

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日:

2005年8月18日(18.08.2005)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2005/074952 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: A61K 35/78, A61P 1/00

(21) 国际申请号: PCT/CN2005/000155

(22) 国际申请日: 2005年2月4日(04.02.2005)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
200410021765.X 2004年2月5日(05.02.2004) CN  
200410079667.1 2004年12月22日(22.12.2004) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 成都康弘科技实业(集团)有限公司(CHENGDU KANGHONG TECHNOLOGY ENTERPRISES (GROUP) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市金牛区蜀西路36号, Sichuan 610036 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 柯尊洪(KE, Zunhong) [CN/CN]; 成都康弘科技实业(集团)有限公司中国四川省成都市金牛区蜀西路36号, Sichuan 610036 (CN)。

(74) 代理人: 北京邦信阳专利商标代理有限公司(BOSS & YOUNG PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE), 中国北京市朝阳区霄云路36号国航大厦9层, Beijing 100027 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:  
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: CHINESE MEDICINE FOR TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND THE PREPARATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种治疗肠易激综合征的中药及其制备方法

(57) Abstract: The present invention discloses a Chinese medicine treating irritable bowel syndrome, which comprises Pennyroyal and Radix Paeoniae Alba or Radix Paeonia Rubra in a ratio of 1:80-180. It is effective. The present invention also discloses the preparation method thereof.

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗肠易激综合征的中药, 它含有以下重量配比的原料药: 1份薄荷素油和80-180份白芍/赤芍。该药物疗效确切。本发明还公开了此药物的制备方法。

WO 2005/074952 A1

## 一种治疗肠易激综合征的中药及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及药物制剂领域，具体地说涉及一种治疗肠易激综合征的中药及其制备方法。

### 背景技术

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是胃肠道最常见的功能性疾病,指的是一组包括腹痛、腹胀、排便习惯和大便性状异常、粘液便,持续存在或反复发作,而又缺乏形态学和生化学异常改变可资解释的症状群。西方统计约占消化科病人的 20%~40%,国内统计约占消化道门诊患者的 13%-52%。但是对肠易激综合征的病因和发病机制至今还不完全清楚,其治疗的目的主要是消除患者的顾虑,改善症状,提高生活质量。

在化学药方面,目前临床常用有关肠易激综合征治疗药物的研究分为两方面:一方面是终末器官治疗,主要是针对特异性症状;另一方面是中枢治疗,主要是通过药物干预中枢神经系统特异性的神经传导而消除肠易激综合征的症状。终末器官治疗的药物有洛哌丁胺、苯乙哌啶、纳洛酮等;中枢治疗的药物如抗抑郁症和抗焦虑药等。以上各类药物虽能缓解肠易激综合征的某些症状,但在应用中存在着无法根治,副作用大,个体差异明显,治疗费用高等缺点。

在中医药方面,传统中医将肠易激综合征归属于泄泻、便秘、腹痛、滞下、郁证、癥聚、肠澼等范畴,认为它可由外感邪气,内伤饮食情志,素体虚弱,年老久病,劳倦过度等原因引起,临床上常见肝郁、脾虚、肾虚、积滞、血瘀等证,且多有兼杂之证,而又偏重不同。根据不同的分类法可将其分为两种、三种或八种证型,通常分为腹泻型、便秘型、混合型三型,其中又以腹泻型最为常见。传统中药在治疗肠易激综合征中显示了良好的前景,如浙江中西医结合杂志 2002 年第 12 卷第 2 期有《中药治疗肠易激综合征 56 例》,江苏中医 2000 年第 21 卷第 5 期有《中药治疗肠易激综合征 47 例》等。在中医治则方面,以疏肝健脾、理气温肾最为常用;其次为清热、祛瘀、滋阴、活血等。也有采用针灸、按摩、穴位注射、电刺激、外敷药饼等方法治疗的报道,但其操作很不方便,患者多需到有条件的医疗单位进行,或者影响患者的行动,这在很大程度上限制了它的临床应用。对于腹泻型肠易激综合征,属“泻泄”范畴,多因肝气郁结、肝失疏泄、肝木乘脾而致脾失健运,多兼

有肝郁与脾虚症状，其治疗以疏肝解郁、健脾益气为主。临床常用的中药方剂如痛泻要方、参苓白术散、半夏泻心汤、小青龙汤等虽能随症加减，但它们为汤剂，在携带、服用等方面都很不方便，煎药过程耗时较长，尤其对于腹泻型患者，因多为急证往往易延误病情，而且口感不好，患者的依从性也差；此外，如果是给患者自己煎药，不仅很不方便，还会因其操作不当等原因造成疗效欠佳。在中成药方面，常用的有补脾益肠丸、藿香正气水、藿香正气液、藿香正气软胶囊、藿香正气滴丸等，但这些药物均不是主要针对肠易激综合征而开发的产品，在治疗上述肠易激综合征时疗效还不是非常理想。

因此，本发明旨在提供一种新的治疗肠易激综合症的中药，其具有针对性强，疗效好、无毒副作用及服用和携带都方便等优点。

## 发明内容

本发明的目的就是提供一种新的治疗肠易激综合征的中药组方，该药物对于腹泻型肠易激综合征疗效确切，副作用小，安全性好，且服用和携带都很方便。

本发明的另一个目的是提供一种新的由该组方制得的中药制剂。

本发明的另一个目的是提供一种制备上述中药制剂的方法。

按本发明的中药组方，含有以下重量配比的原料药：1份薄荷素油和80-180份白芍/赤芍。

根据一个优选方案，上述中药组方中含有的原料药的重量配比为：1份薄荷素油和100-160份白芍/赤芍。进一步优选重量配比为：1份薄荷素油和130份白芍/赤芍。

按本发明的中药制剂，是由用常规提取方法处理白芍/赤芍得到的提取物与1份薄荷素油混合而成。

根据一个优选方案，上述提取物是用水提取、纯化得到的浸膏粉。

按本发明的中药制剂，优选为片剂、硬胶囊剂或软胶囊剂等。

上述治疗肠易激综合征的中药制剂中还可以含有为制备不同剂型的药物所需要的药用辅料，如制备片剂或硬胶囊时可以加入润滑剂如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇类物质等，填充剂如淀粉类物质、糊精、蔗糖、乳糖、甘露醇、硫酸钙等，崩解剂如微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素等，粘合剂如乙基纤维素、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、明胶、乙醇、改良淀粉等；制备软胶囊剂时可以加入各种植物油（如大豆油、茶油、花生油等）、卵磷脂、蜂蜡、甘油、聚乙二醇、丙二醇、异丙醇、尼泊金酯系列等。

以上各种辅料均可从药用辅料生产厂家购买。

按本发明的中药制剂的制备方法中的白芍/赤芍可用常规方法提取，例如，水提取法、有机溶剂提取法，超临界提取法等。

根据一个优选方案，用水提取、纯化白芍/赤芍，得到浸膏粉。具体包括如下步骤：

(1) 提取白芍/赤芍：取所述配比的白芍或赤芍药材，加入 6-10 倍量水煎煮提取 2-4 次，每次 1-3 小时，过滤，并将合并的滤液浓缩至相对密度约 1.10-1.20，加入 2-4 倍量 80-95% 的乙醇溶液，静置沉淀 12-48 小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约 1.10-1.20，加入等量的 0.2mol/L 的  $\text{NaHCO}_3$  溶液，搅拌使溶解，加入 3-5 倍量乙酸乙酯萃取 2-4 次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入 2-5 倍量 75-85% 的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约 1.10-1.20，喷雾干燥，得白芍/赤芍浸膏粉；

(2) 制成制剂：取所述配比的薄荷素油，与 (1) 步制得的白芍/赤芍浸膏粉混匀后按常规技术制成各种制剂。

其中，上述 (1) 步中提取制得的白芍/赤芍浸膏粉中，芍药苷的含量可达到 30% (g/g) 以上。为了得到芍药苷含量更高的白芍/赤芍浸膏粉，还可通过其它方法进一步精制。

上述治疗肠易激综合征的中药的剂型进一步优选为软胶囊剂，它由包含上述薄荷素油和白芍/赤芍的浸膏粉的软胶囊内容物和覆在其表面的软胶囊壳构成；且软胶囊内容物中还含有选自植物油、大豆磷脂、蜂蜡、甘油、聚乙二醇、丙二醇和异丙醇等中的任意一种或几种药用辅料；软胶囊壳中含有明胶、甘油和水。

上述软胶囊壳中还可以含有山梨酸、丙烯酸树脂 II、丙烯酸树脂 III、水、二氧化钛、氢氧化钠、蔗糖、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯等中的任意一种或几种。

上述软胶囊剂的优选组分：其中，软胶囊内容物中含有如下重量比的组分：1 份薄荷素油、由 100-160 份白芍/赤芍得到的浸膏粉、1.5-3 份大豆油、0.02-0.08 份大豆磷脂和 0.02-0.08 份蜂蜡；软胶囊壳的组分为：3 份明胶、1.2-1.8 份甘油、0.6-1.0 份丙烯酸树脂 II、0.2-0.6 份丙烯酸树脂 III、0.008-0.012 份尼泊金乙酯、0.18-0.24 份氢氧化钠、2-3 份水。

进一步优选的软胶囊剂的内容物中含有如下重量比的组分：1 份薄荷素油、由 130 份白芍/赤芍得到的浸膏粉、2.2 份大豆油、0.05 份大豆磷脂和 0.05

份蜂蜡；软胶囊壳的组分为：3份明胶、1.5份甘油、0.8份丙烯酸树脂II、0.4份丙烯酸树脂III、0.01份尼泊金乙酯、0.21份氢氧化钠、2.5份水。

优选的是，在上述软胶囊表面上还可以包上一层肠溶型薄膜包衣，以制成肠溶软胶囊剂。肠溶型薄膜包衣的主要成份为肠溶包衣材料，有很多综述文献资料有报道，常用且必需的成分有肠溶型丙烯酸树脂类如国产I号、II号、III号，分别相当于进口的Eudragit L30D、L100D、S100，这类材料在胃液中不溶解，而在PH值较高的肠液中成盐溶解；其中应用广泛的是II号、III号（常用其一定比例的混合物）；此外还可选择性的添加一些纤维素类衍生物如羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素，以及聚乙烯吡咯烷酮类物质等。上述材料 可从市场购得。

上述治疗肠易激综合征的中药软胶囊剂的制备方法，包括如下步骤：

(1) 提取白芍/赤芍：取所述配比的白芍或赤芍药材，加入6-10倍量水煎煮提取2-4次，每次1-3小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约1.10-1.20，加入2-4倍量80-95%的乙醇溶液，静置沉淀12-48小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.10-1.20，加入等量的0.1-0.3mol/L的NaHCO<sub>3</sub>溶液，搅拌使溶解，加入3-5倍量乙酸乙酯萃取2-4次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入2-5倍量75-85%的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.10-1.20，喷雾干燥，得白芍/赤芍浸膏粉；

(2) 制备软胶囊内容物：取所述配比的大豆油，加热至55-60℃，加入所述配比的大豆磷脂和蜂蜡，使溶解并混匀后，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入(1)步制得的白芍/赤芍浸膏粉，直至加完后继续搅拌20-60分钟，再过胶体磨使充分混匀，静置8小时以上备用；

(3) 制备软胶片：先配制3-10%的氢氧化钠溶液备用；另取适量纯化水，加入所述配比的丙烯酸树脂II和丙烯酸树脂III，搅拌20-60分钟，静置40-120分钟，再边搅拌边加入预先配制好的氢氧化钠溶液，碱化40-100分钟后转入胶化锅内，在搅拌条件下加热至80-85℃并保温30-60分钟，再加入所述配比的明胶、甘油和尼泊金乙酯，继续加热并搅拌使明胶完全溶化，在80-85℃条件下保温30-60分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分控制在18-35%左右，再过80目筛后转入稳胶桶中，在55-60℃条件下保温10小时以上，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4) 制成软胶囊：将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成一定规格的软胶囊，即可。

其中，上述(1)步中提取制得的白芍/赤芍浸膏粉中，芍药苷的含量可达到30%(g/g)以上。为了得到芍药苷含量更高的白芍/赤芍浸膏粉，还可通过其它方法进一步精制。

如有必要，还可按照常规的包衣工艺，在上述已制成的软胶囊表面包上一层肠溶型薄膜包衣，以制成肠溶型软胶囊。

本发明中所提到的薄荷素油，为唇形科植物薄荷(*Mentha haplocalyx* Briq.)的新鲜茎或叶经水蒸气蒸馏，再冷冻，部分脱脑加工得到的挥发油，即中国药典2000版一部所收载的薄荷油。其质量应符合中国药典标准：其中含总醇量按薄荷脑( $C_{10}H_{20}O$ )计算，不得少于50.0%(g/g)。

薄荷素油可以从合法的原料药生产厂家购进，也可以按照上述方法，自己从中药材薄荷中提取制得。

本发明中所提到的白芍/赤芍，是指白芍、赤芍或白芍和赤芍的混合物。

本发明所指的白芍，为毛茛科植物芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)的根经加工而成，加工方法为：采挖后除去头尾及须根，刮去外皮，置沸水中煮至透心，捞出放入冷水中浸泡，取出干燥(或者先煮、后刮外皮、再干燥)；本发明中所提到的赤芍，为毛茛科植物芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)或川赤芍(*Paeonia veitchii* Lynch.)的干燥根。中华人民共和国药典2000年版一部收载有白芍和赤芍，二者的主要成分均为芍药苷，其质量均应符合国家标准，其中：白芍中含芍药苷( $C_{23}H_{28}O_{11}$ )不得少于0.80%(g/g)，赤芍中含芍药苷( $C_{23}H_{28}O_{11}$ )不得少于1.80%(g/g)。

与现有技术相比，本发明的有益效果是：(1). 现有技术中没有一种与本发明的中药组方相同的中药，也没有针对性很强的治疗肠易激综合症的中成药，本发明首次选用薄荷素油和白芍/赤芍作为原料药的科学组方、按一定的重量配比组成，经动物试验和临床试验证明，具有疏肝解郁、镇痛抗炎、调气止泻等功效，用于防治腹泻型肠易激综合征时针对性强，疗效确切；特别是经过优选的配方具有特别优良的效果。(2). 与化学药相比：本发明药物中薄荷素油和白芍/赤芍均为常用的传统中药，且经药理毒理试验证明，其毒副作用小，安全性好，而且成本低廉，治疗费用较低。(3). 与传统的汤剂、丸剂等相比，本发明药物在制备过程中，采用合理的提取工艺处理原料药中的白芍/赤芍药材，能充分提取出其中的有效成分，并减少杂质，提高有效成分的含量，制成制剂后服用量较小，每次仅需服用2片或2粒，病人易于接受，在一定程度上可提高病人的依从性。此外，制成适宜的制剂后其服用和携带均较为方便。

薄荷素油中主要含薄荷醇 (Menthol, 40-60%)、薄荷酮 (Menthone) 等成分: 具有驱风、理气、解郁、消炎、镇痛等功效, 有兴奋止呕、抗抑郁等作用。白芍和赤芍的主要成分均为芍药苷 (Paeoniflorin), 具有较好的扩张血管、镇痛镇静、抗炎抗溃疡、解热解痉、利尿等作用, 且白芍和赤芍的副作用较小, 具有良好的安全性和耐受性。本发明药物将薄荷素油与白芍/赤芍合用, 科学搭配, 共奏疏肝解郁、镇痛抗炎、调气止泻之功。

为证实本发明药物的疗效, 筛选出较优方案, 同时考察本发明药物的安全性, 为临床用药提供理论依据, 发明人对其进行了动物药效学预试验、动物急性毒性试验和临床治疗试验等考察, 采用的方法和试验结果如下:

一、动物药效学预试验考察 (本发明药物对大鼠肠易激综合征腹泻模型的影响)

### 1. 实验材料

#### 1.1 药物

不同原料药配比制成的本发明药物为自制, 以食用油稀释。阳性对照药易蒙停 (盐酸洛派丁胺胶囊) 为西安杨森制药有限公司产品。

#### 1.2 动物

SD 大鼠 64 只, 雄性, 体重  $180 \pm 20\text{g}$ , 购自中国医学科学院实验动物研究所。

### 2. 实验方法

#### 2.1 动物分组情况

将大鼠随机分为 8 组, 每组 8 只, 即空白对照组 (灌胃给予食用油  $1\text{ml}/100\text{g}$ )、阳性药组 (易蒙停  $2\text{mg}/\text{kg}$ )、薄荷油和白芍/赤芍按原料药组成配比为 1:100 (白芍)、1:130 (白芍)、1:160 (白芍)、1:130 (赤芍) 设四个实验组 (第 1 至 4 组), 另设薄荷油组 (第 5 组) 和白芍组 (第 6 组, 按本发明中提取白芍/赤芍的方法制备)。按拟临床给药剂量的 10 倍每天灌胃给药 1 次, 连续给药 6 天。每天给药后 1 小时, 按照束缚应激大鼠肠易激综合征 (IBS) 腹泻模型造模。分组情况见表 1:

表 1 动物分组情况及给药剂量

组别	薄荷油 (g/kg)	白芍/赤芍 (生药, g/kg)
空白 (食用油)	0	0
阳性药 (易蒙停)	0	0
1	0.1	10 (白芍)
2	0.1	13 (白芍)
3	0.1	16 (白芍)

4	0.1	13 (赤芍)
5	0.1	0
6	0	20 (白芍)

## 2.2 束缚应激大鼠肠易激综合征 (IBS) 腹泻模型

每天取给药后的各组 SD 大鼠, 分别灌胃给予蓖麻油 0.1ml/100g 后束缚其两后肢, 使之行动不便, 烦躁不安, 造成一定的应激刺激。如此连续 6 天造模后, 将大鼠分别放入垫有滤纸的代谢笼内, 每小时换吸水纸 1 次, 记录排便潜伏期、腹泻率、稀便率。

## 3. 实验结果

本发明药物各组均能明显延长蓖麻油致大鼠腹泻潜伏期, 明显减少累计腹泻次数, 作用最低可维持至药后 2 小时; 降低稀便率, 作用可维持至药后 6 小时。与空白组比较差异显著 ( $P < 0.05$ ), 结果见表 2、表 3。

表 2 对蓖麻油致大鼠腹泻模型的影响 (1) ( $n=8$ ;  $\bar{x} \pm s$ )

组别	腹泻潜伏期 (min)	累计腹泻次数		
		1h	2h	6h
空白	23.3±11.7	3.1±1.5	5.6±2.1	6.7±2.4
易蒙停	58.2±30.4*	1.4±1.2*	2.9±1.9*	4.3±2.1*
1	45.9±29.1*	1.5±0.5*	3.4±2.1*	4.6±2.7*
2	53.9±24.1**	1.5±0.5*	3.4±2.1*	5.2±2.7*
3	52.6±22.0**	1.6±1.5*	3.7±2.5*	5.0±3.1*
4	52.1±23.2**	1.5±0.4*	3.6±2.2*	4.1±1.9*
5	48.9±19.1*	1.7±0.5*	4.0±2.1*	6.0±3.7
6	45.6±28.0*	1.6±1.5*	4.3±2.5*	5.0±3.1*

注: \*与空白组比较  $P < 0.05$  \*\*与空白组比较  $P < 0.01$

表 3 对蓖麻油致大鼠腹泻模型的影响 (2) ( $n=8$ ;  $\bar{x} \pm s$ )

组别	累计稀便率		
	1h	2h	6h
空白	0.39±0.15	0.59±0.19	0.61±0.18
易蒙停	0.18±0.14**	0.29±0.13**	0.39±0.14*
1	0.33±0.18	0.38±0.30*	0.38±0.27*
2	0.27±0.34*	0.40±0.40*	0.41±0.27*
3	0.18±0.23**	0.30±0.26**	0.36±0.25**
4	0.25±0.19*	0.32±0.21**	0.42±0.22*
5	0.26±0.18*	0.46±0.30*	0.46±0.27*
6	0.30±0.34	0.60±0.40	0.60±0.27

注: 与空白组比较 \*  $P < 0.05$  \*\*与空白组比较  $P < 0.01$

## 4. 结论

本发明药物对蓖麻油所致大鼠肠易激综合征腹泻模型具有抑制作用, 比



单用薄荷素油或单用白芍疗效更好，与阳性对照药易蒙停疗效相当，提示本品具有很好的治疗肠易激综合征作用。

## 二、动物安全性试验考察

为了研究本发明药物的安全性，为临床用药提供理论依据，发明人对其进行了急性毒性试验等考察，试验结果如下：

薄荷油的毒性很小，灌胃时测不出 LD<sub>50</sub>，其最大耐受量大于 4000mg/kg，此剂量为人体临床常用剂量的 670 倍以上；腹腔注射时 LD<sub>50</sub>=1144.9 ± 78.5mg/kg。

白芍和赤芍均是中医传统常用药，在千百年的实践中，未曾发现它的毒性和明显副作用。现代医学急性毒理研究表明，其口服安全性大。

经药理毒理试验研究的结果为：小鼠静脉注射与腹腔注射白芍提取物（按本发明药物制备方法中提取白芍/赤芍的方法制得，下同）的 LD<sub>50</sub> 分别为 159mg/kg（相当于生药材约 12.2g/kg）和 230mg/kg（相当于生药材约 17.7g/kg）；喂饲小鼠白芍提取物约 3000 mg/kg（相当于生药材约 230g/kg），未见明显中毒症状，也无死亡。慢性毒理研究结果显示：其对小鼠各重要脏器无明显毒性。大鼠和狗给予 3 个不同剂量白芍提取物（每日胃饲 50 mg/kg、1000 mg/kg、2000mg/kg，相当于成人最高剂量的 5 - 200 倍）30 天和 90 天，无明显毒性损害，表明该药毒性低、安全范围大。三致试验均为阴性；在帕夫林生殖毒性试验（致畸胎儿试验）研究中，给药剂量高达 2160mg/kg 时，仍无致畸作用，对胎鼠存活、外观及组织器官发育、骨骼发育无明显影响。此外，白芍在中医中常用于安胎，故提示白芍可能也适用于妊娠患者，其安全性较为可靠。

赤芍（按本发明药物制备方法中提取白芍/赤芍的方法制得的提取物）小鼠静脉注射的最大耐受量大于 50g/kg（生药材），小鼠灌胃的最大耐受量大于 280 g/kg（生药材）。

口服灌胃本发明药物（按原料药薄荷油：白芍配比为 1：130）小鼠灌胃 LD<sub>50</sub>=8670mg/kg，此剂量为人体临床常用剂量的 300 倍左右。

以上毒性试验结果提示：本发明药物毒副作用较小，安全性高。

## 三、本发明药物治疗肠易激综合征的临床观察

### 1、临床资料

#### 1.1 病例选择标准

##### 1.1.1 肠易激综合征（腹泻型）诊断标准

参照 1986 年全国慢性腹泻学术讨论会临床诊断参考标准制订：

(1) 腹痛、腹胀、腹泻二年以上，伴有全身性神经官能症状。  
(2) 一般情况良好，无消瘦及发热，系统体检仅发现腹部压痛。  
(3) 多次粪常规及培养（至少三次）均阴性，粪隐血实验阴性。  
(4) X线钡剂灌肠检查无阳性发现，或结肠有激惹现象。  
(5) 纤维结肠镜正常，部分患者运动亢进，粘液增多，无明显粘膜异常，组织学检查基本正常。

(6) 血、尿常规正常，血沉正常

(7) 无痢疾、血吸虫等寄生虫病史，试验治疗无效。

#### 1.1.2 病例纳入标准

(1) 符合肠易激综合征（腹泻型）诊断标准。

(2) 年龄 18—60 岁的男性或女性。

#### 1.1.3 病例排除标准

(1) 肠道器质性疾病（肿瘤、炎症、先天异常、吸收不良综合征等）。

(2) 年龄在 18 岁以下或 60 岁以上，妊娠或哺乳期妇女，有药物过敏史或过敏体质者。

(3) 合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者。

(4) 两周内接受过相关治疗，可能影响疗效判定者。

(5) 不能按规定用药、不符合纳入标准、无法判定疗效或资料不全等将影响疗效或安全性判定者。

(6) 参加其它临床试验者。

#### 1.2 一般资料

全部病例均来自 2003 年 1 月至 2003 年 11 月门诊或住院病例。按就诊顺序随机分为治疗组及对照组，治疗组 20 例中男 11 例、女 9 例；年龄最大 43 岁最小 25 岁，平均 35.51 岁；病程最短 2 年，最长 5 年，平均  $3.27 \pm 1.36$  年。对照组 20 例中，男 8 例，女 12 例；年龄最大 45 岁、最小 23 岁，平均 36.96 岁，病程 2.2 年~5.5 年，平均  $3.85 \pm 1.03$  年。两组患者的年龄、性别、病史经统计学处理无明显差异，具有可比性。

#### 2、治疗方法

采用双盲双模拟的方法，治疗组给予本发明药物（该药物的原料药组成为：薄荷素油 100g、白芍 13000g、大豆油 220g、大豆磷脂 5g、蜂蜡 5g，制成 1000 粒软胶囊），口服，1 日 3 次，2 粒/次；对照组给予等剂量单味薄荷素油所制的软胶囊口服，1 日 3 次，2 粒/次，疗程均为 1 个月。

#### 3、疗效评定标准

采用症状分级评分标准（见表4）。

表4 症状分级评分标准表

症状	无	轻	中	重
腹泻	0分	大便成形，每日1-2次 (2分)	大便不成形，每日3-4次 (4分)	大便不成形，每日5次以上 (6分)
腹痛	0分	微腹痛，不影响日常工作 (2分)	较重腹痛，但可坚持工作 (4分)	剧烈腹痛，无法坚持工作 (6分)
腹胀	0分	偶尔腹胀，半小时后可自行缓解 (1分)	腹胀，1小时后可自行缓解 (2分)	腹胀不能自行缓解，需服药 (3分)
纳差	0分	没有食欲，但保持原饭量 (1分)	无食欲，饭量比病前减少1/3 (2分)	无食欲，饭量比病前减少2/3以上 (3分)
乏力	0分	容易疲劳，但可胜任工作 (1分)	四肢乏力，不耐持久工作 (2分)	精神不振，不能胜任工作 (3分)
失眠	0分	偶尔失眠 (1分)	入睡较难，夜眠易醒 (2分)	入睡困难，夜眠多梦易醒 (3分)
焦虑	0分	偶尔焦虑 (1分)	有时情绪不稳，易焦虑，尚能自控 (2分)	经常焦虑，难以自我控制 (3分)

记录治疗前、后症状总积分（各项症状分数相加），采用积分比法进行疗效评估。

$$\text{积分比} = \frac{\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}}{\text{治疗前积分}} \times 100\%$$

- (1) 临床治愈：症状消失，观察和随访两周无复发。
- (2) 显效：临床症状明显改善，症状积分比  $\geq 70\%$ 。
- (3) 有效：临床症状有所好转，症状积分比  $\geq 30\%$ ， $< 70\%$ 。
- (4) 无效：临床症状无明显改善，甚或加重，症状积分比  $< 30\%$ 。

#### 4、治疗结果（见表5）

表5 治疗后两组疗效比较

组别	n	临床治愈 (%)	显效 (%)	有效 (%)	无效 (%)	总有效率 (%)
治疗组	20	2 (10)	9 (45)	8 (40)	1 (5)	95
对照组	20	0	7 (35)	7 (35)	6 (30)	70

注：统计学处理两组总有效率对比  $P < 0.01$ ，有显著性意义。

结论：由以上结果可知，本发明药物治疗肠易激综合征（腹泻型）的总有效率为95%，与单用薄荷素油的疗效相比有显著的统计学差异。说明本发明药物对肠易激综合征（腹泻型）有明显的治疗作用。

#### 具体实施方式

下面结合具体实施方式对本发明作进一步的详细描述。

##### 实施例一

本实施例为硬胶囊剂，其胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、130份白芍。

按包括以下步骤的方法制成硬胶囊剂：

(1) 提取白芍：取所述配比的白芍药材，加入10倍量水煎煮提取4次，每次2小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约1.10，加入2倍量80%的乙醇溶液，静置沉淀12小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.10，加入等量的0.2mol/L的NaHCO<sub>3</sub>溶液，搅拌使溶解，加入3倍量乙酸乙酯萃取2次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入约2倍量85%的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度为1.10，喷雾干燥，得白芍浸膏粉；

(2) 制成制剂：取所述配比的薄荷素油，与(1)步制得的白芍浸膏粉混合均匀，装入胶囊壳，制成0.5g/粒的硬胶囊，即可。

#### 实施例二

本实施例为肠溶硬胶囊剂，其胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、160份白芍、0.01份硬脂酸镁。

按包括以下步骤的方法制成肠溶硬胶囊剂：

(1) 提取白芍：取所述配比的白芍药材，加入6倍量水煎煮提取3次，每次3小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约1.20，加入4倍量95%的乙醇溶液，静置沉淀48小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.20，加入等量的0.2mol/L的NaHCO<sub>3</sub>溶液，搅拌使溶解，加入5倍量乙酸乙酯萃取4次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入2倍量85%的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.20，喷雾干燥，得白芍浸膏粉；

(2) 制成制剂：取所述配比的薄荷素油和硬脂酸镁，与(1)步制得的白芍浸膏粉混合均匀，装入肠溶胶囊壳，制成0.5g/粒的硬胶囊，即可。

#### 实施例三

本实施例为肠溶硬胶囊剂，其胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、80份赤芍。

按包括以下步骤的方法制成肠溶硬胶囊剂：

(1) 提取赤芍：取所述配比的赤芍药材，加入8倍量水煎煮提取2次，每次1小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约1.15，加入3倍量85%的乙醇溶液，静置沉淀16小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.15，加入等量的0.2mol/L的NaHCO<sub>3</sub>溶液，搅拌使溶解，加入4倍量

乙酸乙酯萃取3次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入5倍量75%的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.10，喷雾干燥，得赤芍浸膏粉；

(2) 制成制剂：取所述配比的薄荷素油，与(1)步制得的赤芍浸膏粉混合均匀，装入肠溶胶囊壳，制成0.5g/粒的硬胶囊，即可。

#### 实施例四

本实施例为薄膜包衣片剂，其片芯的原料药组分为：1份薄荷素油、180份白芍、5份玉米淀粉。

按包括以下步骤的方法制成片剂：

(1) 提取白芍：取所述配比的白芍药材，加入7倍量水煎煮提取3次，第一次3小时，第二、三次每次1.5小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约1.15，加入3倍量90%的乙醇溶液，静置沉淀18小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.15，加入等量的0.2mol/L的NaHCO<sub>3</sub>溶液，搅拌使溶解，加入4倍量乙酸乙酯萃取3次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入4倍量80%的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.15，喷雾干燥，得白芍浸膏粉；

(2) 制成制剂：取所述配比的薄荷素油和玉米淀粉，与(1)步制得的白芍浸膏粉混合均匀，按常规工艺压制成0.5g/片的片芯，再在片芯表面包上一层薄膜包衣，即可。

#### 实施例五

本实施例为肠溶型薄膜包衣的片剂，其片芯的原料药组分为：1份薄荷素油、100份赤芍。

按包括以下步骤的方法制成片剂：

(1) 提取赤芍：取所述配比的赤芍药材，加入9倍量水煎煮提取2次，每次1.5小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约1.18，加入4倍量90%的乙醇溶液，静置沉淀24小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.15，加入等量的0.2mol/L的NaHCO<sub>3</sub>溶液，搅拌使溶解，加入5倍量乙酸乙酯萃取2次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入3倍量80%的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.15，喷雾干燥，得赤芍浸膏粉；

(2) 制成制剂：取所述配比的薄荷素油，与(1)步制得的赤芍浸膏粉混合均匀，按常规工艺压制成0.5g/片的片芯，再在片芯表面包上一层肠溶型薄膜包衣，即可。

### 实施例六

本实施例为软胶囊剂，其中：

软胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、150份白芍、2.6份茶油。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3份明胶、1份甘油、0.009份尼泊金甲酯、1.6份水。

按包括以下步骤的方法制成软胶囊剂：

(1) 提取白芍：取所述配比的白芍药材，加入8倍量水煎煮提取3次，每次2.5小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约1.10，加入2倍量95%的乙醇溶液，静置沉淀30小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.18，加入等量的0.2mol/L的NaHCO<sub>3</sub>溶液，搅拌使溶解，加入3倍量乙酸乙酯萃取4次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入3倍量80%的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度为1.15，喷雾干燥，得白芍浸膏粉；

(2) 制备软胶囊内容物：取所述配比的茶油，加热至58℃左右，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入(1)步制得的白芍浸膏粉，直至加完后继续搅拌1小时，使混合均匀，再过胶体磨使进一步混匀，静置10小时以上备用；

(3) 制备软胶片：取适量纯化水，加入所述配比的明胶、甘油和尼泊金甲酯，加热并搅拌使明胶完全溶化，在85℃条件下保温30分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分控制在29%左右，再过80目筛后转入稳胶桶中，在55-60℃条件下保温12小时以上，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4) 制成软胶囊：将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成0.5g/粒的软胶囊，即可。

### 实施例七

本实施例为软胶囊剂，其中：

软胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、140份白芍、2.4份大豆油、0.07份大豆磷脂、0.03份蜂蜡。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3份明胶、1.5份甘油、1份水。

按包括以下步骤的方法制成软胶囊剂：

(1) 提取白芍：取所述配比的白芍药材，加入10倍量水煎煮提取4次，每次2小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约1.20，加入3倍量85%的乙醇溶液，静置沉淀36小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对

密度约 1.12, 加入等量的 0.2mol/L 的  $\text{NaHCO}_3$  溶液, 搅拌使溶解, 加入 5 倍量乙酸乙酯萃取 2 次, 合并乙酸乙酯萃取液, 回收乙酸乙酯至近干, 再加入 2 倍量 85% 的乙醇溶液使溶解, 过滤, 然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约 1.18, 喷雾干燥, 得白芍浸膏粉;

(2) 制备软胶囊内容物: 取所述配比的大豆油, 加热至 60℃ 左右, 加入所述配比的大豆磷脂和蜂蜡, 使溶解并混匀后, 加入所述配比的薄荷素油, 混匀, 再边搅拌边加入 (1) 步制得的白芍浸膏粉, 直至加完后继续搅拌 20 分钟, 使混合均匀, 再过胶体磨使进一步混匀, 静置 8 小时以上备用;

(3) 制备软胶片: 取适量纯化水, 加入所述配比的明胶和甘油, 加热并搅拌使明胶完全溶化, 在 85℃ 条件下保温 30 分钟, 抽真空除去部分水, 使其中的水分控制在 18% 左右, 再过 80 目筛后转入稳胶桶中, 在 55-60℃ 条件下保温 12 小时以上, 即制得胶液; 然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用;

(4) 制成软胶囊: 将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成 0.5g/粒的软胶囊, 即可。

#### 实施例八

本实施例为软胶囊剂, 其中:

软胶囊内容物的原料药组分为: 1 份薄荷素油、130 份白芍、2.2 份大豆油、0.05 份大豆磷脂、0.05 份蜂蜡。

软胶片由以下重量配比的组分组成: 3 份明胶、1.5 份甘油、0.8 份丙烯酸树脂 II、0.4 份丙烯酸树脂 III、0.01 份尼泊金乙酯、0.21 份氢氧化钠、2.5 份水。

按包括以下步骤的方法制成软胶囊剂:

(1) 提取白芍: 取所述配比的白芍药材, 加入 8 倍量水煎煮提取 2 次, 第一次 2 小时, 第二次 1 小时, 过滤, 合并滤液, 并将滤液浓缩至相对密度约 1.15, 加入 3 倍量 85% 的乙醇溶液, 静置沉淀 16 小时, 过滤, 将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约 1.15, 加入等量的 0.2mol/L 的  $\text{NaHCO}_3$  溶液, 搅拌使溶解, 加入 4 倍量乙酸乙酯萃取 3 次, 合并乙酸乙酯萃取液, 回收乙酸乙酯至近干, 再加入 3 倍量 80% 的乙醇溶液使溶解, 过滤, 然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约 1.15, 喷雾干燥, 得白芍浸膏粉;

(2) 制备软胶囊内容物: 取所述配比的大豆油, 加热至 55℃ 左右, 加入所述配比的大豆磷脂和蜂蜡, 使溶解并混匀后, 加入所述配比的薄荷素油, 混匀, 再边搅拌边加入 (1) 步制得的白芍浸膏粉, 直至加完后继续搅拌 30

分钟，使混合均匀，再过胶体磨使进一步混匀，静置 12 小时以上备用；

(3) 制备软胶片：先配制约 6.5% (g/g) 的氢氧化钠溶液备用；另取适量纯化水，加入所述配比的丙烯酸树脂 II 和丙烯酸树脂 III，搅拌 30 分钟，静置 1 小时，再边搅拌边加入预先配制好的氢氧化钠溶液，碱化 1 小时后转入胶化锅内，在搅拌条件下加热至约 80℃ 并保温 45 分钟，再加入所述配比的明胶、甘油和尼泊金乙酯，继续加热并搅拌使明胶完全溶化，在 80℃ 条件下保温 30 分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分控制在 30% 左右，再过 80 目筛后转入稳胶桶中，在 55-60℃ 条件下保温 12 小时以上，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4) 制成软胶囊：将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成 0.5g/粒的软胶囊，即可。

#### 实施例九

本实施例为软胶囊剂，其中：

软胶囊内容物的原料药组分为：1 份薄荷素油、100 份赤芍、2.4 份大豆油、0.07 份大豆磷脂、0.03 份蜂蜡。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3 份明胶、1.8 份甘油、0.9 份丙烯酸树脂 II、0.5 份丙烯酸树脂 III、0.009 份尼泊金乙酯、0.20 份氢氧化钠、2.6 份水。

按包括以下步骤的方法制成软胶囊剂：

(1) 提取赤芍：取所述配比的赤芍药材，加入 6 倍量水煎煮提取 4 次，每次 1.5 小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约 1.12，加入 4 倍量 80% 的乙醇溶液，静置沉淀 12 小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约 1.10，加入等量的 0.2mol/L 的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液，搅拌使溶解，加入 5 倍量乙酸乙酯萃取 2 次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入 4 倍量 75% 的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约 1.20，喷雾干燥，得赤芍浸膏粉；

(2) 制备软胶囊内容物：取所述配比的大豆油，加热至 60℃ 左右，加入所述配比的大豆磷脂和蜂蜡，使溶解并混匀后，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入 (1) 步制得的赤芍浸膏粉，直至加完后继续搅拌 20 分钟，使混合均匀，再过胶体磨使进一步混匀，静置 8 小时以上备用；

(3) 制备软胶片：先配制约 10% (g/g) 的氢氧化钠溶液备用；另取适量纯化水，加入所述配比的丙烯酸树脂 II 和丙烯酸树脂 III，搅拌 20 分钟，静置 2 小时，再边搅拌边加入预先配制好的氢氧化钠溶液，碱化 100 分钟后转入胶



化锅内,在搅拌条件下加热至约 82℃并保温 30 分钟,再加入所述配比的明胶、甘油和尼泊金乙酯,继续加热并搅拌使明胶完全溶化,在 82℃条件下保温 45 分钟,抽真空除去部分水,使其中的水分控制在 29%左右,再过 80 目筛后转入稳胶桶中,在 55-60℃条件下保温 10 小时以上,即制得胶液;然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用;

(4)制成软胶囊:将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成 0.5g/粒的软胶囊,即可。

#### 实施例十

本实施例为软胶囊剂,其中:

软胶囊内容物的原料药组分为:1份薄荷素油、160份白芍、3份大豆油、0.02份大豆磷脂、0.02份蜂蜡。

软胶片由以下重量配比的组分组成:3份明胶、2.4份甘油、0.6份丙烯酸树脂II、0.3份丙烯酸树脂III、0.008份尼泊金丙酯、0.24份氢氧化钠、2.4份水。

按包括以下步骤的方法制成软胶囊剂:

(1)提取白芍:取所述配比的白芍药材,加入10倍量水煎煮提取3次,每次2小时,过滤,合并滤液,并将滤液浓缩至相对密度约1.18,加入3倍量90%的乙醇溶液,静置沉淀24小时,过滤,将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.18,加入等量的0.2mol/L的NaHCO<sub>3</sub>溶液,搅拌使溶解,加入3倍量乙酸乙酯萃取4次,合并乙酸乙酯萃取液,回收乙酸乙酯至近干,再加入4倍量75%的乙醇溶液使溶解,过滤,然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度为1.20,喷雾干燥,得白芍浸膏粉;

(2)制备软胶囊内容物:取所述配比的大豆油,加热至56℃左右,加入所述配比的大豆磷脂和蜂蜡,使溶解并混匀后,加入所述配比的薄荷素油,混匀,再边搅拌边加入(1)步制得的白芍浸膏粉,直至加完后继续搅拌60分钟,使混合均匀,再过胶体磨使进一步混匀,静置12小时以上备用;

(3)制备软胶片:先配制约3%(g/g)的氢氧化钠溶液备用;另取适量纯化水,加入所述配比的丙烯酸树脂II和丙烯酸树脂III,搅拌60分钟,静置1.5小时,再边搅拌边加入预先配制好的氢氧化钠溶液,碱化40分钟后转入胶化锅内,在搅拌条件下加热至约83℃并保温1小时,再加入所述配比的明胶、甘油和尼泊金丙酯;继续加热并搅拌使明胶完全溶化,在83℃条件下保温1小时,抽真空除去部分水,使其中的水分控制在27%左右,再过80目筛后转入稳胶桶中,在55-60℃条件下保温10小时以上,即制得胶液;然后将

此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4)制成软胶囊:将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成 0.5g/粒的软胶囊,即可。

#### 实施例十一

本实施例为软胶囊剂,其中:

软胶囊内容物的原料药组分为:1份薄荷素油、120份白芍、2份大豆油、0.03份大豆磷脂、0.08份蜂蜡。

软胶片由以下重量配比的组分组成:3份明胶、0.8份甘油、0.7份丙烯酸树脂II、0.6份丙烯酸树脂III、0.011份尼泊金乙酯、0.18份氢氧化钠、2份水。

按包括以下步骤的方法制成软胶囊剂:

(1)提取白芍:取所述配比的白芍药材,加入7倍量水煎煮提取4次,每次1小时,过滤,合并滤液,并将滤液浓缩至相对密度约1.16,加入2倍量95%的乙醇溶液,静置沉淀18小时,过滤,将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.16,加入等量的0.2mol/L的 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,搅拌使溶解,加入4倍量乙酸乙酯萃取3次,合并乙酸乙酯萃取液,回收乙酸乙酯至近干,再加入3倍量80%的乙醇溶液使溶解,过滤,然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.16,喷雾干燥,得白芍浸膏粉;

(2)制备软胶囊内容物:取所述配比的大豆油,加热至58℃左右,加入所述配比的大豆磷脂和蜂蜡,使溶解并混匀后,加入所述配比的薄荷素油,混匀,再边搅拌边加入(1)步制得的白芍浸膏粉,直至加完后继续搅拌50分钟,使混合均匀,再过胶体磨使进一步混匀,静置10小时以上备用;

(3)制备软胶片:先配制约5%(g/g)的氢氧化钠溶液备用;另取适量纯化水,加入所述配比的丙烯酸树脂II和丙烯酸树脂III,搅拌50分钟,静置40分钟,再边搅拌边加入预先配制好的氢氧化钠溶液,碱化50分钟后转入胶化锅内,在搅拌条件下加热至约85℃并保温1小时,再加入所述配比的明胶、甘油和尼泊金乙酯,继续加热并搅拌使明胶完全溶化,在85℃条件下保温1小时,抽真空除去部分水,使其中的水分控制在27%左右,再过80目筛后转入稳胶桶中,在55-60℃条件下保温12小时以上,即制得胶液;然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用;

(4)制成软胶囊:将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成 0.5g/粒的软胶囊,即可。

#### 实施例十二

本实施例为肠溶软胶囊剂，其中：

软胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、180份白芍、1.5份大豆油、0.08份大豆磷脂、0.07份蜂蜡。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3份明胶、1.2份甘油、1份丙烯酸树脂II、0.2份丙烯酸树脂III、0.012份尼泊金乙酯、0.18份氢氧化钠、3份水。

在制剂表面还包有一层肠溶型薄膜包衣。

按包括以下步骤的方法制成肠溶软胶囊剂：

(1) 提取白芍：取所述配比的白芍药材，加入8倍量水煎煮提取3次，每次2.5小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约1.14，加入3倍量90%的乙醇溶液，静置沉淀20小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.14，加入等量的0.3mol/L的NaHCO<sub>3</sub>溶液，搅拌使溶解，加入3倍量乙酸乙酯萃取4次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入4倍量75%的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约1.14，喷雾干燥，得白芍浸膏粉；

(2) 制备软胶囊内容物：取所述配比的大豆油，加热至57℃左右，加入所述配比的大豆磷脂和蜂蜡，使溶解并混匀后，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入(1)步制得的白芍浸膏粉，直至加完后继续搅拌40分钟，使混合均匀，再过胶体磨使进一步混匀，静置12小时以上备用；

(3) 制备软胶片：先配制约8% (g/g)的氢氧化钠溶液备用；另取适量纯化水，加入所述配比的丙烯酸树脂II和丙烯酸树脂III，搅拌40分钟，静置100分钟，再边搅拌边加入预先配制好的氢氧化钠溶液，碱化80分钟后转入胶化锅内，在搅拌条件下加热至约84℃并保温40分钟，再加入所述配比的明胶、甘油和尼泊金乙酯，继续加热并搅拌使明胶完全溶化，在84℃条件下保温40分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分控制在35%左右，再过80目筛后转入稳胶桶中，在55-60℃条件下保温12小时以上，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4) 制成肠溶软胶囊：将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成0.5g/粒的软胶囊，再按常规的包衣工艺在其表面包上一层肠溶型薄膜包衣，即可。

### 实施例十三

本实施例为肠溶软胶囊剂，其中：

软胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、80份赤芍、2.2份花生油、

0.05 份大豆磷脂、0.05 份蜂蜡。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3 份明胶、1.5 份甘油、0.8 份丙烯酸树脂 II、0.4 份丙烯酸树脂 III、0.01 份尼泊金乙酯、0.21 份氢氧化钠、2.5 份水。

在制剂表面还包有一层肠溶型薄膜包衣。

按包括以下步骤的方法制成肠溶软胶囊剂：

(1) 提取赤芍：取所述配比的赤芍药材，加入 9 倍量水煎煮提取 2 次，第一次 2.5 小时，第二次 1.5 小时，过滤，合并滤液，并将滤液浓缩至相对密度约 1.17，加入 4 倍量 80% 的乙醇溶液，静置沉淀 32 小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约 1.17，加入等量的 0.1mol/L 的  $\text{NaHCO}_3$  溶液，搅拌使溶解，加入 5 倍量乙酸乙酯萃取 2 次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入 2 倍量 85% 的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度约 1.17，喷雾干燥，得赤芍浸膏粉；

(2) 制备软胶囊内容物：取所述配比的花生油，加热至 58℃ 左右，加入所述配比的大豆磷脂和蜂蜡，使溶解并混匀后，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入 (1) 步制得的赤芍浸膏粉，直至加完后继续搅拌 30 分钟，使混合均匀，再过胶体磨使进一步混匀，静置 12 小时以上备用；

(3) 制备软胶片：先配制约 6.5% (g/g) 的氢氧化钠溶液备用；另取适量纯化水，加入所述配比的丙烯酸树脂 II 和丙烯酸树脂 III，搅拌 30 分钟，静置 60 分钟，再边搅拌边加入预先配制好的氢氧化钠溶液，碱化 60 分钟后转入胶化锅内，在搅拌条件下加热至约 82℃ 并保温 45 分钟，再加入所述配比的明胶、甘油和尼泊金乙酯，继续加热并搅拌使明胶完全溶化，在 82℃ 条件下保温 40 分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分控制在 30% 左右，再过 80 目筛后转入稳胶桶中，在 55-60℃ 条件下保温 12 小时以上，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4) 制成肠溶软胶囊：将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成 0.5g/粒的软胶囊，再按常规的包衣工艺在其表面包上一层肠溶型薄膜包衣，即可。

#### 实施例十四

本实施例为软胶囊剂，其中：软胶囊内容物的原料药组分为：1 份薄荷素油、100 份白芍、2.5 份大豆植物油、0.1 份大豆磷脂、0.1 份蜂蜡。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3 份明胶、1.5 份甘油、1 份水。

制备方法：

(1)、按照实施例八步骤(1)中提取方法提取白芍,得白芍浸膏粉;

(2)、取所述配比的大豆植物油,加热至55℃左右,加入所述配比的大豆磷脂和蜂蜡,使溶解并混匀后,加入所述配比的薄荷素油,混匀,再边搅拌边加入(1)步制得的白芍浸膏粉,直至加完后继续搅拌30分钟左右,使混合均匀,静置12小时以上备用;

(3)、制备软胶片:取适量纯化水,加入所述配比的明胶和甘油,加热并搅拌使明胶完全溶化,混匀后在85℃条件下保温30分钟,抽真空除去部分水,使其中的水分含量为25%,再过80目筛后转入稳胶桶中,在55-60℃条件下保温12小时以上,即制得胶液;然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用;

(4)制成软胶囊:将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成0.5g/粒的软胶囊,即可。

#### 实施例十五

本实施例为软胶囊剂,其中:

软胶囊内容物的原料药组分为:1份薄荷素油、80份白芍、2.0份大豆植物油、0.1份蜂蜡。

软胶片由以下重量配比的组分组成:3份明胶、1.6份甘油、0.9份水。

制备方法:

(1)、按照实施例八步骤(1)中提取方法提取白芍,得白芍浸膏粉;

(2)、取所述配比的大豆植物油,加热至55℃左右,加入所述配比蜂蜡,使溶解并混匀后,加入所述配比的薄荷素油,混匀,再边搅拌边加入(1)步制得的白芍浸膏粉,直至加完后继续搅拌30分钟左右,使混合均匀,静置12小时以上备用;

(3)、制备软胶片:取适量纯化水,加入所述配比的明胶和甘油,加热并搅拌使明胶完全溶化,混匀后在85℃条件下保温30分钟,抽真空除去部分水,使其中的水分含量为20%,再过80目筛后转入稳胶桶中,在55-60℃条件下保温12小时以上,即制得胶液;然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用;

(4)制成软胶囊:将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成0.5g/粒的软胶囊,即可。

#### 实施例十六

本实施例为软胶囊剂,其中:

软胶囊内容物的原料药组分为:1份薄荷素油、130份赤芍、3份大豆植

物油。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3份明胶、1.2份甘油、0.5份水。

制备方法：

(1)、按照实施例八步骤(1)中提取方法提取赤芍，得赤芍浸膏粉；

(2)、取所述配比的大豆植物油，加热至55℃左右，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入(1)步制得的赤芍浸膏粉，直至加完后继续搅拌30分钟左右，使混合均匀，静置12小时以上备用；

(3)、制备软胶片：取适量纯化水，加入所述配比的明胶和甘油，加热并搅拌使明胶完全溶化，混匀后在85℃条件下保温30分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分含量为18%，再过80目筛后转入稳胶桶中，在55-60℃条件下保温12小时以上，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4)制成软胶囊：将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成0.5g/粒的软胶囊，即可。

实施例十七

本实施例为软胶囊剂，其中：

软胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、160份赤芍、2.8份大豆植物油。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3份明胶、1.2份甘油、0.5份水、0.01份尼泊金乙酯。

制备方法：

(1)、按照实施例八步骤(1)中提取方法提取赤芍，得赤芍浸膏粉；

(2)、取所述配比的大豆植物油，加热至55℃左右，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入(1)步制得的赤芍浸膏粉，直至加完后继续搅拌30分钟左右，使混合均匀，静置12小时以上备用；

(3)、制备软胶片：取适量纯化水，加入所述配比的明胶和甘油，加热并搅拌使明胶完全溶化，再加入所述配比的尼泊金乙酯，混匀后在85℃条件下保温30分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分含量为33%，再过80目筛后转入稳胶桶中，在55-60℃条件下保温12小时以上，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4)制成软胶囊：将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成0.5g/粒的软胶囊，即可。

实施例十八

本实施例为软胶囊剂，其中：

软胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、180份赤芍、2份大豆植物油。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3份明胶、1.2份甘油、0.5份水、0.02份山梨酸。

制备方法：

(1)、按照实施例八步骤(1)中提取方法提取赤芍，得赤芍浸膏粉；

(2)、取所述配比的大豆植物油，加热至55℃左右，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入(1)步制得的赤芍浸膏粉，直至加完后继续搅拌30分钟左右，使混合均匀，静置12小时以上备用；

(3)、制备软胶片：取适量纯化水，加入所述配比的明胶和甘油，加热并搅拌使明胶完全溶化，再加入所述配比的山梨酸，混匀后在85℃条件下保温30分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分含量适宜，再过80目筛后转入稳胶桶中，在55-60℃条件下保温12小时以上，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4)制成软胶囊：将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成0.5g/粒的软胶囊，即可。

#### 实施例十九

本实施例为软胶囊剂，其中：

软胶囊内容物的原料药组分为：1份薄荷素油、100份白芍、80份赤芍、2份大豆植物油。

软胶片由以下重量配比的组分组成：3份明胶、1.2份甘油、0.4份水、0.01份尼泊金丙酯。

以上各实施例的制备方法：

(1)、按照实施例八步骤(1)中提取方法提取赤芍，得赤芍浸膏粉；

(2)、取所述配比的大豆植物油，加热至55℃左右，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入(1)步制得的赤芍浸膏粉，直至加完后继续搅拌30分钟左右，使混合均匀，静置12小时以上备用；

(3)、制备软胶片：取适量纯化水，加入所述配比的明胶和甘油，加热并搅拌使明胶完全溶化，再加入所述配比的尼泊金丙酯，混匀后在85℃条件下保温30分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分含量为28%，再过80目筛后转入稳胶桶中，在55-60℃条件下保温12小时以上，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成厚薄均匀且具有一定弹性的软胶片备用；

(4)制成软胶囊:将软胶囊内容物和软胶片上软胶囊压制机压制成 0.5g/粒的软胶囊,即可。

上述各实施例中用到的药用辅料均购自合法的辅料生产厂家,其中:硬脂酸镁为上海元吉化工有限公司产品;玉米淀粉为江苏镇江市环宇药用辅料厂产品;明胶为青海明胶股份有限公司产品;甘油为杭州亚太化工装备有限公司产品;尼泊金甲酯、尼泊金乙酯和尼泊金丙酯均为安徽郎溪县新科化工有限公司产品;大豆油和花生油为深圳南海油脂工业有限公司产品;茶油为防城港新海油脂工业有限公司产品;蜂蜡为大连桑地天然品有限公司产品;大豆磷脂为北京美亚斯磷脂技术有限公司产品;氢氧化钠为兰溪市广陇化工原料有限公司产品;丙烯酸树脂II和丙烯酸树脂III为湖州展望天明药业有限公司产品。上述各实施例中用到的肠溶型薄膜包衣为购自成都泰山薄膜包衣厂生产的肠溶型薄膜包衣预混剂。



## 权利要求

1、一种治疗肠易激综合征的中药，它含有以下重量配比的原料药：1份薄荷素油和80-180份白芍/赤芍。

2、根据权利要求1所述的治疗肠易激综合征的中药，其特征在于：它含有以下重量配比的原料药：1份薄荷素油和100-160份白芍/赤芍。

3、根据权利要求2所述的治疗肠易激综合征的中药，其特征在于：它含有以下重量配比的原料药：1份薄荷素油和130份白芍/赤芍。

4、根据权利要求1所述的中药，其特征在于：用常规提取方法处理白芍/赤芍，得到的提取物与1份薄荷素油混合而成。

5、根据权利要求4所述的中药，其特征在于：所述的用常规方法处理白芍/赤芍得到的提取物为用水提取、纯化得到的浸膏粉。

6、根据权利要求5所述的中药，其特征在于：该中药的剂型为片剂、硬胶囊剂或软胶囊剂。

7、根据权利要求6所述的中药，其特征在于：该中药的剂型为软胶囊剂，它由包含上述药物成份的软胶囊内容物和覆在其表面的软胶囊壳构成；且软胶囊内容物中还含有选自植物油、大豆磷脂、蜂蜡、甘油、聚乙二醇、丙二醇和异丙醇中的任意一种或几种药用辅料；软胶囊壳中含有明胶、甘油和水。

8、根据权利要求7所述的中药，其特征在于：所述的软胶囊壳中还含有山梨酸、丙烯酸树脂II、丙烯酸树脂III、水、二氧化钛、氢氧化钠、蔗糖、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯中的任意一种或几种。

9、根据权利要求8所述的中药，其特征在于：所述的软胶囊内容物中还含有如下重量比的组分：1.5-3份大豆油、0.02-0.08份大豆磷脂和0.02-0.08份蜂蜡；软胶囊壳的组分为：3份明胶、1.2-1.8份甘油、0.6-1.0份丙烯酸树脂II、0.2-0.6份丙烯酸树脂III、0.008-0.012份尼泊金乙酯、0.18-0.24份氢氧化钠、2-3份水。

10、根据权利要求9所述的中药，其特征在于：所述的软胶囊内容物中还含有如下重量比的组分为：1份薄荷素油、由130份白芍/赤芍得到的浸膏粉、2.2份大豆油、0.05份大豆磷脂和0.05份蜂蜡；软胶囊壳的组分为：3份明胶、1.5份甘油、0.8份丙烯酸树脂II、0.4份丙烯酸树脂III、0.01份尼泊金乙酯、0.21份氢氧化钠、2.5份水。

11、根据权利要求6-10中任一项所述的中药，其特征在于：所述的片剂、硬胶囊剂或软胶囊剂表面还包有一层肠溶型薄膜包衣。

12、一种制备按照权利要求 5 所述的中药的方法，包括如下步骤：

(1) 提取白芍/赤芍：取所述配比的白芍或赤芍药材，加入 6-10 倍量水煎煮提取 2-4 次，每次 1-3 小时，过滤，并将合并的滤液浓缩至相对密度为 1.10-1.20，加入 2-4 倍量 80-95% 的乙醇溶液，静置沉淀 12-48 小时，过滤，将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度为 1.10-1.20，加入等量的 0.1-0.3mol/L 的  $\text{NaHCO}_3$  溶液，搅拌使溶解，加入 3-5 倍量乙酸乙酯萃取 2-4 次，合并乙酸乙酯萃取液，回收乙酸乙酯至近干，再加入 2-5 倍量 75-85% 的乙醇溶液使溶解，过滤，然后将滤液回收乙醇并浓缩至相对密度为 1.10-1.20，喷雾干燥，得白芍/赤芍浸膏粉；

(2) 制成制剂：取所述配比的薄荷素油，与 (1) 步制得的白芍/赤芍浸膏粉混匀后按常规技术制成各种制剂。

13、一种按照权利要求 12 所述的方法，其中步骤 (2) 所述的剂型为软胶囊剂；且其中软胶囊内容物按如下程序制备：取 1.5-3 份大豆油，加热至 55-60 $^{\circ}\text{C}$ ，加入 0.02-0.08 份的大豆磷脂和 0.02-0.08 份蜂蜡，使溶解并混匀后，加入所述配比的薄荷素油，混匀，再边搅拌边加入 (1) 步制得的白芍/赤芍浸膏粉，继续搅拌 20-60 分钟，使之充分混匀，静置 8 小时以上备用；

且按如下程序制备软胶片：先用 0.18-0.24 份氢氧化钠配制成 3-10% 的氢氧化钠溶液备用；另取适量纯化水，加入 0.6-1.0 份丙烯酸树脂 II 和 0.2-0.6 份丙烯酸树脂 III，搅拌 20-60 分钟，静置 40-120 分钟，再边搅拌边加入预先配制好的氢氧化钠溶液，碱化 40-100 分钟后，在搅拌条件下加热至 80-85 $^{\circ}\text{C}$  并保温 30-60 分钟，再加入 3 份明胶、1.2-1.8 份甘油和 0.008-0.012 份尼泊金乙酯，继续加热并搅拌使明胶完全溶化，在 80-85 $^{\circ}\text{C}$  条件下保温 30-60 分钟，抽真空除去部分水，使其中的水分控制在 18-35%，再过 80 目筛后在 55-60 $^{\circ}\text{C}$  条件下保温 10 小时以上以便稳胶，即制得胶液；然后将此胶液按常规工艺制成软胶片备用；

且将软胶囊内容物和软胶片制成软胶囊。

14、一种按照权利要求 12 或 13 所述的方法，其中还包括步骤：

(3) 将步骤 (2) 制得的制剂外包有一层肠溶型薄膜包衣。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/000155

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

PCT(7):A61K35/78, A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

PCT(7):A61K35/00, A61P1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Patent Applications Published Or Announced Since 1985 And Chinese Non-Patent Documents

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI(DERWENT), CNPAT(CN), CPRS(CN), EPODOC, JOPAL, MIMMOSA (JP), CAPS(US), ESPACC-ACCESS  
 Paeonia Mentha Pennyroyal Astringent Diarrhoea irritable bowel syndrome

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Information on Traditional Chinese Medicine 1995,(4), Wu Yusheng, etc. Effect Observation of one Chinese Medicine Enema for the treatment of irritable colon syndrome with the characteristic of diarrhoea, Page 41	1-14
A	Zhang Zhaowang Traditional Chinese Pharmaceuticals, P356-257, 2003, China Press for Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, Beijing	7-14
A	CN, A, 1040030 (Clinic Pharmacology Institute of Anhui Medicine University), 28.FEB.1990 (28.02.90), Specification, page 2-3	12

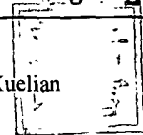
Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search 26.APR.2005(26.04.2005)	Date of mailing of the international search report 19 · MAY 2005 (19 · 05 · 2005)
--	--

Name and mailing address of the ISA/CN  
 The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
 100088  
 Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer  
 YUE Xuelian  
 Telephone No. 86-10-62085266



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

## Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2005/000155

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1040030A	28.FEB.1990(28.02.1990)	NONE	

国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN2005/000155

<b>A. 主题的分类</b>		
PCT(7):A61K35/78, A61P1/00		
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
PCT(7):A61K35/00, A61P1/00		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
从 1985 年以来的中国专利局公布的专利申请和公告的专利以及中国出版的非专利文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CPRS(CN), EPODOC, JOPAL, MIMMOSA (JP), CAPS(US), ESPACC-ACCESS 肠易激 泄泻 便秘 白芍 赤芍 薄荷 薄荷素油 Paeonia, Mentha, Pennyroyal, Astriction, Diarrhoea, irritable bowel syndrome		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	中医药信息 1995,(4), 吴玉生等, 中药灌肠治疗腹泻型结肠易激综合征疗效观察, 第 41 页	1-14
A	张兆旺 中药药剂学, P356-257, 2003 年, 中国中医药出版社, 北京	7-14
A	CN, A, 1040030(安徽医科大学临床药理研究所), 1990 年 2 月 28 日 (28.02.90), 说明书第 2-3 页	12
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 26.4 月 2005 (26.04.2005)		国际检索报告邮寄日期 19.5 月 2005 (19.05.2005)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 岳雪莲 电话号码: (86-10)62085266

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2005/000155

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1040030A	28.2 月 1990(28.02.1990)	无	