



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103054991 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 25

(21) 申请号 201310026013. 1

(22) 申请日 2013. 01. 24

(73) 专利权人 陈燕琴

地址 510000 广东省广州市越秀区聚仁坊
12 号之三 706 房

(72) 发明人 黄英妹

(51) Int. Cl.

A61K 36/754 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

A61P 1/08 (2006. 01)

A61P 1/12 (2006. 01)

A61P 15/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101199831 A, 2008. 06. 18,

CN 1493352, 2004. 05. 05,

审查员 范盈

权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

一种治疗少腹部不适的中药组合物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗少腹部不适的中药组合物及其制备方法和制药用途。进一步的,本发明涉及治疗少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经的中药组合物和制备方法及其制药用途。本发明药物组合物中含有地枫皮、吴茱萸、桂皮、黄皮果核、萆澄茄等原料药。其通过外用给药,经临床验证能够有效治疗少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经。并且药物之间具有显著的协同配伍作用。

1. 一种治疗少腹不适的中药组合物,其特征在于由如下重量份的原料药制成:地枫皮 6-30、吴茱萸 8-30、桂皮 8-30、黄皮果核 8-30、萆澄茄 5-30;且所述中药组合物为临床上所接受的外用剂型。

2. 如权利要求 1 所述的中药组合物,其特征在于由如下重量份的原料药制成:地枫皮 8-25、吴茱萸 10-20、桂皮 10-30、黄皮果核 15-30、萆澄茄 10-25。

3. 如权利要求 2 所述的中药组合物,其特征在于由如下重量份的原料药制成:地枫皮 10-20、吴茱萸 10-15、桂皮 15-30、黄皮果核 15-25、萆澄茄 10-20。

4. 如权利要求 1 所述的中药组合物,其特征在于由如下重量份的原料药制成:地枫皮 20、吴茱萸 15、桂皮 15、黄皮果核 15、萆澄茄 15;

或者地枫皮 10、吴茱萸 15、桂皮 30、黄皮果核 15、萆澄茄 10;

或者地枫皮 10、吴茱萸 15、桂皮 30、黄皮果核 25、萆澄茄 20;

或者地枫皮 30、吴茱萸 8、桂皮 25、黄皮果核 8、萆澄茄 5。

5. 如权利要求 1 所述的中药组合物,其特征在于所述的少腹不适是少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经。

6. 一种制备如权利要求 1-5 任一所述中药组合物的方法,其特征在于:取全部原料药粉碎;或者取全部原料药提取;或者部分原料药粉碎、其余部分原料药提取,再按常规制备方法,加入常规辅料,制备成各种临床可接受的外用剂型。

7. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于:所述外用剂型选自膏剂、贴剂、糊剂、浴剂、搽剂、酊剂、油剂、熨剂、涂膜剂、凝胶剂或喷雾剂。

8. 如权利要求 7 所述的方法,其特征在于具体的可以为:

取以上原料药,去除杂质和非药用部分,磨成粉末,加鸡蛋清适量调成糊状,制成外用剂型;

或者,取以上原料药,去除杂质和非药用部分,用 7 倍量 60%乙醇加热提取 2 次,每次 2 小时,滤过,合并滤液;减压回收乙醇,浓缩至相对密度为 1.15 ~ 1.20 流浸膏;加水制成每 1ml 含相当于 0.5g 药材的溶液,搅匀,静置 24 小时,滤过;滤液通过大孔树脂柱,先用水洗脱;弃去水洗液,再用 40%乙醇洗脱,合并乙醇溶液;减压浓缩,真空干燥,即得干浸膏;取干浸膏,加入常规辅料,按常规制剂工艺或步骤,制成外用剂型;

或者,取以上原料药,去除杂质和非药用部分,加水煎煮 3 次,每次煎煮 1.5 小时,合并煎液,滤过,煎液浓缩至 45-60°C 测相对密度 1.20-1.40 的浸膏,取浸膏,经过常规工序直接或间接加入药学上可接受的赋型剂制成外用剂型;

或者,取以上原料药,去除杂质和非药用部分,用 5 倍量 60%乙醇加热提取 3 次,每次 1 小时,滤过,合并滤液;减压回收乙醇,浓缩至相对密度为 1.15 ~ 1.20 流浸膏;加水制成每 1ml 含相当于 0.5g 药材的溶液,搅匀,静置 48 小时,滤过;滤液通过大孔树脂柱,先用水洗脱;弃去水洗液,再用 70%乙醇洗脱,合并乙醇溶液;减压浓缩,真空干燥,即得干浸膏;取干浸膏,加入常规辅料,制成外用剂型;

或者,取以上原料药,去除杂质和非药用部分,加水煎煮 3 次,每次煎煮 1.5 小时,合并煎液,滤过,煎液浓缩至 40-60°C 测相对密度为 1.05-1.15 的清膏,待冷至室温,加乙醇使含醇量为 50-70%,搅匀,冷藏 24-72 小时,取上清液,过滤,滤液回收乙醇,浓缩至 45-60°C 测相对密度 1.20-1.40 的浸膏,取浸膏,经过常规工序直接或间接加入药学上可接受的赋型

剂制成外用剂型。

9. 权利要求 1-5 任一所述中药组合物在用于制备治疗少腹不适的药物中的应用。

10. 如权利要求 9 所述的应用,其特征在于所述药物用于治疗少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经。

11. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于:所述外用剂型选自膜剂、穴位贴敷剂。

12. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于:所述外用剂型选自巴布剂。

一种治疗少腹部不适的中药组合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种中药组合物,特别涉及用于治疗腹部不适的中药组合物,尤其是治疗少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经的中药组合物,同时涉及该组合物的制备方法和制药用途。

背景技术

[0002] 在本发明中,少腹部不适主要是指以少腹部不适为主要症状的疾病,其常见中医病证有少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经等。

[0003] 少腹痛即脐下偏左或偏右部位疼痛。少腹胀痛的病状为少腹胀痛,或左或右,或两侧均痛,脉沉弦而缓。其通常属于肝气不疏,乃成是证。其治法为疏肝理气。常用方药有金铃子散。《中医辨脉症治精编》(向宗暄主,2010)。少腹隶于厥阴,厥阴者肝也,为阴中之至阴。凡闪挫跌扑,有所损伤凝结者,少用必胀满而疼。然而少腹之中,膀胱为之州都,故小便不利而胀者,当利其小便,小便自利而胀者,当治其血,二症又迥不同也。要之足三阴经太阴居上,则理中焦,少阴厥阴居下,则补下焦,大抵虚寒者十之七,实热者十之三也,女人患此尤多。

[0004] 中医所言腹泻包括西医以泄泻为主症的许多疾病。中医认为,其发病的主要病机无不由于脾胃,故治疗重点以调理脾胃为主,助以利湿。根据证候表现,临床可分为以下几型。1. 伤食泻证候:腹胀腹痛,大便泄泻,泻前哭闹,泻后痛减,大便腐臭或状如败卵,口臭纳呆,夜卧不宁,手足心热,舌苔厚腻或微黄,脉滑。2. 风寒泻证候:大便次数多,色淡清稀,臭味不甚,肠鸣腹痛,可伴有发热,鼻塞,流清涕等症,舌苔白,脉浮。3. 湿热泻证候:身有微热,腹痛即泻,泻下急迫,日行数次或十余次,大便色绿或黄,内杂不消化食物,肛门灼热,常伴有口渴,身倦,小便短赤等症,舌质红,苔黄腻,脉滑数。4. 脾虚泻证候:大便稀洁、色白,乳食不化,多于食后作泻,甚者反复发作,久泄不止,伴有面色萎黄,神疲纳少,形寒肢冷,睡中琢睛等症,舌质淡,苔薄白,脉沉细。

[0005] 呕吐是指胃失和降,气逆于上,迫使胃中之物从口中吐出的一种病症。一般以有物有声谓之呕,有物无声谓之吐,无物有声谓之干呕,临床呕与吐常同时发生,故合称为呕吐。西医学以呕吐为主症的一类疾病,如急、慢性胃炎,食源性呕吐、神经性呕吐、耳源性呕吐、胃神经官能症等。其病因病机主要有外邪犯胃、饮食不节、情志失调、脾胃虚弱等。其主要病位在脾胃。

[0006] 痛经是妇女在经期前后或行经期内出现小腹及腰骶部疼痛的病症,作为妇科的常见病和多发病,痛经始终困扰着很多女性患者,严重影响到她们的正常工作和生活。痛经在临床上可以分为原发性痛经和继发性痛经两种:原发性痛经没有器质性病变,与植物神经功能紊乱及前列腺素释放有关;而继发性痛经则是指由于手术、分娩、流产、经期剧烈运动等原因造成女性生殖器官的炎症、粘连、子宫内膜异位症等病变而引起的经期或经期前后出现的症状,如周期性下腹疼痛,痛连腰骶、会阴、肛门、大腿内侧,常伴有面色苍白、冷汗淋漓、四肢厥逆、恶心呕吐甚至休克等症状。中医认为痛经主要是由于血瘀停滞、瘀阻胞宫、胞

脉,使经行滞涩,不通则痛。治疗上采用辩证施治,理气活血、行瘀止痛为治则。常用药物如:血府逐瘀汤、八珍汤等,临床效果好,副作用小,颇为广大患者信赖。

[0007] 但是,目前中医治疗少腹不适时,特别是治疗少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经时,通常使用补脾和胃的药物,而且使用的主要是内服药物。但是,简单使用补脾和胃药物效果并不显著,其仅对脾胃不和的少腹不适有效,而对其他病因的少腹不适基本无疗效。并且,内服中药有其固有的缺点,如口感差、量大,从而导致患者接受度较低。同时,由于口服药物将不可避免的在体内产生毒副作用和不良反应,使得患者不愿意使用这些药物,特别是不能在发病早期就及早用药,从而耽误了疾病的治疗,并影响了药物的推广使用。

[0008] 本发明经过广泛的临床研究、出人意料的发现了本申请中的技术方案,其能有效治疗少腹部不适的相关疾病,如少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经等。特别是,其是通过外用,即皮肤给药,来产生明显的治疗作用。使用方便,疗效显著。

发明内容

[0009] 本发明的一个目的在于公开一种新的治疗少腹部不适的中药组合物;本发明的另一个目的在于公开制备一种所述中药组合物的制备方法和制药用途。

[0010] 进一步的,在于公开一种新的治疗少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经的中药组合物和制备方法及其制药用途。

[0011] 特别的,本发明公开了一种新的治疗少腹胀痛的中药组合物和制备方法。

[0012] 特别的,本发明公开了一种新的治疗腹泻的中药组合物和制备方法。

[0013] 特别的,本发明公开了一种新的治疗呕吐的中药组合物和制备方法。

[0014] 特别的,本发明公开了一种新的治疗痛经的中药组合物和制备方法。

[0015] 本发明中药组合物由如下原料药制成(重量配比关系):地枫皮 6-30、吴茱萸 8-30、桂皮 8-30、黄皮果核 8-30、萆澄茄 5-30。

[0016] 上述本发明组合物原料药的优选配比为:地枫皮 8-25、吴茱萸 10-20、桂皮 10-30、黄皮果核 15-30、萆澄茄 10-25。

[0017] 上述本发明组合物原料药的优选配比为:地枫皮 10-20、吴茱萸 10-15、桂皮 15-30、黄皮果核 15-25、萆澄茄 10-20。

[0018] 具体地,上述本发明组合物原料药的优选配比为:地枫皮 20、吴茱萸 15、桂皮 15、黄皮果核 15、萆澄茄 15。

[0019] 具体地,上述本发明组合物原料药的优选配比为:地枫皮 10、吴茱萸 15、桂皮 30、黄皮果核 15、萆澄茄 10。

[0020] 具体地,上述本发明组合物原料药的优选配比为:地枫皮 10、吴茱萸 15、桂皮 30、黄皮果核 25、萆澄茄 20。

[0021] 具体地,上述本发明组合物原料药的优选配比为:地枫皮 30、吴茱萸 8、桂皮 25、黄皮果核 8、萆澄茄 5。

[0022] 本发明组合物的制备方法为:

[0023] 采用常规制备方法,加入常规辅料,制备成各种临床可接受的外用剂型,包括但不限于如下剂型当中的一种:膏剂、贴剂、糊剂、浴剂、搽剂、酊剂、油剂、熨剂、涂膜剂、膜剂、凝胶剂、巴布剂、穴位贴敷剂、贴片、喷雾剂等。

[0024] 优选地,本发明的目的是提供一种枫莢肚痛贴。

[0025] 优选的,所述制备方法是,取全部原料药粉碎;或者取全部原料药提取;或者部分原料药粉碎、其余部分原料药提取,再按常规制备方法,加入常规辅料,制备成各种临床可接受的外用剂型。

[0026] 优选的,取上述本发明中药组合物原料药,磨成粉末,加入常规辅料,制成贴剂。

[0027] 优选的,取上述本发明中药组合物原料药,磨成粉末,加鸡蛋清调成糊状,外敷使用。

[0028] 优选的本发明中药组合物的制备方法为,溶剂提取部分或全部原料药,浓缩,去除杂质,干燥后,再按常规方法,加入常规辅料,制备成各种临床可接受的剂型。所述溶剂优选为水、乙醇、丙酮、氯仿、乙酸乙酯、甲醇的一种或多种。

[0029] 优选的本发明中药组合物的制备方法为,在溶剂提取之前,对含有挥发油的药材,提取挥发油。所述提取挥发油优选为水蒸汽蒸馏、超临界提取挥发油等。

[0030] 优选的,本发明中药组合物的制备工艺包括如下步骤:

[0031] 取以上原料药,去除杂质和非药用部分,加水煎煮 1-3 次,每次煎煮 1-3 小时,合并煎液,滤过,煎液浓缩至 40-60℃测相对密度为 1.05-1.15 的清膏,待冷至室温,加乙醇使含醇量为 50-70%,搅匀,冷藏 24-72 小时,取上清液,过滤,滤液回收乙醇,浓缩至 45-60℃测相对密度 1.20-1.40 的浸膏,取浸膏,经过常规工序直接或间接加入药学上可接受的赋型剂制成临床剂型,如膏剂、贴剂、糊剂、浴剂、搽剂、酊剂、油剂、熨剂、涂膜剂、膜剂、凝胶剂、巴布剂、穴位贴敷剂、贴片、喷雾剂等。

[0032] 优选的,在水煎煮之前加入挥发油提取步骤。更优选的,将挥发油用环糊精包合后用于制备各种剂型。

[0033] 优选的,本发明中药组合物的制备工艺包括如下步骤:

[0034] 取上述本发明中药组合物原料药,用 3~7 倍量 30~90%乙醇加热提取 2~4 次,每次 0.5~2 小时,滤过,合并滤液;减压回收乙醇,浓缩至相对密度为 1.15~1.20 流浸膏;加水制成每 1ml 含相当于 0.5g 药材的溶液,搅匀,静置 48 小时,滤过;滤液通过大孔树脂柱,先用水洗脱;弃去水洗液,再用 30~95%乙醇洗脱,合并乙醇溶液;减压浓缩,真空干燥,即得本发明中药组合物的干浸膏;取本发明中药组合物的干浸膏,加入常规辅料,按常规制剂工艺或步骤,制成制剂。

[0035] 优选的,在乙醇提取之前加入挥发油提取步骤。更优选的,将挥发油用环糊精包合后用于制备各种临床可接受的剂型。

[0036] 同时,本发明还提供了所述中药组合物用于制备治疗少腹部不适药物中的应用;

[0037] 优选的,所述中药组合物用于制备治疗少腹胀痛、腹泻、呕吐和/或痛经药物中的应用。

[0038] 优选的,所述中药组合物用于制备治疗少腹胀痛药物中的应用。

[0039] 优选的,所述中药组合物用于制备治疗腹泻药物中的应用。

[0040] 优选的,所述中药组合物用于制备治疗呕吐药物中的应用。

[0041] 优选的,所述中药组合物用于制备治疗痛经药物中的应用。

[0042] 优选的,所述中药组合物施用到患者的肚脐部位,经临床验证效果,其效果有较大提高。在申请人进行的实验例 4 的临床研究中发现,将贴剂应用到肚脐部位的起效时间为

半小时,而简单应用到疼痛部位的起效时间为 1-3 小时不等。

[0043] 优选的,所述中药组合物使用方法为:成年人外敷 24 小时,1 岁以下的婴幼儿外敷要到 2 至 3 小时,1 岁以上的儿童外敷半天。用药过程中如皮肤容易过敏者偶尔会出现皮疹,脱离药物后皮疹自然会消失。

[0044] 本发明所述的原料药介绍如下:

[0045] 地枫皮:本品又名钻地枫、枫榔皮。为木兰科植物地枫皮 *Illicium difengpi* K. L. B. et K. I. M. 的树皮。主产于广西。春、秋二季剥取,晒干或低温干燥。药性:味微辛、涩,性温,有小毒。归肾、膀胱经。功效:祛风除湿,行气止痛。应用:用于风湿痹痛,腰肌劳损。用法用量:内服:煎汤,6~9g。外用:适量,研末酒调敷。化学成分:本品含挥发油,内有 α -和 β -蒎烯、樟烯、1,8-桉叶素、芳樟醇、黄樟醚、樟脑、乙酸龙脑酯、月桂烯等 28 个成分。

[0046] 吴茱萸:来源为芸香科植物吴茱萸 *Euodiarutaecarpa* (Juss.) Benth.、石虎 *Euodiarutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸 *Euodiarutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 的近成熟果实。主产于贵州、广西、湖南、四川、云南、陕西及浙江,此外,江西、湖北、安徽、福建等地也产。味辛、苦,性热,有小毒。归肝、胃、脾、肾经。含吴茱萸碱、吴茱萸次碱、挥发油、18 种氨基酸等。具有抗溃疡,抗胃肠痉挛,排除胃肠积气,抑制肠内发酵,健胃,镇痛,抑菌等作用。散寒止痛,降逆止呕,助阳止泻。用量用法:1.5~4.5 克。内服:煎汤或入丸、散。外用:适量,蒸热敷;研末调敷;或煎水洗。使用禁忌:不宜多服、久服。阴虚火旺者忌服;孕妇慎服。止呕,多用黄连水炒;治疝气,盐水炒。有毒性,中毒后 3~6 小时发病,表现为呕吐、腹痛、腹泻、发热,重者出现视力障碍、错觉、毛发脱落等。也有报道服用本药后出现胸闷、头痛、眩晕或皮疹(猩红热样皮疹)等,经 30 分钟左右反应消失。

[0047] 桂皮:为樟科乔木植物天竺桂 *Cinnamomum japonicum* Sieb. 或阴香 *C. burmannii* (Ness) B 等的树皮。我国广东、福建、湖南、湖北、浙江、四川等地均有分布。冬季采取树皮,阴干用。含有挥发油。性味归经:味辛,性温。归脾、胃、肝经。功效:健胃进食,温中散寒,温通经脉。《本草纲目》木部第 34 卷桂(6)。药名。为樟科植物天竺桂 *Ginnamomum japonicum* Sieb.、阴香 *Ginnamomum burmannii* (Nees) BL.、细叶香桂 *Ginnamomum chingii* Metcalf 或川桂 *Ginnamomum wilsonii* Gamble 等的树皮。性味辛,温。①《开宝本草》:“味辛,温,无毒。”②《四川中药志》:“性大热,味辛甘,有小毒。”功用主治为暖脾胃,散风寒,通血脉。治腹冷胸满,呕吐噎膈,风湿痹痛,跌损瘀滞,血痢肠风。①《本草拾遗》:“治腹内诸冷,血气胀痛。”②《海药本草》:“补暖腰脚,破产后恶血,治血痢肠风,功力与桂心同。”③《四川中药志》:“益肝肾,通经脉,散风寒,除湿痹,暖腰膝,止呕吐。治筋骨疼痛,寒泄腹痛,霍乱呕吐,噎膈胸满,膀胱寒疝,腰膝现冷,风湿痹痛及跌损瘀滞等症。”用法用量:内服:煎汤,一至二钱。

[0048] 黄皮果核:见《本草求原》。别名:黄皮核。为芸香科植物黄皮 *Clausenalanisium* (Loar.) Skeels 的种子。夏、秋间采,鲜用或晒干。干燥的种子呈扁平卵圆形,长 11~14 毫米,宽 8~9 毫米,厚 3~4 毫米,先端略尖而稍弯向一侧,基部圆钝,胚极小,无胚乳。产广东、广西等地。味辛微苦,性温,无毒。理气,散结,止痛,解毒。治胃痛,疝气,疮疖。内服:煎汤,6~12 克。外用:捣敷。①治胃痛腹部痉挛性疼痛:黄皮果核 9~15

克。水煎服（广州部队《常用中草药手册》）。②治小儿头上疮疖：黄皮果核，水磨涂（《本草求真》）。③治百虫咬伤：黄皮核，捣烂敷之（《岭南采药录》）。

[0049] 萆澄茄：别名有澄茄子、毕茄、山苍子。来源为樟科植物山鸡椒 *Litsea cubeba* (Lour.) Pers. 的干燥成熟果实。含挥发油 2%~6%，油中主要成分为枸橼醛、柠檬醛、甲基庚烯酮、柠檬烯、芳樟醇等。此外，尚含脂肪油约 38%。炮制：除去杂质及脱落果柄。功能主：温中散寒，行气止痛。用于胃寒呕逆、脘腹冷痛、寒疝腹痛、寒湿、小便浑浊。用法用量：1.5~3g。贮藏方法，置阴凉干燥处。本品所含挥发油有镇静、镇痛、抗过敏作用，对组胺和乙酰胆碱喷雾引起的支气管平滑肌痉挛有明显的抑制作用。体外对金黄色葡萄球菌及大肠、痢疾、伤寒等杆菌有抑制作用。

[0050] 经过研究，本发明人出入意料的发现，吴茱萸、桂皮、黄皮果核和萆澄茄合用时，产生了明显的协同作用，其具有显著的治疗少腹不适的效果，特别是针对少腹胀痛、腹泻、呕吐和 / 或痛经等疾病治疗效果明显。

实施例

[0051] 实施例 1

[0052] 地枫皮 20、吴茱萸 15、桂皮 15、黄皮果核 15、萆澄茄 15

[0053] 取以上原料药，去除杂质和非药用部分，磨成粉末，加鸡蛋清适量调成糊状，制成糊剂，或者继续采用常规制备工艺制备为贴剂，即本发明的枫萸肚痛贴。

[0054] 实施例 2

[0055] 地枫皮 10、吴茱萸 15、桂皮 30、黄皮果核 15、萆澄茄 10

[0056] 取以上原料药，去除杂质和非药用部分，用 7 倍量 60% 乙醇加热提取 2 次，每次 2 小时，滤过，合并滤液；减压回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.15~1.20 流浸膏；加水制成每 1ml 含相当于 0.5g 药材的溶液，搅匀，静置 24 小时，滤过；滤液通过大孔树脂柱，先用水洗脱；弃去水洗液，再用 40% 乙醇洗脱，合并乙醇溶液；减压浓缩，真空干燥，即得干浸膏；取干浸膏，加入常规辅料，按常规制剂工艺或步骤，制成巴布剂，即本发明的枫萸肚痛贴。

[0057] 实施例 3

[0058] 地枫皮 10、吴茱萸 15、桂皮 30、黄皮果核 25、萆澄茄 20

[0059] 取以上原料药，去除杂质和非药用部分，加水煎煮 3 次，每次煎煮 1.5 小时，合并煎液，滤过，煎液浓缩至 45~60℃ 测相对密度 1.20~1.40 的浸膏，取浸膏，经过常规工序直接或间接加入药学上可接受的赋型剂制成贴剂或凝胶剂。

[0060] 实施例 4

[0061] 地枫皮 30、吴茱萸 8、桂皮 25、黄皮果核 8、萆澄茄 5

[0062] 取以上原料药，去除杂质和非药用部分，用 5 倍量 60% 乙醇加热提取 3 次，每次 1 小时，滤过，合并滤液；减压回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.15~1.20 流浸膏；加水制成每 1ml 含相当于 0.5g 药材的溶液，搅匀，静置 48 小时，滤过；滤液通过大孔树脂柱，先用水洗脱；弃去水洗液，再用 70% 乙醇洗脱，合并乙醇溶液；减压浓缩，真空干燥，即得本发明中药组合物的干浸膏；取本发明中药组合物的干浸膏，加入常规辅料，制成喷雾剂。

[0063] 实施例 5

[0064] 地枫皮 20、吴茱萸 30、桂皮 20、黄皮果核 8、萆澄茄 20

[0065] 取以上原料药,去除杂质和非药用部分,加水煎煮3次,每次煎煮1.5小时,合并煎液,滤过,煎液浓缩至40-60℃测相对密度为1.05-1.15的清膏,待冷至室温,加乙醇使含醇量为50-70%,搅匀,冷藏24-72小时,取上清液,过滤,滤液回收乙醇,浓缩至45-60℃测相对密度1.20-1.40的浸膏,取浸膏,经过常规工序直接或间接加入药学上可接受的赋型剂制成搽剂。

[0066] 实验例

[0067] 实验例1:治疗腹泻

[0068] 取昆明种小鼠80只,体重18-2g,随机分为4组,本发明组合物(实施例2药物,4g生药/kg、2g生药/kg、1g生药/kg)三个剂量组和空白对照组,每组20只,雌雄各半。空白对照组给蒸馏水,实验各剂量组皮肤给药,体积为0.2ml/10g体重,每日一次,连续7天,末次给药时灌服用稀释墨汁(0.2ml/10g体重)。给药20分钟后,处死小鼠,剖腹,剪取从贲门至直肠末端肠管,将其轻轻自然拉直,平放在玻璃板上,测量肠管长度作为小肠总长度,从贲门至碳末前沿的距离作为碳末在肠内推进距离。结果:本发明药物组合物4g生药/kg、2g生药/kg、1g生药/kg均可明显减慢碳末推进率。与对照组比较 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ 。

[0069] (2) 取体重18-22g昆明种小鼠40只,雌雄各半,随机分成4组,本发明组合物(实施例1药物,4g生药/kg、2g生药/kg、1g生药/kg)三个剂量组和空白对照组,每只小鼠口服蓖麻油0.2ml,30分钟后皮肤外用受试药物,每小时观察并记录排便状况及排便次数,共观察6小时。记录每小时干粪和湿粪粒数及每小时出现的腹泻率,分别进行组间比较。结果表明,从外用本发明药物2-4小时受试动物的湿粪粒数和出现的腹泻率都有被抑制的趋势,外用本发明药物3小时时高、中剂量组的湿粪数目与空白对照组比较有显著性差异, $P < 0.05$;高、中剂量组出现的腹泻率与对照组比较有显著性差异, $P < 0.05$ 。

[0070] (3) 本组合物对大鼠大肠水分吸收的影响:取SD大鼠40只,体重180-230g,随机分为4组,本发明药物组合物(实施例3药物,8g生药/kg、4g生药/kg、2g生药/kg)三个剂量组和空白对照组,每组10只,雌雄各半。空白对照组给蒸馏水,实验各剂量组均皮肤给药,体积为20ml/kg体重,每日一次,连续7天。末次给药后2小时,将动物脱臼处死。用手术剪剪开腹部皮肤及腹膜,暴露肠管,剪开肠系膜,于回盲部下边至直肠末端用线结扎,剪取整段大肠。用天平分别称取各鼠的大肠湿重,并记录。然后,将各鼠的大肠平放在方盘内,放入干燥箱中(97℃±1℃,40分钟)烘干,取出称干重。本组合物(生药)8g/kg、4g/kg、2g/kg可降低大肠内水分含量。(P值均 < 0.001)。

[0071] 实验例2:治疗呕吐:本组合物对硫酸铜所致家鸽呕吐的影响

[0072] 取家鸽60只,体重350-450,随机分为4组,每组15只。本发明组合物(实施例4药物,4g生药/kg、2g生药/kg、1g生药/kg)三个剂量组和空白对照组。实验前一周观察各组动物活动、进食、粪便,无异常开始给药。空白对照组给蒸馏水,阳性药组灌胃给药,药物组皮肤给药,每日一次,连续7天。末次给药后1小时,每只家鸽灌服1%的硫酸铜水溶液,20ml/kg。立即记录每只家鸽出现第一次呕吐的时间(呕吐潜伏期)、给硫酸铜后1小时内的呕吐次数和各组动物的呕吐率,分别与对照组进行比较。呕吐潜伏期和呕吐次数用t检验,呕吐率用X'检验进行统计。结果:本组合物可抑制硫酸铜所致家鸽呕吐,减少呕吐次数;延长呕吐潜伏期;降低呕吐率。高剂量组呕吐次数减少作用明显,与对照组比较 $P < 0.05$ 。

高、中剂量组呕吐潜伏期明显延长,与对照组比较 $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$,同时明显降低呕吐率,与对照组比较 p 值均 < 0.01 。

[0073] 实验例 3 :治疗痛经

[0074] 临床研究过程具体如下 :

[0075] 一、病例选择标准

[0076] (一) 诊断标准

[0077] 1、中医诊断标准 :凡妇女在经期或经前经后一周内出现下腹疼痛为主症,伴有其它不适,以致影响工作和生活者。

[0078] 2、中医辨证标准 :

[0079] ①寒湿凝滞证 :经前或经期小腹冷痛,得热痛减,月经后期,量少,经血黯而有瘀块或如黑豆汁样,畏寒,手足欠温,带下量多,舌苔白或白腻,脉弦或沉紧。

[0080] ②气滞血瘀证 :经前或经期小腹胀痛,拒按,经血量少,经行不畅,血色紫暗有块,块下后痛暂减,经前乳房胀痛,胸闷不舒,舌质紫暗或有瘀点,脉弦。

[0081] 3、西医诊断标准 :

[0082] ①原发性痛经 :指经妇科检查,生殖器管无明显器质性病变者,多发生于月经初潮后 2-3 年的青春期少女或未生育的年轻妇女。

[0083] ②继发性痛经 :指生殖器官有明显器质病变者,经妇检,“B”超,腹腔镜检等相关检查,有盆腔炎、子宫肿瘤、子宫内膜异位等病变而致的痛经。

[0084] 4、痛经程度评分标准 :

[0085] 经期及其前后小腹疼痛 5 分 (基础分)

[0086] 腹痛难忍 1 分

[0087] 腹痛明显 0.5 分

[0088] 坐卧不宁 1 分

[0089] 休克 2 分

[0090] 面色晄白 0.5 分

[0091] 冷汗淋漓 1 分

[0092] 四肢厥冷 1 分

[0093] 需卧床休息 1 分

[0094] 影响工作学习 1 分

[0095] 用一般止痛措施不缓解 1 分

[0096] 用一般止痛措施疼痛可暂缓 0.5 分

[0097] 伴腰骶酸痛 0.5 分

[0098] 伴恶心呕吐 0.5 分

[0099] 伴肛门坠胀 0.5 分

[0100] 疼痛在一天以内每增一天加 0.5 分

[0101] 5、痛经轻重分级标准 :

[0102] ①重度 :经期或其前后小腹疼痛难忍,坐卧不宁,严重影响工作学习和日常生活,必须卧床休息,伴腰骶酸痛,面色晄白,冷汗淋漓,四肢厥冷,呕吐腹泻或肛门坠胀,采用止痛措施无明显缓解。疼痛积分在 14 分以上。

[0103] ②中度：经期或其前后小腹疼痛难忍，伴腰骶酸痛，恶心呕吐，四肢不温，用止痛措施疼痛可暂缓。痛经症状积分在 8-13.5 分。

[0104] ③轻度：经期或其前后小腹疼痛明显，伴腰骶酸痛，但能坚持工作，无全身症状，有时需服止痛药。痛经积分在 8 分以下。

[0105] (二) 试验病例标准

[0106] 1、纳入标准：

[0107] 以痛经为主症，妇科检查无明显器质性病变，且符合中医辨证标准者。

[0108] 2、排除标准

[0109] ①检查证实有盆腔炎、子宫内膜异位症及子宫肿瘤所致的痛经。

[0110] ②对本药过敏者。

[0111] ③合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发疾病以及精神病患者。

[0112] ④不符合纳入标准，未按规定用药，无法判断疗效，或资料不作影响疗效或安全性判断者。

[0113] 二、一般资料

[0114] 本发明药物组合物制成的实施例 1 贴膏制剂治疗 100 例，下称治疗组，年龄最小 17 岁、最大 43 岁，平均年龄：27.2 岁。

[0115] 温经丸治疗 50 例，下称对照组，年龄最小 18 岁，最大 44 岁，平均年龄 27.45 岁。两组年龄、疼痛程度大致相同，有可比性。

[0116] 三、观察方法

[0117] 1、随机分为治疗组 100 例，对照组 50 例。

[0118] 2、给药方法：治疗组用本发明药物组合物制成的实施例 3 贴剂制剂，于痛经前一天贴于脐部或疼痛部位，外敷 24 小时，共 6 天为一疗程。对照组用温经丸，于痛经发作前一天服用，每次 1 丸，一日二次，口服 6 天为一疗程。

[0119] 3、在观察期间不得使用其它治疗痛经的中西药物。

[0120] 4、观测指标

[0121] ①疗效性：观察痛经缓解程度及持续时间的变化情况。

[0122] ②安全性观测：观察在用药过程中有无不良反应。

[0123] 四、观察结果

[0124] 疗效评定标准

[0125] 1、显效：治疗后积分降至治疗前积分的 1/2 以下，腹痛明显减轻，其他症状好转，不用止痛药能坚持日常工作。

[0126] 2、有效：治疗后积分降至治疗前积分的 1/2-3/4，腹痛减轻，其余症状好转，服止痛药能坚持日常工作。

[0127] 3、无效：腹痛及其它症状均无变化。

[0128] 根据上述疗效评定标准，其结果见下表：

[0129] 两组疗效比较

[0130]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	100	53	33	14	86%
对照组	50	20	18	12	76%

[0131] 五、临床研究结果：

[0132] 本发明药物组合物制成的贴膏制剂治疗痛经有较好疗效，其观察 100 例，总有效率 86%，设温经丸为对照组 50 例，总有效率 76%，前者疗效略高于后者。

[0133] 临床研究中发现，将贴剂应用到肚脐部位（55 例）的起效时间为半小时，而简单应用到疼痛部位（45 例）的起效时间为 1-3 小时不等。

[0134] 安全性考察，在用药过程未见不良反应，说明是安全的。该药使用方便，疗效较好，有推广意义。

[0135] 实验例 4：治疗少腹胀痛

[0136] 诊断标准：根据《中药新药临床研究指导原则》的规定和《中医内科学》的内容，选取主诉少腹胀痛（中医症状），并且经西医学检查既没有器质性疾病，也没有炎症的患者。患者男 25 名，女 55 名，随机分为 8 组。

[0137] 疗效评定按以下标准：给药前的少腹痛为 10 分。治疗后，疼痛完全消失为 0 分，共分 11 个等级进行评价，以 0 分为痊愈，1-4 分为有效，5-7 分为稍有效，8-10 分为无效。疗效判定均在用药后 2 周时进行。

[0138] 受试药物：本组合物制剂（实施例 5；并且按照实施例 5 配方和制法的基础上制作仅缺少地枫皮药材的相应缺地枫皮对照药、仅缺少吴茱萸药材的相应缺吴茱萸对照药、仅缺少桂皮药材的相应缺桂皮对照药、仅缺少黄皮果核药材的相应缺黄皮果核对照药、仅缺少萆澄茄药材的相应缺萆澄茄对照药），阳性对照药：少腹逐瘀汤，空白对照药：制备与实施例 5 药物外观类似的仅含有辅料和调味剂的空白外用对照药，和制备与少腹逐瘀汤外观类似的仅含有辅料和调味剂的空白内服对照药。

[0139] 给药方法：空白组同时给予空白外用对照药和空白内服对照药；阳性对照组给予少腹逐瘀汤和空白外用对照药；其余 5 组分别给予受试患者实施例 5 中的外用药物组合物（或缺地枫皮对照药、缺吴茱萸对照药、缺桂皮对照药、缺黄皮果核对照药、缺萆澄茄对照药）和空白内服对照药；上述药物连续使用两周，随后进行复诊主观评分，并同时进行了西医学检查。

[0140] 治疗结果

[0141] 经过一个疗程的治疗，结果如下：

[0142]

组别	评分结果 (10 人平均)
空白组	9.4±0.5
阳性对照组	6.8±1.2

实施例组	1.6±1.5
缺地枫皮组	3.5±1.7
缺吴茱萸组	4.1±1.4
缺桂皮组	3.9±1.4
缺黄皮果核组	2.8±1.8
缺萆澄茄组	4.5±2.1

[0143] 从上述结果可知,使用本发明药物,能够显著改善少腹胀痛现象,同时,从试验数据也可知,本发明技术方案组方合理,原料药之间互相发挥协同治疗作用,实施例5的治疗作用明显优于缺失某味药物的对照组。

[0144] 实验例5:镇痛作用(少腹部和其他部位之间的对比)

[0145] 昆明种小鼠50只,雌雄各半,随机分成5组:模型对照组;阿司匹林0.25g/Kg组;本发明实施例1药物组合物3组(分别为腹腔组、下肢组和背部组):3g/Kg,每组10只,连续给药治疗7天,每日一次,模型对照组给予等体积生理盐水。末次给药后1h,除本发明药物下肢组和背部组外其余组均小鼠腹腔内注射0.7%乙酸0.1ml/10g体重,下肢组在下肢部分注射0.7%乙酸0.1ml/10g体重,背部组在小鼠背部注射0.7%乙酸0.1ml/10g体重。观察15min内的扭体次数,计算扭体抑制率。

[0146] 扭体抑制率(%) = (模型组扭体数 - 给药组扭体数) × 100% / 模型组扭体数

[0147]

分组	动物(只)	剂量(g/kg)	扭体次数	抑制率
模型组	10		44±5	
阿司匹林	10	0.25	23±7	47.7
本发明腹腔组	10	3	20±7	54.5
本发明下肢组	10	3	36±6	18.2
本发明背部组	10	3	34±9	22.7

[0148] 试验结果表明

[0149] 与模型组比较,本发明药物腹腔组能显著减少小鼠扭体次数,同时,与下肢组和背部组等普通疼痛部位相比较,本发明药物针对腹腔的作用更明显,显示了其对腹腔作用的专属性。