热熔融,冷至室温后,加入前述药物原料,充分混匀,胶体研磨 15 分钟,压制成软胶囊 1000 粒,每粒活性成分约 45.6mg。

[0040] 实施例 3 :片剂的制备

[0041] 取 15g 三七皂苷 R1、5g 三七素、1.0g 重楼皂苷 II、0.6g 重楼皂苷 VI、24g 蒙花苷,白术 2g、防风炭 3g、续断 1g、海螵蛸 0.3g、仙鹤草 1.1g、鹿角胶 1.2g ;加入 110g 可压性淀粉、70g 微晶纤维素、1g 硬脂酸镁,充分混匀,用 8% 淀粉浆制粒,整粒,压片,包薄膜衣,即得片剂 1000 片,每片活性成分约 68.7mg。

[0042] 实施例 4 :颗粒剂的制备

[0043] 取 15g 三七皂苷 R1、5g 三七素、1.0g 重楼皂苷 II、0.6g 重楼皂苷 VI、24g 蒙花苷,白术 2g、防风炭 3g、续断 1g、海螵蛸 0.3g、仙鹤草 1.2g、鹿角胶 1.2g ;加入蔗糖 1100g、糊精 1340g、硬脂酸镁 12.5g,混和均匀,用 10% 淀粉浆制成颗粒,装袋,制成颗粒剂 500 袋,每袋装 5g,每袋活性成分约 120mg。

[0044] 实施例 5 低组分用量制得的胶囊剂药物 A

[0045] 取 15g 三七皂苷 R1、5g 三七素、1.0g 重楼皂苷 II、0.6g 重楼皂苷 VI、24g 蒙花苷,白术 2g、防风炭 3g、续断 1g、海螵蛸 0.3g、仙鹤草 1.1g、鹿角胶 1.2g ;加入预胶化淀粉 155g,干淀粉 10g,混匀,分装,制得硬胶囊剂 1000 粒,每粒活性成分约 37.3mg。

[0046] 实施例 6 高组分用量制得的胶囊剂药物 B

[0047] 取 21g 三七皂苷 R1、13g 三七素、1.5g 重楼皂苷 II、1.2g 重楼皂苷 VI、32g 蒙花苷,白术 5g、防风炭 5g、续断 1.5g、海螵蛸 0.5g、仙鹤草 2g、鹿角胶 2g ;加入预胶化淀粉 120g,干淀粉 10g,混匀,分装,制得硬胶囊剂 1000 粒,每粒活性成分约 78mg。

[0048] 药物性能评价实验

[0049] 下面,对上述制备实施例 1-6 制备的各药物,进行治疗作用实验以及急性毒性、稳定性的评价实验。

[0050] 实验例 1 本发明药物组合物治疗崩漏作用试验

[0051] 1、实验材料 :

[0052] 药物 1-4 :实施例 1-4 制得的硬胶囊、软胶囊、片剂和颗粒剂 ;A :实施例 5 低组分用量制得的硬胶囊 ;B :实施例 6 高组分用量制得的硬胶囊 ;C :三七片,规格 0.5g/ 片,山东华阳制药有限公司生产 ;D :宫血宁胶囊,规格 0.13g/ 粒,云南白药集团股份有限公司生产 ;E :止血宝片,规格 0.3g/ 片,甘肃皇甫谧制药有限责任公司生产。

[0053] 动物 :清洁级昆明种小鼠,20±2g,雌雄各半 ;健康雌性未孕 SD 大鼠,体重 200±20g。

[0054] 2、方法与结果：

[0055] 2.1 对小鼠凝血时间的影响

[0056] 取小鼠 140 只，雌雄各半，随机分为空白对照组 (NS)、实施例 1-4 组、A-E 组，每组 14 只。实施例 1-4、A、B 组分别灌胃给药以活性成分计 5.71mg/kg、4.56mg/kg、5.87mg/kg、6mg/kg、3.73mg/kg、7.8mg/kg，C 组、D 组、E 组分别灌胃给药 0.2g/kg、0.06g/kg、0.25g/kg，每日 1 次，连续 3 天，NS 组给予 0.2ml 生理盐水。末次给药后 1 小时，每只小鼠以一次性静脉输液针眼眶后静脉取血，于载玻片两端各滴一滴血，血滴直径约 5mm，立即计时。每隔 30s 用清洁大头针自血滴边缘向里轻轻挑动一次，并观察有无血丝挑起。从采血开始至挑起血丝止，所历时间即为凝血时间，结果见表 1。

[0057] 表 1 本发明药物组合物对小鼠凝血时间的影响($\bar{x} \pm s$)

[0058]

组别	动物数	剂量	凝血时间 (min)
空白组 (NS)	14	--	3.53 ± 2.04
实施例 1	14	5.71mg/kg	1.62 ± 1.16*#
实施例 2	14	4.56mg/kg	1.67 ± 1.34*#
实施例 3	14	5.87mg/kg	1.59 ± 1.28*#
实施例 4	14	6.0mg/kg	1.56 ± 1.22*#
药物 A	14	3.73mg/kg	2.45 ± 1.76
药物 B	14	7.8mg/kg	1.53 ± 1.61*#
药物 C	14	0.2mg/kg	2.14 ± 1.32*
药物 D	14	0.06mg/kg	2.05 ± 1.78*
药物 E	14	0.25mg/kg	2.23 ± 1.45*

[0059] 本发明实施例 1-4 组、B-E 组与 NS 组比较，*P<0.01，具有显著差异性；本发明实施例 1-4 组、B 组与药物 C-E 比较，#P<0.05。

[0060] 2.2 对 SD 大鼠离体子宫平滑肌的作用

[0061] 取 SD 大鼠 120 只，随机分成生理盐水组、本发明实施例 1-4 组、A-E 组、缩宫素组 (F) 和生理盐水血清组 (G)，每组 10 只。实验前 48h，按每日 1 次，每次 0.2mg/100g 体重皮下注射己烯雌酚。然后按照 2.1 的方法给药，末次给药后 24h 后行离体子宫收缩实验，结果见表 2。

[0062] 表 2 本发明组合物对 SD 大鼠离体子宫平滑肌收缩功能的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	频率 (次/10min)	幅度 (g)	时间 (s)	活动力 (g*s)
生理盐水组	6.5±2.2	3.6±1.9	42±16	143±52
实施例 1	6.6±1.1	4.6±1.2	62±17*#	232±63*#
实施例 2	6.8±1.0	4.7±1.1	63±14*#	234±58*#
[0063] 实施例 3	6.7±1.3	4.7±1.3	63±16*#	234±60*#
实施例 4	6.9±1.2	4.8±1.0	64±15*#	236±62*#
A	6.0±1.7	4.0±1.8	46±18	168±42
B	6.6±1.4	4.7±1.4	63±15*#	233±53*#
C	6.8±1.5	4.2±1.3	53±16	183±88
D	6.7±1.3	4.3±1.5	54±13	191±72
[0064] E	6.7±1.6	4.1±1.6	51±18	178±65
F	8.0±1.7	4.7±1.9	46±16	231±61
G	6.5±1.4	4.1±1.3	59±14	245±36

[0065] 本发明制剂组与生理盐水组比较, *P<0.01 ;与药物 C-F 组比较, #P<0.05。

[0066] 2.3 结论 :以上实验结果表明,本发明组合物能明显缩短小鼠凝血时间,增强离体子宫活动时间与活动力,与空白组相比具有统计学差异 ;且在相同的药物服用倍数下,本发明制剂效果较现有公开的三七片、宫血宁胶囊和止血宝片好,与缩宫素在增强活动力方面效果相当,证明本发明制剂有明显凝血作用和改善子宫平滑肌收缩功能,并呈良好量效关系 ;另外,采用本发明所述单体的低组分制得的硬胶囊剂,其治疗效果不如与现有公开的产品,高组分疗效没有明显增加,表明采用本发明所述的用量范围合理,效果良好。

[0067] 进一步考察本发明制剂的急性毒性作用和稳定性。

[0068] 实验例 2 本发明的药物组合物毒理实验研究

[0069] 1、实验材料 :

[0070] 药物 1-4 :实施例 1-4 制得的硬胶囊、软胶囊、片剂和颗粒剂 ;A :实施例 5 低组分用量制得的硬胶囊 ;B :实施例 6 高组分用量制得的硬胶囊。实验前各组药物研磨成细粉,用蒸馏水配制成混悬液备用。

[0071] 动物 :昆明小鼠,体重 20±2g。

[0072] 2、方法 :急性毒性试验 :取雌性小鼠 84 只,随机分为 7 组,每组 12 只。试验前将动物禁食 16 小时,不限制饮水,然后给药各组小鼠分别灌胃给予药物 0.4ml/10g,给药剂量为 :药物 1 :11.42mg 活性成分 /kg ;药物 2 :9.12mg 活性成分 /kg ;药物 3 :11.74mg 活性成分 /kg ;药物 4 :12.0mg 活性成分 /kg ;A :7.46mg 活性成分 /kg ;B :15.6mg 活性成分 /kg。空白组给予等量生理盐水溶液,观察 14 天,正常饮食,饮水,观察小鼠的一般情况 (体重变化、饮食、皮毛、行为、分泌物、排泄物等) 及中毒、死亡情况。

[0073] 3、结果 :本发明各组动物活动正常,14 天内无一死亡。其中空白组试验期间小鼠体重均增加,饮食及活动正常,皮毛光滑,口、鼻、眼等未见异常分泌物尿、便正常 ;药物各组

给药后 14d 内,除 B 组外,其余各组饮食及活动正常,皮毛光滑,口、鼻、眼等未见异常分泌物,仅给药后第 1 天呈褐色软便,小便未见异常;药物 B 组给药后 2 天内,部分小鼠皮毛蓬乱,出现萎靡少动等毒性反应,但此后逐渐恢复正常。由此可知,采用本发明所述单体的高组分制得的胶囊剂,具有一定毒性。

[0074] 4、结论:根据本实验结果可知,本发明组合物及其制剂对小鼠急性毒性较作用甚低,考虑到本发明所述单体的高组分用量会导致一定毒性,因此,临床上不建议采用本发明单体的高组分用量。

[0075] 实验例 3 本发明的药物制剂稳定性考察

[0076] 加速稳定性试验:随机选取实施例 1-4 中制得的样品各一份,编号 1-4,在温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 的条件下放置,分别在试验期间第 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月末取样一次进行考察。

[0077] 考察以产品性状、鉴别、有效成分三七素含量、重楼皂苷 VI 含量和蒙花苷含量为指标,检查产品的稳定性。结果见表 3。

[0078] 表 3 加速稳定性试验结果

[0079]

放置时间	编号	性状	鉴别	三七素含量 (mg/粒/片 /g)	重楼皂苷 VI 含 量 (mg/粒/片 /g)	蒙花苷含量 (mg/粒/片 /g)
1 个月	1	浅棕黄色至灰棕色粉末	符合规定	8.8	0.91	28.2
	2			5.1	0.62	23.8
	3			12.9	1.18	31.9
	4			4.82	0.31	12.1
2 个月	1	浅棕黄色至灰棕色粉末	符合规定	8.9	0.91	28.1
	2			5.2	0.63	23.9
	3			12.8	1.19	31.8
	4			4.81	0.30	12.0
3 个月	1	浅棕黄色至灰棕色粉末	符合规定	8.9	0.92	28.2
	2			5.2	0.62	23.9
	3			12.7	1.20	31.9
	4			4.83	0.29	12.2
6 个月	1	浅棕黄色至灰棕色粉末	符合规定	8.8	0.92	28.1
	2			5.2	0.63	24.0
	3			12.8	1.19	31.9
	4			4.82	0.30	12.2

[0080] 结论:本发明制备的治疗崩漏的组合物在加速试验条件下贮存,从加速考察结果来看,各考察项目均不见异常,有效成分含量也未发生明显变化,均符合质量标准要求。

[0081] 通过上述治疗崩漏的疗效、急性毒性、稳定性实验,可以看出,采用本发明组合物制备的片剂、胶囊、颗粒,治疗效果优于现有公开的单独使用三七、重楼、小蓟制成的产品,且毒性低,制剂的稳定性良好,是治疗崩漏的又一良好选择。另外,由上述实施例可以看出,低用量配比虽然无毒性但是治疗效果不理想,而高用量配比虽然疗效提高,但是具有一定毒性,因此,当各组分的用量处于本发明的药物组合物的范围内时,解决了既能治疗疾病同

时又毒性较低的技术难题。