(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104826076 A
(43)申请公布日 2015.08.12

(21)申请号 201510276986.X

(22)申请日 2015.05.27

(71)申请人 苗怡文
地址 276017 山东省临沂市临沂高新技术产业开发区双月园路科技创业园A321室

(72)发明人 廉吉美

(51)Int.Cl.
A61K 36/9068(2006.01)
A61P 11/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

一种治疗妊娠咳嗽的中药制剂及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种治疗妊娠咳嗽的中药制剂及其制备方法，属于中药技术领域。该中药制剂的由如下原料制成：麦冬、当归、川芎、木通、赤芍、大腹皮、厚朴、羌活、干姜、桑白皮、灯心草、人参、白术、大枣、桂枝、青皮、甘草。该中药制剂在治疗孕妇咳嗽方面具有治愈率高、标本兼治、调治结合、愈后不复发、对孕妇及胎儿无不良影响等技术优势；此外，该制剂的制备工艺简便、成本低，易于推广应用惠及更多患者。

CN 104826076 A

1. 一种治疗妊娠咳嗽的中药制剂，其特征在于由以下重量份的原料药制成：麦冬 14-28 份、当归 11-25 份、川芎 11-25 份、木通 12-26 份、赤芍 12-26 份、大腹皮 10-22 份、厚朴 8-22 份、羌活 9-23 份、干姜 8-20 份、桑白皮 8-20 份、灯心草 7-19 份、人参 7-13 份、白术 7-17 份、大枣 8-20 份、桂枝 12-28 份、青皮 7-19 份、甘草 7-15 份。

2. 如权利要求 1 所述治疗妊娠咳嗽的中药制剂，其特征在于由以下重量份的原料药制成：麦冬 21 份、当归 18 份、川芎 18 份、木通 19 份、赤芍 19 份、大腹皮 16 份、厚朴 15 份、羌活 16 份、干姜 14 份、桑白皮 14 份、灯心草 13 份、人参 10 份、白术 12 份、大枣 14 份、桂枝 20 份、青皮 13 份、甘草 11 份。

3. 如权利要求 1 所述治疗妊娠咳嗽的中药制剂，其特征在于由以下重量份的原料药制成：麦冬 22 份、当归 19 份、川芎 17 份、木通 21 份、赤芍 21 份、大腹皮 17 份、厚朴 14 份、羌活 17 份、干姜 15 份、桑白皮 16 份、灯心草 15 份、人参 11 份、白术 13 份、大枣 12 份、桂枝 21 份、青皮 12 份、甘草 12 份。

4. 如权利要求 1 所述治疗妊娠咳嗽的中药制剂，其特征在于由以下重量份的原料药制成：麦冬 23 份、当归 20 份、川芎 19 份、木通 20 份、赤芍 20 份、大腹皮 18 份、厚朴 16 份、羌活 18 份、干姜 13 份、桑白皮 13 份、灯心草 12 份、人参 9 份、白术 14 份、大枣 15 份、桂枝 22 份、青皮 14 份、甘草 12 份。

5. 一种制备如权利要求 1-4 任一所述治疗妊娠咳嗽的中药制剂的方法，其特征在于包括以下步骤：

（1）按中药组方分别称取麦冬、当归、川芎、木通、赤芍、大腹皮、厚朴、羌活、干姜、桑白皮、灯心草、人参、白术、大枣、桂枝、青皮、甘草等各味药材，分别粉碎，备用；

（2）将当归、木通、大腹皮、羌活、干姜、桑白皮、灯芯草、大枣、桂枝、青皮、甘草加入初始药材 4-16 倍重量的纯化水，浸泡 4-24 小时，回流煎煮 1-7 小时，过滤，再加入初始重量 2-10 倍重量的纯化水，回流煎煮 1-5 小时，过滤并保留滤渣，合并滤液，浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用；

（3）将步骤（2）的滤渣和麦冬、川芎、赤芍、厚朴、人参、白术混合，加 3-10 倍重量的浓度 55-85% 的乙醇，回流提取 3 次，每次 1-6 小时，过滤，合并滤液，减压蒸馏除去乙醇，并浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用；

（4）将步骤（2）和（3）所得的浓缩液合并，继续浓缩至 50℃相对密度为 1.34-1.38 的中药浸膏，备用；

（5）将步骤（4）的中药浸膏添加辅料，利用现代通用的中药制剂技术制成临床需要的成品剂型。

6. 如权利要求 1-4 任一所述治疗妊娠咳嗽的中药制剂，其特征在于：所述中药制剂的剂型为片剂、丸剂、口服液、胶囊剂、颗粒剂、糖浆剂或散剂。

一种治疗妊娠咳嗽的中药制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于中药技术领域，涉及一种治疗妊娠咳嗽的中药制剂及其制备方法。

技术背景

[0002] 指妊娠期间，咳嗽或久咳不已称为“妊娠咳嗽”。若久咳不愈，精神倦怠，形体消瘦，潮热盗汗，痰中带血，则属痨咳，俗称“抱儿痨”。多因平素阴虚，怀孕后血气又多聚于下部以养胎，阴精不能上承，肺阴亏损所致。

[0003] 妊娠咳嗽通常发生在妊娠期，同时会伴有咳嗽剧烈，亦有伤胎之虑，特别是在妊娠的前 3 个月，因久咳伤气，易致胎元受损。孕后阴血下聚以濡养胎元，阴血愈亏，阴虚火旺，虚火上炎，灼伤肺津，肺失濡润，咳嗽遂作。妊娠咳嗽主证型为痰火蕴肺，而阴虚火旺则为次证型。若久嗽不愈，精神倦怠，形体消瘦，潮热盗汗，痰中带血者，属于劳嗽，俗称“抱儿痨”，按痨瘵处理。中医应对妊娠咳嗽的辨证：

1、痰火蕴肺证

主证：妊娠中、后期，咳嗽不已，入晚尤甚，咽痒阵咳，胎动不安，痰黄黏稠，胸闷烦热，咳剧寐差，舌红苔黄腻，脉弦滑而数。治法：清热降火，化痰止咳。

[0004] 2、阴虚火旺证

主证：妊娠中、后期，干咳无痰，入晚尤甚，久咳不已，有时痰中带血，胎动不安，口干咽燥、头晕目眩，两颧红赤，五心烦热，腰酸腿软，舌红少苔，脉细数而滑。治法：滋阴润肺，止嗽安胎。

发明内容

[0005] 本发明要解决的技术问题是研制一种对妊娠咳嗽有较好治疗效果的中药制剂，并发明其相应的制备方法。为解决该技术问题，发明人依据自身多年的中医妇科经验，经过反复试验和科研攻关，最终在结合了现代制药技术的特点的基础上发明了一个全新的中药组方和一个将该组方制成成品制剂的制备方法，由此获得的成品中药制剂对妇女妊娠咳嗽具有十分显著的疗效，该中药组方为(以重量份计)：麦冬 14-28 份、当归 11-25 份、川芎 11-25 份、木通 12-26 份、赤芍 12-26 份、大腹皮 10-22 份、厚朴 8-22 份、羌活 9-23 份、干姜 8-20 份、桑白皮 8-20 份、灯心草 7-19 份、人参 7-13 份、白术 7-17 份、大枣 8-20 份、桂枝 12-28 份、青皮 7-19 份、甘草 7-15 份。

[0006] 临床实践过程中优选出的具有较好疗效的组方配比有 3 个，分别为(以重量份计)：

配比 1：麦冬 21 份、当归 18 份、川芎 18 份、木通 19 份、赤芍 19 份、大腹皮 16 份、厚朴 15 份、羌活 16 份、干姜 14 份、桑白皮 14 份、灯心草 13 份、人参 10 份、白术 12 份、大枣 14 份、桂枝 20 份、青皮 13 份、甘草 11 份。

[0007] 配比 2：麦冬 22 份、当归 19 份、川芎 17 份、木通 21 份、赤芍 21 份、大腹皮 17 份、厚朴 14 份、羌活 17 份、干姜 15 份、桑白皮 16 份、灯心草 15 份、人参 11 份、白术 13 份、大枣 12 份、桂枝 21 份、青皮 12 份、甘草 12 份。

[0008] 配比 3 :麦冬 23 份、当归 20 份、川芎 19 份、木通 20 份、赤芍 20 份、大腹皮 18 份、厚朴 16 份、羌活 18 份、干姜 13 份、桑白皮 13 份、灯心草 12 份、人参 9 份、白术 14 份、大枣 15 份、桂枝 22 份、青皮 14 份、甘草 12 份。

[0009] 本发明中药制剂的制备方法为以下步骤 :

(1) 按中药组方分别称取麦冬、当归、川芎、木通、赤芍、大腹皮、厚朴、羌活、干姜、桑白皮、灯心草、人参、白术、大枣、桂枝、青皮、甘草等各味药材,分别粉碎,备用 ;

(2) 将当归、木通、大腹皮、羌活、干姜、桑白皮、灯芯草、大枣、桂枝、青皮、甘草加入初始药材 4-16 倍重量的纯化水,浸泡 4-24 小时,回流煎煮 1-7 小时,过滤,再加入初始重量 2-10 倍重量的纯化水,回流煎煮 1-5 小时,过滤并保留滤渣,合并滤液,浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用 ;

(3) 将步骤 (2) 的滤渣和麦冬、川芎、赤芍、厚朴、人参、白术混合,加 3-10 倍重量的浓度 55-85% 的乙醇,回流提取 3 次,每次 1-6 小时,过滤,合并滤液,减压蒸馏除去乙醇,并浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用 ;

(4) 将步骤 (2) 和 (3) 所得的浓缩液合并,继续浓缩至 50℃相对密度为 1.34-1.38 的中药浸膏,备用 ;

(5) 将步骤 (4) 的中药浸膏添加辅料,利用现代通用的中药制剂技术制成临床需要的成品剂型,如片剂、丸剂、口服液、胶囊剂、颗粒剂、糖浆剂、散剂等剂型。

[0010] 本发明中药制剂所用中药材的来源、性味归经及功效 :

麦冬 :本品为百合科植物麦冬 (沿阶草) 的干燥块根。味甘,微苦,性微寒 ;归心、肺、胃经 ;养阴生津,润肺清心。

[0011] 当归 :本品为伞形科植物当归的干燥根。味甘、辛,性温 ;归肝、心、脾经 ;补血活血,调经止痛,润肠通便。

[0012] 川芎 :本品为伞形科植物川芎的干燥根茎。味辛,性温 ;归肝、胆、心包经 ;活血行气,祛风止痛。

[0013] 木通 :为木通科植物白木通或三叶木通、木通的木质茎。味苦,性凉 ;入心、小肠、膀胱经 ;泻火行水,通利血脉。

[0014] 赤芍 :本品为毛茛科植物芍药或川赤芍的干燥根。味苦,性微寒 ;归肝经 ;清热凉血,散瘀止痛。

[0015] 大腹皮 :本品为棕榈科植物槟榔的干燥果皮。味辛,性微温 ;归脾、胃、大肠、小肠经 ;下气宽中,行水消肿。

[0016] 厚朴 :本品为木兰科植物厚朴或凹叶厚朴的干燥干皮、根皮及枝皮。味苦、辛,性温 ;归脾、胃、肺、大肠经 ;燥湿消痰,下气除满。

[0017] 羌活 :本品为伞形科植物羌活 (背翅芹) 或宽叶羌活的干燥根茎及根。味辛、苦,性温 ;归膀胱、肾经 ;散寒,祛风,除湿,止痛。

[0018] 干姜 :本品为姜科植物姜的干燥根茎。味辛、性热 ;归脾、胃、肾、心、肺经 ;干姜温中散寒,回阳通脉,燥湿消痰。

[0019] 桑白皮 :本品为桑科植物桑的干燥根皮。味甘,性寒 ;归肺经 ;泻肺平喘,利水消肿。

[0020] 灯心草 :为灯心草科多年生草本植物灯心草的干燥茎髓。味淡、性平 ;入心,小肠

经；清心热，除烦利水。

[0021] 人参：本品为五加科植物人参的干燥根。味甘、微苦，性平；归脾、肺、心经；大补元气，复脉固脱，补脾益肺，生津，安神。

[0022] 白术：本品为菊科植物白术的干燥根茎。味苦、甘，性温；归脾、胃经；健脾益气，燥湿利水，止汗，安胎。

[0023] 大枣：本品为鼠李科枣属植物枣的干燥成熟果实。味甘，性温；归脾、胃经；补中益气，养血安神。

[0024] 桂枝：本品为樟科植物肉桂的干燥嫩枝。味辛、甘，性温；归心、肺、膀胱经；发汗解肌，温通经脉，助阳化气，平冲降气。

[0025] 青皮：本品为芸香科植物橘及其栽培变种的干燥幼果或未成熟果实的果皮。味苦、辛，性温；归肝、胆、胃经；疏肝破气，消积化滞。

[0026] 甘草：本品为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根。味甘，性平；归心、肺、脾、胃经；补脾益气，清热解毒，祛痰止咳，缓急止痛，调和诸药。

[0027] 本发明中药组方的方解：

该中药组方是以麦冬、桂枝、木通、赤芍、川芎为君药，润肺清心、助阳化气、通利血脉、清热凉血、活血行气；以当归、大腹皮、羌活、厚朴为臣药，补血活血、下气宽中、散寒祛风、燥湿消痰；以桑白皮、灯心草、人参、白术为佐药，泻肺平喘、除烦利水、补脾益肺、健脾益气；以干姜、大枣、青皮为使药，回阳通脉、补中益气、消积化滞；以甘草调和诸药性，使君臣佐使诸药配合，阴阳相携，协同作用，从而达到润肺清心、助阳化气、通利血脉、清热凉血、活血行气、散寒祛风、燥湿消痰、补血活血、泻肺平喘、回阳通脉、补中益气等功效，治疗孕妇咳嗽效果十分显著，疗效见下文临床试验。

[0028] 与现有技术相比，本发明中药制剂在治疗孕妇咳嗽方面具有治愈率高、标本兼治、调治结合、愈后不复发、对孕妇及胎儿无不良影响等技术优势；此外，该制剂的制备工艺简便易行、科技含量高、成本低，易于推广应用惠及更多患者。

具体实施方式

[0029] 为了验证本发明中药组方和制备方法的可行性，并为后续的药理毒理、临床试验提供试验样品，发明人进行了不同组方配比的实际生产，这些配比有组方范围的最小值、最大值、任意值和三个最优配比。

[0030] 实施例 1

按组方范围的最小值和制备方法的最佳工艺参数生产颗粒剂：

(1)按中药组方分别称取麦冬 1400g、当归 1100g、川芎 1100g、木通 1200g、赤芍 1200g、大腹皮 1000g、厚朴 800g、羌活 900g、干姜 800g、桑白皮 800g、灯心草 700g、人参 700g、白术 700g、大枣 800g、桂枝 1200g、青皮 700g、甘草 700g 等各味药材，分别粉碎，备用；

(2)将当归、木通、大腹皮、羌活、干姜、桑白皮、灯芯草、大枣、桂枝、青皮、甘草加入初始药材 12 倍重量的纯化水，浸泡 12 小时，回流煎煮 3 小时，过滤，再加入初始重量 6 倍重量的纯化水，回流煎煮 2 小时，过滤并保留滤渣，合并滤液，浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用；

(3)将步骤(2)的滤渣和麦冬、川芎、赤芍、厚朴、人参、白术混合，加 7 倍重量的浓度 75%

的乙醇，回流提取3次，每次2小时，过滤，合并滤液，减压蒸馏除去乙醇，并浓缩至50℃相对密度为1.23-1.27的浓缩液备用；

（4）将步骤（2）和（3）所得的浓缩液合并，继续浓缩至50℃相对密度为1.34-1.38的中药浸膏，备用；

（5）将步骤（4）的中药浸膏添加辅料，利用现代通用的中药制剂技术制成颗粒剂，规格0.32g生药/g颗粒剂。

[0031] 实施例2

按组方范围的最大值和制备方法的最佳工艺参数生产颗粒剂：

（1）按中药组方分别称取麦冬2800g、当归2500g、川芎2500g、木通2600g、赤芍2600g、大腹皮2200g、厚朴2200g、羌活2300g、干姜2000g、桑白皮2000g、灯心草1900g、人参1300g、白术1700g、大枣2000g、桂枝2800g、青皮1900g、甘草1500g等各味药材，分别粉碎，备用；

（2）将当归、木通、大腹皮、羌活、干姜、桑白皮、灯芯草、大枣、桂枝、青皮、甘草加入初始药材12倍重量的纯化水，浸泡12小时，回流煎煮3小时，过滤，再加入初始重量6倍重量的纯化水，回流煎煮2小时，过滤并保留滤渣，合并滤液，浓缩至50℃相对密度为1.23-1.27的浓缩液备用；

（3）将步骤（2）的滤渣和麦冬、川芎、赤芍、厚朴、人参、白术混合，加7倍重量的浓度75%的乙醇，回流提取3次，每次2小时，过滤，合并滤液，减压蒸馏除去乙醇，并浓缩至50℃相对密度为1.23-1.27的浓缩液备用；

（4）将步骤（2）和（3）所得的浓缩液合并，继续浓缩至50℃相对密度为1.34-1.38的中药浸膏，备用；

（5）将步骤（4）的中药浸膏添加辅料，利用现代通用的中药制剂技术制成颗粒剂，规格0.32g生药/g颗粒剂。

[0032] 实施例3

按组方范围内的任意值和制备方法的最佳工艺参数生产颗粒剂：

（1）按中药组方分别称取麦冬1500g、当归2400g、川芎1200g、木通2500g、赤芍1300g、大腹皮2100g、厚朴900g、羌活1000g、干姜900g、桑白皮900g、灯心草1800g、人参1200g、白术1600g、大枣900g、桂枝2700g、青皮1800g、甘草800g等各味药材，分别粉碎，备用；

（2）将当归、木通、大腹皮、羌活、干姜、桑白皮、灯芯草、大枣、桂枝、青皮、甘草加入初始药材12倍重量的纯化水，浸泡12小时，回流煎煮3小时，过滤，再加入初始重量6倍重量的纯化水，回流煎煮2小时，过滤并保留滤渣，合并滤液，浓缩至50℃相对密度为1.23-1.27的浓缩液备用；

（3）将步骤（2）的滤渣和麦冬、川芎、赤芍、厚朴、人参、白术混合，加7倍重量的浓度75%的乙醇，回流提取3次，每次2小时，过滤，合并滤液，减压蒸馏除去乙醇，并浓缩至50℃相对密度为1.23-1.27的浓缩液备用；

（4）将步骤（2）和（3）所得的浓缩液合并，继续浓缩至50℃相对密度为1.34-1.38的中药浸膏，备用；

（5）将步骤（4）的中药浸膏添加辅料，利用现代通用的中药制剂技术制成颗粒剂，规格0.32g生药/g颗粒剂。

[0033] 实施例 4

按优选组方 1 的配比和制备方法的最佳工艺参数生产颗粒剂：

（1）按中药组方分别称取麦冬 2100g、当归 1800g、川芎 1800g、木通 1900g、赤芍 1900g、大腹皮 1600g、厚朴 1500g、羌活 1600g、干姜 1400g、桑白皮 1400g、灯心草 1300g、人参 1000g、白术 1200g、大枣 1400g、桂枝 2000g、青皮 1300g、甘草 1100g 等各味药材，分别粉碎，备用；

（2）将当归、木通、大腹皮、羌活、干姜、桑白皮、灯芯草、大枣、桂枝、青皮、甘草加入初始药材 12 倍重量的纯化水，浸泡 12 小时，回流煎煮 3 小时，过滤，再加入初始重量 6 倍重量的纯化水，回流煎煮 2 小时，过滤并保留滤渣，合并滤液，浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用；

（3）将步骤（2）的滤渣和麦冬、川芎、赤芍、厚朴、人参、白术混合，加 7 倍重量的浓度 75% 的乙醇，回流提取 3 次，每次 2 小时，过滤，合并滤液，减压蒸馏除去乙醇，并浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用；

（4）将步骤（2）和（3）所得的浓缩液合并，继续浓缩至 50℃相对密度为 1.34-1.38 的中药浸膏，备用；

（5）将步骤（4）的中药浸膏添加辅料，利用现代通用的中药制剂技术制成颗粒剂，规格 0.32g 生药 /g 颗粒剂。

[0034] 实施例 5

按优选组方 2 的配比和制备方法的最佳工艺参数生产颗粒剂：

（1）按中药组方分别称取麦冬 2200g、当归 1900g、川芎 1700g、木通 2100g、赤芍 2100g、大腹皮 1700g、厚朴 1400g、羌活 1700g、干姜 1500g、桑白皮 1600g、灯心草 1500g、人参 1100g、白术 1300g、大枣 1200g、桂枝 2100g、青皮 1200g、甘草 1200g 等各味药材，分别粉碎，备用；

（2）将当归、木通、大腹皮、羌活、干姜、桑白皮、灯芯草、大枣、桂枝、青皮、甘草加入初始药材 12 倍重量的纯化水，浸泡 12 小时，回流煎煮 3 小时，过滤，再加入初始重量 6 倍重量的纯化水，回流煎煮 2 小时，过滤并保留滤渣，合并滤液，浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用；

（3）将步骤（2）的滤渣和麦冬、川芎、赤芍、厚朴、人参、白术混合，加 7 倍重量的浓度 75% 的乙醇，回流提取 3 次，每次 2 小时，过滤，合并滤液，减压蒸馏除去乙醇，并浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用；

（4）将步骤（2）和（3）所得的浓缩液合并，继续浓缩至 50℃相对密度为 1.34-1.38 的中药浸膏，备用；

（5）将步骤（4）的中药浸膏添加辅料，利用现代通用的中药制剂技术制成颗粒剂，规格 0.32g 生药 /g 颗粒剂。

[0035] 实施例 6

按优选组方 3 的配比和制备方法的最佳工艺参数生产颗粒剂：

（1）按中药组方分别称取麦冬 2300g、当归 2000g、川芎 1900g、木通 2000g、赤芍 2000g、大腹皮 1800g、厚朴 1600g、羌活 1800g、干姜 1300g、桑白皮 1300g、灯心草 1200g、人参 900g、白术 1400g、大枣 1500g、桂枝 2200g、青皮 1400g、甘草 1200g 等各味药材，分别粉碎，备用；

（2）将当归、木通、大腹皮、羌活、干姜、桑白皮、灯芯草、大枣、桂枝、青皮、甘草加入初始药材 12 倍重量的纯化水，浸泡 12 小时，回流煎煮 3 小时，过滤，再加入初始重量 6 倍重量的纯化水，回流煎煮 2 小时，过滤并保留滤渣，合并滤液，浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用；

（3）将步骤（2）的滤渣和麦冬、川芎、赤芍、厚朴、人参、白术混合，加 7 倍重量的浓度 75% 的乙醇，回流提取 3 次，每次 2 小时，过滤，合并滤液，减压蒸馏除去乙醇，并浓缩至 50℃相对密度为 1.23-1.27 的浓缩液备用；

（4）将步骤（2）和（3）所得的浓缩液合并，继续浓缩至 50℃相对密度为 1.34-1.38 的中药浸膏，备用；

（5）将步骤（4）的中药浸膏添加辅料，利用现代通用的中药制剂技术制成颗粒剂，规格 0.32g 生药 /g 颗粒剂。

[0036] 为了验证，本发明中药制剂的安全性，用实施例 1-6 所生产的颗粒剂进行毒性实验：

1、试验药品：本发明实施例 1-6 所制得中药颗粒剂，加蒸馏水调制成溶液。

[0037] 试验所用动物：普通级昆明种小鼠，体重 20g±2g，雌雄各半，雌性小鼠均无孕；SD 大鼠，初始体重 214±9g，雌雄各半，雌性大鼠均无孕。

[0038] 2、急性毒性试验

应用小鼠进行急性毒性实验表明：小鼠灌胃本发明的中药颗粒剂，在 547.5g 生药 /kg 剂量下，给药后小鼠出现轻微活动减少，1.5 小时左右恢复正常，给药后连续观察 7 天，无一小鼠死亡，且全身状况、饮食、摄水、小便和体重增长均正常。实验结果表明：小鼠灌胃本发明的中药颗粒剂的最大给药量为 547.5g 生药 /kg/d（LD_{50}＞ 547.5g 生药 /kg）。本发明的中药制剂每日临床用药总量为 0.16g 生药 /kg/d；按体重计，小鼠灌胃本发明中药制剂的耐受量为临床病人的 3421.9 倍。提示该药急性毒性极低，临床用药安全。

[0039] 3、长期毒性试验

选用 SD 大鼠，给予三种剂量的（相当于临床成年人日用量的 180、60、20 倍）本发明中药颗粒剂：28.8g 生药 /kg、9.6g 生药 /kg、3.2g 生药 /kg（单位体重给药量按临床用药量的 20 倍计算，临床用药量依据《中华人民共和国药典》2010 年版一部）。每天灌胃一次，连续 90 天，末次给药后 24 小时各组活杀 1/2 动物（雌雄各半），其余 1/2 动物继续观察 2 周后活杀。试验期间观察动物的外观、一般行为、摄食量、体重变化；给药后 90 天和停药 2 周进行血液学（RBC、HB、网织红细胞、PLT、CT、WBC 及分类）和血液生化（AST、ALT、ALP、Glu、BUN、Crea、TP、T.BIL、ALB、CHOL）、尿液生化、脏器系数、病理组织学等指标检查。

[0040] 试验结果表明：本发明的中药制剂在高、中、低剂量组动物一般状态良好，外观体征、行为活动、进食量和体重增长均无异常变化；三个剂量组及对照组血液学检查、血液生化学、尿液生化检查均在正常范围，组间无显著差异；各组主要脏器组织病理学检查未见明显异常。上述指标停药 2 周后也未见改变。本试验用药剂量分别为临床用药剂量的 180、60、20 倍，根据试验结果：本发明中药制剂在高、中、低三个剂量（28.8g 生药 /kg、9.6g 生药 /kg、3.2g 生药 /kg）连续 90 天给药对大鼠无明显影响，无明确的毒性靶器官和敏感指标，恢复期观察也未见延迟性毒性反应，提示本发明的中药制剂临床应用的剂量安全性很高。

[0041] 为了验证本发明中药制剂的治疗作用，发明人对本发明实施例 4 所生产的颗粒剂

进行了动物体内的药效学研究：

1、本发明中药制剂对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响

取昆明种小鼠 50 只，雌雄各半，平均分成 5 个组，每组 10 只。给药：空白对照组（等容积蒸馏水），阿司匹林组（0.2g/kg），实施例 4 组分别给高、中、低 3 个剂量的颗粒剂，分别为 6.4g/kg/d 、3.2g/kg/d、1.6g/kg/d（折合的生药量为临床用药的 40、20、10 倍）。各组小鼠以 20mL/kg 灌胃给药，于给药后 1h 静脉注入 0.5％伊文思蓝生理盐水溶液 0.1ml/10g 体重，随即腹腔注射 0.7％的醋酸，0.2ml/ 只，20min 后将小鼠脱颈椎处死，剪开腹部皮肤肌肉，用 10ml 生理盐水分数次洗涤腹腔，吸取洗涤液并合并至 10ml，3000 转 / 分离心 15min；取上清液用 752 型分光光度计于 590nm 处比色测定其吸光度，以 t 检验进行统计学处理，结果见表 1。

[0042] 表 1 中药制剂对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响（n=10）（$\bar{x}\pm SD$）

组别	剂量（g/kg）	光密度值（OD）	抑制率（%）
对照组	0	0.219 ± 0.051	0
阿司匹林组	0.2	0.092 ± 0.026**	58.0
本品低剂量组	1.6	0.104 ± 0.031**	52.5
本品中剂量组	3.2	0.082 ± 0.029**	62.6
本品高剂量组	6.4	0.070 ± 0.022***	68.0

注：与空白对照组比较，**P<0.01，***P ＜ 0.001。

[0043] 结果显示，实施例 4 所制颗粒剂三个剂量组均可显著或极显著降低小鼠腹腔毛细血管通透性，表明实施例 4 所制颗粒剂有较强的抗炎作用，其高、中剂量组的抗炎作用明显优于阿司匹林组。

[0044] 2、本发明中药制剂对大鼠毛细管排痰量的影响

取 SD 大鼠 50 只，随机分为 5 组，每组 10 只，雌雄各半。给药：空白对照组（等容积蒸馏水），氯化铵组（1g/kg），实施例 4 组分别给高、中、低 3 个剂量的颗粒剂，分别为 6.4g/kg/d 、3.2g/kg/d、1.6g/kg/d（折合的生药量为临床用药的 40、20、10 倍），各组大鼠以 20mL/kg 灌胃给药；各组动物在给药后 30min，用 1g/kg 乌拉坦腹腔注射麻醉，仰位固定；剪开颈中部皮肤，分离出气管，在甲状腺软骨下缘正中两软骨环之间用尖锐的注射针头扎一个小孔，插入玻璃毛细管一根，使毛细管刚好接触器官底部表面，借以吸取气管后部之痰液；当毛细管内被痰液充满时，立即另换一根；以毛细管吸取痰液长度作为评价药物的化痰效果；记录给药前 2 小时的正常分泌量后，灌胃给药，继续再观察 2h 分泌量；比较给药前后平均每小时分泌量，以 t 检验进行统计学处理，结果见表 2。

[0045] 表 2 本发明中药制剂对大鼠毛细管排痰量的影响（n=10）（$\bar{x}\pm SD$）

组别	剂量（g/kg）	毛细管排痰量	
		给药前	给药后
对照组	0	2.41 ± 0.33	2.43 ± 0.31
氯化铵组	0.2	2.38 ± 0.37	3.21 ± 0.71*
本品低剂量组	1.6	2.37 ± 0.32	3.44 ± 0.66*
本品中剂量组	3.2	2.43 ± 0.35	3.52 ± 0.78**
本品高剂量组	6.4	2.39 ± 0.30	3.63 ± 0.59**

注：与空白对照组比较，*P<0.05，**P<0.01。

[0046] 结果显示，实施例 4 所制颗粒剂高、中、低 3 个剂量组均可明显增加大鼠毛细管排痰量；表明实施例 4 所制颗粒剂有较好的祛痰作用，其 3 个剂量组的祛痰作用均明显优于氯化铵组。

[0047] 3、对正常 Wistar 孕大鼠离体子宫平滑肌的影响

Wistar 成年雌性大鼠，体重 260±13g。大鼠交配受孕 6-7d 后，击昏，剖腹取出子宫 2.0cm 长一段，置于洛氏液中，恒温（35±0.5℃），通氧气，将张力换能器与 XWT—164 平衡记录仪相连接，静息张力 1g，平衡 10min 后给药，对照组为生理盐水；本发明实施例 4 所制颗粒组浴槽内药物的最终浓度分别 6、12、24mg/ml；保胎灵组浴槽内药物的最终浓度为 12mg/ml，记录给药后 10min 子宫平滑肌的变化。实验结果见表 3。

[0048] 表 3 对正常 Wistar 孕大鼠离体子宫平滑肌的影响（$\bar{x}$ ±SD，n=10）

组别	浴槽内中浓度（mg/ml）	子宫收缩频率（次/10min）		子宫收缩幅度（mm）	
		给药前	给药后	给药前	给药后
对照组	——	7.91 ± 1.73	7.83 ± 1.84	11.59 ± 3.31	11.63 ± 3.55
保胎灵组	12	7.84 ± 1.66	4.92 ± 1.87**	11.36 ± 4.34	5.68 ± 3.27**
颗粒剂低	6	7.89 ± 1.62	4.98 ± 1.72**	11.72 ± 3.87	5.59 ± 3.65**
颗粒剂中	12	7.78 ± 1.54	3.54 ± 1.51***	11.22 ± 4.13	3.77 ± 2.94***
颗粒剂高	24	7.82 ± 1.70	2.63 ± 1.44**△	11.59 ± 3.93	2.85 ± 1.79**△

注：与对照组相比 **P<0.01；与保胎灵组比△P<0.01，#P>0.05。

[0049] 从表 3 结果可以看出，本发明颗粒组和保胎灵组均能降低孕鼠子宫平滑肌的收缩力，减慢其收缩频率，与对照组相比有极显著性差异；本发明颗粒大剂量组与保胎灵组相比较有极显著性差异。本发明颗粒组的安胎保胎作用优于保胎灵组。

[0050] 4、对小鼠（幼鼠）子宫和卵巢生长发育的影响

昆明种雌性小鼠（幼鼠）50 只，体重 10±2g，随机分成 5 组，每组 10 只。对照组灌胃同体积的生理盐水；本发明实施例 4 颗粒组分别灌胃给药 2、4、8g 生药 /kg；保胎灵组灌胃给

药 2g 生药 /kg，每天 1 次，连续给药 14d，给药 7d 后，称体重，调整剂量，于第 15d 处死动物，分离子宫和卵巢，称重，计算子宫和卵巢指数（mg/10g 体重）。实验结果见表 4。

[0051] 表 4 对小鼠（幼鼠）子宫和卵巢生长发育的影响（$\bar{x}$ ±SD，n=10）

组别	剂量（g/kg）	子宫指数（mg/10g）	卵巢指数（mg/10g）
对照组	——	7.8 ± 1.5	3.4 ± 0.6
保胎灵组	2	9.8 ± 1.7**	4.4 ± 0.7**
颗粒剂低	2	10.9 ± 1.6**	5.2 ± 1.1**
颗粒剂中	4	12.5 ± 2.1**	5.9 ± 1.3**
颗粒剂高	8	13.7 ± 1.9**#	6.8 ± 0.9**#

注：与对照组相比 **P<0.01，与保胎灵组比 #P ＜ 0.05。

[0052] 表 4 数据显示，本发明颗粒组和保胎灵组对小鼠（幼鼠）子宫和卵巢生长发育均有促进的作用，与对照组相比均有显著性差异。本发明颗粒大剂量组与保胎灵组相比较有显著差异，本发明颗粒组的雌激素样作用优于保胎灵组。

[0053] 5、综合 1-4 的药效学实验，说明本发明中药颗粒剂具有明显的消炎、祛痰和保胎作用，揭示其可用于妊娠咳嗽的治疗。

[0054] 为了进一步验证本发明中药制剂的临床效果，发明人还进行了相关临床试验：

本次临床试验的受试者由某市妇幼保健医院提供，共计 74 名患有妊娠咳嗽的孕妇参与了本次试验，孕期为 4-7 个月，孕妇年龄 22-34 岁。所有患者口服本发明实施例 4 所生产的颗粒剂，每日 2 次，每次 15g，间隔 8 小时，7 天为一个疗程，连续治疗 3 个疗程。

[0055] 3 个疗程结束后，统计治疗结果：治愈 52 例，占 70.3%；有效 20 例，占 27.0%；无效 2 例，占 2.7%；总有效率达到 97.3%。

[0056] 临床试验结果进一步证明了本发明中药制剂特别是本发明实施例 4 所生产的颗粒剂治疗妊娠咳嗽，效果十分显著；说明本发明在治疗妊娠咳嗽方面取得了十分显著的技术进步，获得了创造性的技术成果和十分显著的技术优势。