

[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 200610020133.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 10 月 4 日

[11] 公开号 CN 1839867A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

[22] 申请日 2006.1.11

[21] 申请号 200610020133.0

[71] 申请人 四川省中药研究所

地址 610041 四川省成都市人民南路四段 51 号

[72] 发明人 易进海 陈 燕 黄志芳 刘玉红
刘云华

[74] 专利代理机构 成都立信专利事务所有限公司
代理人 濮家蔚

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物

[57] 摘要

具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物，其特征是由大黄游离蒽醌、小檗碱或其盐酸盐、黄芩苷为有效药物成分，与药学中可以接受的辅助成分共同组成。以重量份形式的有效药物成分的组成为：大黄游离蒽醌 0.5 - 5 份，小檗碱或其盐酸盐 1 份，黄芩苷 2 - 5 份。可制成为口服和/或外用型药物制剂供使用。在综合抗炎、抗病毒和解热作用方面，该药物组合物的有效成分间能产生明显的互补和协同增效作用，除明显优于目前使用的同类药物外，还克服了传统大黄的峻泻作用而具有缓泻的优越性能。可用于需通过清热解毒，泻火通便，抗菌、抗炎、抗病毒等功效治疗的多种病症。

1. 具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物，其特征是由大黄游离蒽醌、小檗碱或其盐酸盐、黄芩苷为有效药物成分，与药学中可以接受的辅助成分共同组成，其中以重量份形式的有效药物成分的组成为：

大黄游离蒽醌 0.5-5 份， 小檗碱或其盐酸盐 1 份， 黄芩苷 2-5 份。

2. 如权利要求 1 所述的具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物，其特征是所说的重量份形式的有效药物成分的组成为：

大黄游离蒽醌 1-3 份， 小檗碱或其盐酸盐 1 份， 黄芩苷 3-4 份。

3. 如权利要求 2 所述的具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物，其特征是所说的重量份形式的有效药物成分的组成为：

大黄游离蒽醌 1 份， 小檗碱或其盐酸盐 1 份， 黄芩苷 3 份。

4. 如权利要求 1 至 3 之一所述的具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物，其特征是所说有效药物成分中的小檗碱或其盐酸盐可以为含有所说相当比例量小檗碱或其盐酸盐的黄连提取物。

5. 如权利要求 1 至 3 之一所述的具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物，其特征是所说有效药物成分中的黄芩苷可以为含有所说相当比例量黄芩苷的黄芩提取物。

6. 如权利要求 1 至 3 之一所述的具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物，其特征是为口服制剂形式的药物。

7. 如权利要求 1 至 3 之一所述的具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物，其特征是为外用制剂形式的药物。

具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种可源于天然药用原料成分的具有清热、泻火、解毒作用的药物组合物。

背景技术

大黄是一种用途广泛的常用中药材，具有泻热通肠，凉血解毒，逐瘀通经之功能，现代药理学研究表明大黄具有泻下、抗菌、抗病毒、解热、止血、消炎、镇痛、抗肿瘤、改善肾功能不全等多种药理作用。大黄的主要有效成分是以苷形式存在的结合蒽醌和少量的游离蒽醌，结合蒽醌主要包括有大黄酚-1-葡萄糖苷，大黄酚-8-O- β -D-葡萄糖苷，大黄素-1-O- β -D-葡萄糖苷，大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷，大黄素甲醚-8-O- β -D-葡萄糖苷，芦荟大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷，大黄酸-8-O- β -D-葡萄糖苷，番泻叶苷（sennoside）A、B、C、D、E、F等；游离蒽醌可包括有大黄酸，大黄素，大黄酚，大黄素甲醚，芦荟大黄素，Palmidin A、B、C，Rheidin A、B、C，Sennidin A、C等；此外还含有大量的鞣质等其它成分。

公开号 CN1345597A 的中国专利文献报道，大黄口服后，其结合蒽醌在糖基的保护作用下未经吸收直接到达大肠，在肠内被细菌酶分解为苷元（游离蒽醌）和糖，苷元可刺激大肠粘膜并抑制钠离子从肠腔吸收，使大肠内水分增加，蠕动亢进而致泻。故大黄的功效是以通便作用为主，其中结合型蒽醌的泻下作用强，而游离型蒽醌的泻下作用弱，如大黄素、大黄酸等游离蒽醌在胃中通过胃粘膜吸收进入血液，可起到抗菌、抗病毒等作用，以及降低毛细血管的通透性，减少溃疡面渗出，改善血管脆性，缩短凝血时间，促进骨髓造血功能等。因此，结合蒽醌与游离蒽醌在体内的吸收、代谢途径和作用是有显著差异的。目前，大黄入药除直接使用其生药粉末外，或多以其水、乙醇的粗提取物直接加工成制剂，主要是利用和发挥其泻下作用的治疗功效。如，中国药典中收录的“三黄片”，由大黄、盐酸小檗碱和黄芩浸膏组成，其大黄成分中的50%为大黄原料药细粉，另50%为由大黄的乙醇回流提取得到的浸膏。其不足之处除药物的服用量大，有效成分含量低，生物利用度差，不利于药效成分作用的发挥外，其主要的功效和用途是利用结合蒽醌的泻下作用。又如，已广泛使用的药物“一清颗粒”，有效成分是大黄、黄连、黄芩三成分，其中大黄为采用水煎煮提取物的浸膏粉，

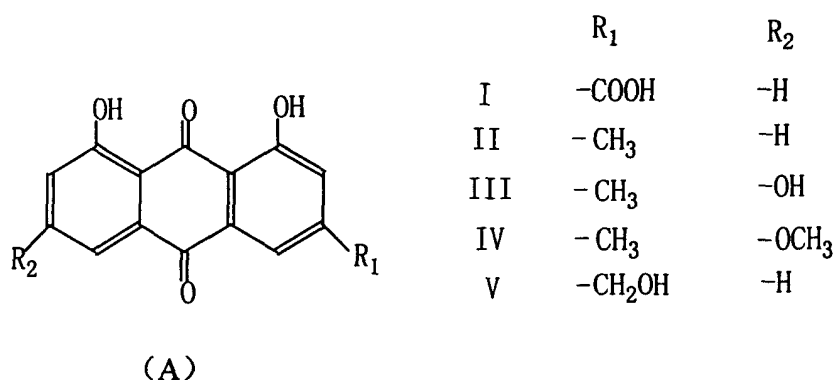
有效成分也为结合蒽醒，主要利用的同样是其泻下的作用和功效。这些药物的共同特点是均未能充分利用和发挥大黄游离蒽醒在抗菌、抗病毒等方面的作用。

发明内容

针对上述问题，本发明将提供一种能具有更好的发挥大黄游离蒽醒的有益药效作用的药物组合物，减轻大黄固有的峻泻功效而保留游离蒽醒的缓泻作用，除去鞣质的拮抗作用，并充分发挥大黄游离蒽醒缓泻、抗菌、抗病毒、解热、止血、消炎、镇痛等药效选择性作用，从而达到不仅具有更为理想和满意的清热、泻火、解毒作用，而且能大大减少服用量，便于加工制成各种更为优越的药物制剂。

本发明所说的具有清热、泻火和解毒作用的药物组合物，由大黄游离蒽醒、小檗碱或其盐酸盐、黄芩苷为有效药物成分，与药学中可以接受的辅助成分共同组成。其中，以重量份形式的有效药物成分的组成为：大黄游离蒽醒 0.5-5 份，小檗碱或其盐酸盐 1 份，黄芩苷 2-5 份。有效药物成分的较好组成比例形式为：大黄游离蒽醒 1-3 份，小檗碱或其盐酸盐 1 份，黄芩苷 3-4 份；优选的组成比例形式为：大黄游离蒽醒 1 份，小檗碱或其盐酸盐 1 份，黄芩苷 3 份。

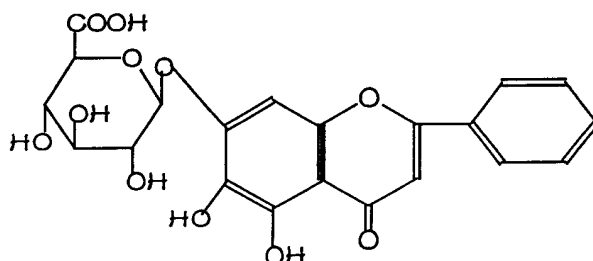
所说有效药物成分中的大黄游离蒽醒，主要包括具有如式（A）所示结构的如前所述大黄酸（I）、大黄素（II）、大黄酚（III）、大黄素甲醚（IV）和芦荟大黄素（V）等多种形式游离蒽醒成分在内的总游离蒽醒。



作为有效药物成分的上述大黄游离蒽醒，可以参照如 CN 1589879A、袁倚盛等：“大黄游离蒽醒的制备与纯化”（《中草药》2000,31(7):508-9）、陈琼华等：“中药大黄的綜合研究”（《天然产物研究与开发》2001,31(3):58-60）、以及《中药通报》1987,12(5):286-8 等文献中已有所报道的方法制备和处理。对大黄游离蒽醒的成分分析和含量检测等，可参照《中华人民共和国药典》2005 年版一部有关“大黄”项下的方法和条件，以及 CN 1589879A 等文献的方法进行。

本发明药物组合物的另一有效药物成分黄芩苷，是中药原料黄芩中的重要成分之

一。黄芩是一个具有清热、泻火、解毒功效的传统中药。黄芩苷为淡黄色细针状结晶，熔点为 223℃~225℃，结构如式（B）所示。其已知和常用的功效是具有抗感染和解热镇痛、抗变态反应、抗菌、保肝利胆、降压、利尿、镇静等方面的药理作用，另有研究报导其还具有抗凝血，抑制脂质过氧化和醛糖还原酶（AR）等方面的活性。



(B)

上述的黄芩苷除可由包括直接化学合成或是由其它相关化合物经过化学修饰改造等化学方式得到外，主要可以由天然药用原料经提取、分离而得到。所说的天然原料来源除一般直接采用的药用原料黄芩外，还可以包括同样也含有黄芩苷成分的其它天然药用原料，如并头草的叶和根，紫葳科植物木蝴蝶的叶和茎皮，或是车前科植物大车前的叶等天然药用原料。

在采用由黄芩天然药用原料提取物方式得到的黄芩苷成分时，除可直接采用分离、纯化后的该单一化合物外，为降低成本和简化操作工艺，在对黄芩苷和其它有效成分功效和作用的发挥不产生干扰的前提下，允许以含有所说相当比例量黄芩苷的黄芩提取物进行替换，也可以直接使用市售商品形式的黄芩苷、黄芩总苷或黄芩提取物替换。所说的允许存的这些非干扰性“杂质”可包括主要存在于其提取物中的如汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素及其它黄酮化合物等成分、以及允许存在的其它杂质成分。

小檗碱或其盐酸盐是本发明药物组合物中的另一有效药物成分，其来源同样是除可通过全化学合成的方式或是由其它相关化合物经化学改造和/或修饰的途径得到外，也可以采用由该成分含量较高的黄连、三棵针等天然药用原料中提取、分离得到，并且也可以用含有所说相当比例量小檗碱或其盐酸盐的黄连或相应原料的提取物进行替换。当直接使用天然黄连原料的提取物时，该提取物通常是包含小檗碱、黄连碱、棕榈碱、药根碱等多种成分在内的总生物碱成分，在这些非本发明药物成分不会对本发明药物组合物有效成分作用的发挥产生干扰或不利的情况下，根据不同制剂的要求和允许范围，并非必需要求使用单一纯品化合物形式的小檗碱或其盐酸盐而允许其以适当形式和/或比例存在，也可以直接采用如小檗碱或其盐酸盐、黄连总生物碱或黄连提取物等市售商品替换。

大量的试验结果已显示,在本发明的上述药物组合物中采用了以含有相当比例量黄芩苷的黄芩提取物作为有效药物成分,和/或以含有相当比例量小檗碱或其盐酸盐的黄连提取物作为有效药物成分,一般不会对该本发明药物组合物的清热、泻火、解毒作用产生明显或难以接受的不利影响或改变。

以上述组成形式的有效药物成分,与药物中可以接受的相应药用辅料或载体等辅助添加成分组合,并按相应的制药方法加工,即可制成为相应剂型的药物制剂。例如,与口服制剂中可以接受的崩解剂、赋形剂、润滑剂、粘合剂、填充剂等常用的辅助添加成分混合后,按相应的常规工艺方法处理,即可制成为片剂、滴丸、胶囊剂或适当形式的缓释剂、控释剂等固体制剂形式的口服药物;与常用的增溶剂、乳化剂、润湿剂、起泡或消泡剂等表面活性剂、稀释剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂、增稠剂等混合,按相应的常规工艺方法处理,即可制成为水剂、糖浆等液体制剂形式的口服药物。将有效药物成分与常用的聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、聚乙二醇、甘油、植物油、凡士林、羊毛脂等亲油性基质和/或水溶性基质混合,按相应的外用药物制剂处理,即可制成为贴膏剂、膏药、凝胶剂、软膏剂、搽剂、涂膜剂、气雾剂、喷雾剂等。

深入的研究和试验结果充分显示,本发明上述组成形式的药物组合物在综合抗炎、抗病毒和解热作用方面,已明显优于目前已广泛使用的“三黄片”和“一清颗粒”等同类药品,且明显表现出有协同增效的作用。同时,本发明药物组合物的有效成分明确,产品质量也易于得到控制和保证,克服了目前“三黄片”和“一清颗粒”的质量不稳定和生物利用度低等不足。

以下通过实施例形式的具体实施方式以及相关的试验结果,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。在不脱离本发明上述技术思想情况下,根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的各种替换或变更,均应包括在本发明的范围内。

具体实施方式

实施例 1

大黄游离蒽醌的制备:

取大黄药材 5kg 粉碎,加 70%乙醇 6 倍量,加热回流提取 3 次,每次 1 小时,滤过,合并提取液,回收溶媒,得浸膏相当于约 3g 大黄/ml。搅拌下加入浓盐酸 150ml,在 60℃水解 5 小时,冷却,过滤、水洗至 pH 3-5,得沉淀。沉淀粉碎,加入含 3%氢氧化钠的 70%乙醇溶液中,充分搅拌溶解,滤过,得碱醇溶液。加盐酸酸化至 pH 2-3,产生沉淀,放置过夜,过滤,用 50%乙醇洗涤,干燥,即得大黄游离蒽醌。检测分析,

其主要成分为大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚和芦荟大黄素等蒽醌衍生物，游离蒽醌的总含量为 85.7%。

将相当于纯品总大黄游离蒽醌 10g 的上述大黄游离蒽醌产物及符合国家标准的纯品盐酸小檗碱 20g 和黄芩苷 100g（以下例中的各有效成分用量均为相当于纯品的量），加入药用淀粉 70g，混合均匀，干压制粒，装制胶囊 1000 粒，即为所述的胶囊剂型药物。

实施例 2

大黄游离蒽醌的制备：

取大黄药材 5kg 切片后，加水 10 倍量煎煮 2 次，每次 0.5 小时，滤过，合并提取液，浓缩，得浸膏相当于约 2g 大黄/ml。搅拌下加入浓硫酸 200ml，在 80℃水解 4 小时，冷却，过滤、水洗至 pH 3-5，得沉淀。沉淀粉碎，加入含 2%氢氧化钠的 50%乙醇溶液中，充分搅拌溶解，滤过，得碱醇溶液。加盐酸酸化至 pH 1-2，产生沉淀，放置过夜，过滤，用 50%乙醇洗涤，干燥，即得大黄游离蒽醌。按上述方法进行成分分析和总游离蒽醌含量测定，主要成分为大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚和芦荟大黄素等蒽醌衍生物；总游离蒽醌含量为 51.6%。

将上述大黄游离蒽醌 100g、盐酸小檗碱 20g 和黄芩苷 40g，加入药用辅料 140g，混合均匀，湿法制粒，压制成 1000 片，即为所述的片剂型药物。

实施例 3

按照《中华人民共和国药典》2005 年版一部 328 页“三黄片”【制法】项下黄芩浸膏的制备方法制备得到的黄芩提取物，高效液相色谱法测定黄芩苷的含量为 72.5%。

取大黄游离蒽醌 20g、盐酸小檗碱 20g 和相当于黄芩苷 100g 的黄芩提取物，加入药用辅料适量，混合均匀，干法制粒，装制胶囊 1000 粒，即为所述的胶囊剂型药物。

实施例 4

黄连提取物的制备：

取药材黄连粉碎成粗粉，按照中国药典 2005 年版一部附录 I O 的流浸膏剂与浸膏剂项下的渗漉法，用 0.5%硫酸溶液作溶剂，浸渍 24 小时后，以每分钟 1-3 的速度缓缓渗漉，收集渗滤液为药材的 8 倍量。渗滤液用石灰乳调节 pH 5，过滤，再用盐酸调节 pH 1-2，放置过夜析出沉淀，过滤，用水洗至 pH 5-6，干燥，即得黄连总生物碱提取物，高效液相色谱法测定其盐酸小檗碱含量为 50.3%。

取大黄游离蒽醌 60g、黄连提取物（相当于盐酸小檗碱）20g 和黄芩苷 60g，加入药用辅料适量，混合均匀，湿法制粒，压制成 1000 片，即为所述的片剂型药物。

实施例 5

黄连提取物的制备:

按照《中华人民共和国药典》2005 年版一部 413 页“左金丸”【制法】项下黄连的提取方法用 60%乙醇回流提取制备得到黄连提取物, 高效液相色谱法测定其中小檗碱的含量为 34.9%。

取大黄游离蒽醌 20g、黄连提取物(相当于盐酸小檗碱) 20g 和黄芩提取物(相当于黄芩苷) 60g, 加入药用辅料适量, 混合均匀, 干法制粒, 装制胶囊 1000 粒, 即为所述的胶囊型药物。

实施例 6

取大黄游离蒽醌 20g、盐酸小檗碱 20g 和黄芩苷 60g, 微粉化, 加入到 PEG-6000 熔融液中, 充分搅拌均匀, 在滴丸机中制成 10000 粒滴丸, 即得到丸剂型药物。

实施例 7

取大黄游离蒽醌 20g、小檗碱 10g 和黄芩苷 30g, 微粉化, 备用。取硬脂酸甘油酯 70g、硬脂酸 100g、白凡士林 120g 及液体石蜡 100g, 加热熔化为油相; 另将甘油 120g 及蒸馏水 480ml 加热至 90℃, 再加入十二烷基硫酸钠 10g 及羟苯乙酯 1g 溶解为水相, 然后将水相缓缓倒入油相中, 边加边搅, 直至冷凝, 即得乳剂型基质; 将微粉化的上述药物组合物加入基质中, 搅拌均匀, 即得乳剂型软膏。

对本发明上述不同比例形式有效药物成分的药物组合物, 进行了抗炎、抗病毒、解热和泻下作用的药效学试验, 并与目前已在使用的药品“三黄片”和“一清颗粒”进行平行对照。其中, 本发明药物中的有效药物成分盐酸小檗碱符合《中华人民共和国药典》2005 年版二部 464 页“盐酸小檗碱”项下的有关规定; 黄芩苷符合国家药品标准 WS-10001-(HD-0989)-2002 黄芩苷项下的有关规定。

1、抗炎试验

对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响:

取体重为 23-26 克的雄性小鼠随机分组, 每组 10 只, 分别灌胃给予本发明药物组合物试验药物(大黄游离蒽醌/盐酸小檗碱/黄芩苷分别为 0.5/1/5、5/1/2、1/1/3、1/1/3[#]) 0.4g/kg、强的松 10mg/kg、三黄片 4g/kg、一清颗粒 10g/kg 及等量蒸馏水(对照组), 每天一次, 连续三天, 末次给药后 40 分钟给动物左耳均匀涂布二甲苯 0.005ml/只, 在致炎后 30 分钟处死动物, 用直径为 8mm 的不锈钢冲子取下左右相同部位耳片, 称重, 按下式计算肿胀度和肿胀抑制率, 结果如表 1 所示。

肿胀度 = (左耳片重 - 右耳片重)

肿胀抑制率 = $\frac{\text{对照组肿胀度} - \text{给药组肿胀度}}{\text{对照组肿胀度}} \times 100\%$

表 1 对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组 别	对照 组	强的松	三黄 片	一清 颗粒	本发明药物组合物			
					0.5/1/5	5/1/2	1/1/3	1/1/3 [#]
肿胀度 mg	10.21 ±2.24	6.18± 2.51**	7.94± 2.33*	7.56± 2.38*	6.95± 2.47**	6.47± 2.60**	6.23± 3.05**	6.05± 2.87**
抑制率%	—	39.5	22.2	23.5	31.9	36.6	38.9	40.7

与对照组比较*P<0.05, **P<0.01。

表 1 结果显示, 强的松组、三黄片组、一清颗粒组和本发明药物组合物的各试验组均有明显或显著的抗炎作用(“试验组中有效药物成分的盐酸小檗碱为含有与 1/1/3 相同比例量盐酸小檗碱的黄连提取物, 黄芩苷为含有相同比例量黄芩苷的黄芩提取物, 以下的试验均同此), 与对照组比较有统计学差异, 且本发明药物的各试验组的抗炎作用(抑制率 31.9%~40.7%)均优于三黄片(抑制率 22.2%)和一清颗粒(抑制率 23.5%)。试验结果同时亦表明, 以含有相当比例量黄芩苷的黄芩提取物作为有效药物成分和, 以含有相当比例量盐酸小檗碱的黄连提取物作为有效药物成分, 对本发明药物组合物的抗炎作用不会产生干扰或不利影响。

2、体内抗病毒试验

经预试验测出 LD₅₀ 后进行正式试验。取雌雄各半小鼠随机分组, 每组 10 只。各组分别于感染前 1 天开始灌胃给予本发明上述试验药物 0.4g/kg、三黄片 4g/kg、一清颗粒 10g/kg、利巴韦林 75mg/kg 及等量蒸馏水(正常对照组、病毒对照组), 连续 5 天。除正常对照组外, 其余各组小鼠在乙醚浅麻醉下, 滴鼻感染流感病毒 FM1 株, 接种量为 15LD₅₀, 感染后 4 天各组小鼠称重, 脱颈椎处死, 解剖, 取肺称重, 计算各鼠肺指数值和给药组相对于病毒感染组肺指数抑制率, 试验结果如表 2 所示。

肺指数 = $\frac{\text{肺全重(g)}}{\text{体重(g)}} \times 100$ (单位: g/100g 体重)

肺指数抑制率 = $\frac{\text{病毒感染模型组肺指数平均值} - \text{给药组肺指数平均值}}{\text{病毒感染模型组肺指数平均值}} \times 100$

表2 对小鼠流感病毒性肺炎的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	空白 对照组	病毒 对照组	利巴 韦林	三黄片	一清 颗粒	本发明药物组合物			
						0.5/1/5	5/1/2	1/1/3	1/1/3 [#]
肺指数	0.79± 0.13	1.54± 0.25 ^{***}	1.05± 0.21 ^{**}	1.36± 0.25	1.31± 0.27	1.19± 0.20 ^{**}	1.15± 0.23 ^{**}	1.13± 0.21 ^{**}	1.08± 0.26 ^{**}
抑制率%	—	—	31.8	11.7	14.9	22.7	25.3	26.7	29.9

与正常对照组比较^{***}P<0.001, 与病毒对照组比较^{**}P<0.01。

表2的结果显示, 利巴韦林组和本发明药物组合物的各试验组均有显著的抗流感病毒作用, 与病毒对照组比较有统计学差异 (P<0.01), 而三黄片组和一清颗粒组没有明显的抗流感病毒作用 (P>0.05)。试验结果同样也表明: 以含有相当比例量黄芩苷的黄芩提取物作为有效药物成分和, 以含有相当比例量盐酸小檗碱的黄连提取物作为有效药物成分, 对本发明药物组合物的抗病毒作用不会产生不利的影响或改变。

3、解热试验

将体重 180-220g 且体温变化不超过 0.3℃的雄性大鼠随机分组, 每组 10 只, 分别灌胃给予本发明上述试验药物 0.4g/kg、三黄片 4g/kg、一清颗粒 10g/kg、阿斯匹林 0.3g/kg 及等量蒸馏水 (对照组), 每鼠给药 30 分钟后于背部皮下注射 2, 4-二硝基苯酚 1ml/100g(25mg/kg), 分别于注射后 30、60、90、120、150、180 分钟同法测定各鼠肛温, 试验结果如表 3 所示。

表3 对 2, 4-二硝基苯酚致大鼠发热的影响 (℃, n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别		对照组	阿斯 匹林	三黄片	一清 颗粒	本发明药物组合物			
						0.5/1/5	5/1/2	1/1/3	1/1/3 [#]
给药后大鼠体温升高值℃	30min	0.56± 0.57	0.33± 0.51	0.51± 0.64	0.50± 0.52	0.46± 0.50	0.42± 0.65	0.38± 0.46	0.35± 0.53
	60min	1.54± 0.67	0.61± 0.66 ^{**}	0.93± 0.74	0.81± 0.62 [*]	0.79± 0.61 [*]	0.70± 0.65 [*]	0.62± 0.57 ^{**}	0.58± 0.54 ^{**}
	90min	1.21± 0.58	0.37± 0.64 ^{**}	0.64± 0.70	0.56± 0.61 [*]	0.52± 0.55 [*]	0.48± 0.53 ^{**}	0.41± 0.62 ^{**}	0.35± 0.50 ^{**}
	120min	0.80± 0.56	0.21± 0.53 [*]	0.46± 0.61	0.41± 0.57	0.37± 0.54	0.32± 0.62	0.22± 0.59 [*]	0.20± 0.51 [*]
	150min	0.36± 0.52	-0.10± 0.41	0.25± 0.54	0.23± 0.56	0.21± 0.63	0.28± 0.60	0.07± 0.43	0.05± 0.42
	180min	0.20± 0.55	-0.12± 0.46	0.18± 0.63	0.15± 0.51	0.11± 0.57	0.16± 0.42	-0.14± 0.51	-0.10± 0.54

与对照组比较^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01。

表3的试验结果显示,阿斯匹林组和本发明药物组合物(1/1/3、1/1/3[#])组在60、90和120分钟均能显著或明显抑制2,4-二硝基苯酚所致大鼠体温升高,一清颗粒组和本发明药物组合物(0.5/1/5、5/1/2)组在60和90分钟明显或显著抑制2,4-二硝基苯酚所致大鼠体温升高,而三黄片组却没有明显的解热作用。试验结果也表明:以含有相当比例量黄芩苷的黄芩提取物作为有效药物成分,和以含有相当比例量盐酸小檗碱的黄连提取物作为有效药物成分,对本发明药物组合物的解热作用不会产生不利的影响或改变。

4、泻下试验

取健康小鼠70只,雌雄各半,随机分为7组,每组10只(见表4)。除空白组灌胃(ig)蒸馏水外,其余各组按表4剂量ig相应药液,每天1次,连续2天。然后禁食不禁水20-24h后,ig相应炭末混悬药液(含炭末0.1g/ml),空白组ig炭末溶液(0.1g/ml),此时开始计时,将各鼠分置于铺有滤纸的小鼠笼内进行观察。记录其出现黑便的时间,排黑便的数量、性状以及稀粪便沾染肛门的情况。继续观察4h,将结果进行统计学处理,结果见表4。

表4 对正常小鼠排便时间和数量的影响(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组 别		剂量 (g/kg)	排便时间 (min)	4h 内 排便次数	粪便性状
空白组		—	195.64±76.15	3.18±1.71	—
三黄片		8	87.82±10.24 ^{***}	7.85±1.93 ^{***}	第 3 粒开始稀软
一清颗粒		20	96.80±18.37 ^{***}	6.22±1.54 ^{***}	第 4 粒开始稀软
本发明 药物组 合物 ^{**}	0.5/1/5	0.8	147.56±23.85	4.10±0.86	第 6 粒开始稀软
	5/1/2	0.8	114.37±34.93 ^{**}	5.43±1.61 ^{**}	第 4 粒开始稀软
	1/1/3	0.8	132.13±46.11 [*]	4.86±1.82 [*]	第 5 粒开始稀软
	1/1/3 [#]	0.8	138.04±33.60 [*]	4.75±1.46 [*]	第 5 粒开始稀软

(1) 与空白组比较^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01, ^{***}P<0.001

(2) ^{**}本发明药物组合物为: 大黄游离蒽醌/盐酸小檗碱/黄芩苷

表4的试验结果显示:与空白组相比,三黄片组和一清颗粒组能非常显著缩短首次排黑便的时间及增加排便数量(P<0.001),表现为峻泻作用;本发明药物组合物的(5/1/2、1/1/3、1/1/3[#])试验组能明显或显著缩短首次排黑便的时间及增加排便数量(P<0.05, P<0.01),与三黄片组和一清颗粒组比较,表现为缓泻作用;而本发明药物组合物的(0.5/1/5)试验组泻下作用不明显(P>0.05)。

上述对比试验结果证明,本发明提出的以大黄游离蒽醌/盐酸小檗碱/黄芩苷作为有效药物成分的药物组合物,在综合抗炎、抗病毒和解热作用方面能产生明显的互补

和协同增效作用，明显优于目前已在使用的“三黄片”和“一清颗粒”等同类对照药物，而且本发明药物组合物克服了传统大黄的峻泻作用，具有缓泻的优越作用，从而充分显示了其具有令人满意的开发前景和价值。上述的主要药效学试验结果还表明，本发明的药物组合物所具有的清热解毒，泻火通便，抗菌、抗炎、抗病毒等功效，可广泛用于对包括身热烦躁、目赤口疮、咽喉牙龈肿痛、大便秘结、吐血、咯血、衄血、痔血，咽炎、扁桃体炎、牙龈炎、急性胃肠炎、痢疾和上呼吸道细菌和病毒性感染等多种疾病的治疗。