



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105435197 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 30

(21) 申请号 201610001122. 1

(22) 申请日 2016. 01. 05

(71) 申请人 济南思拓新源医药科技有限公司

地址 250014 山东省济南市历下区经十东
路南侧浆水泉路东侧卓越时代广场
1-1047

(72) 发明人 王玉洁 赵媛媛

(74) 专利代理机构 济南智圆行方专利代理事务
所(普通合伙企业) 37231

代理人 刘尔才

(51) Int. Cl.

A61K 36/9068(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 37/02(2006. 01)

权利要求书2页 说明书13页

(54) 发明名称

一种治疗桥本氏病的药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗桥本氏病的药物组合物及其制备方法,药物组合物中各种原料药材为: 芥苳、蓬莪术、山慈菇、栗菰、松蕈、百合花、假蒟叶、细辛、青木香、石见穿、胡荽、三七、杜仲、萆薢、素馨花、囊荷、鸡肾参、番泻叶、石刁柏、漆大姑、漏芦、叉歧繁缕和蕤菜。本发明的有益效果是: 本发明具有疏肝理气、滋补肝肾、宁心安神、祛痰散结和驱除邪毒的功效,具有起效快、有效率高、疗效确切、治疗疗程短、无毒副作用,价格低等优势。

1. 一种治疗桥本氏病的药物组合物,其特征在于,由以下原料药材制成: 芥苳、蓬莪术、山慈菇、栗菰、松蕈、百合花、假蒟叶、细辛、青木香、石见穿、胡荽、三七、杜仲、萆薢、素馨花、囊荷、鸡肾参、番泻叶、石刁柏、漆大姑、漏芦、叉歧繁缕和蔊菜。

2. 根据权利要求1所述的治疗桥本氏病的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成: 芥苳12-22重量份、蓬莪术15-35重量份、山慈菇10-20重量份、栗菰13-33重量份、松蕈11-21重量份、百合花12-28重量份、假蒟叶15-25重量份、细辛14-24重量份、青木香10-30重量份、石见穿10-20重量份、胡荽2-4重量份、三七11-21重量份、杜仲13-33重量份、萆薢12-22重量份、素馨花15-35重量份、囊荷10-30重量份、鸡肾参14-28重量份、番泻叶13-31重量份、石刁柏14-32重量份、漆大姑15-25重量份、漏芦10-34重量份、叉歧繁缕12-22重量份和蔊菜10-30重量份。

3. 根据权利要求1或2所述的治疗桥本氏病的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成: 芥苳14-20重量份、蓬莪术15-35重量份、山慈菇10-20重量份、栗菰15-30重量份、松蕈12-20重量份、百合花14-26重量份、假蒟叶15-25重量份、细辛15-23重量份、青木香10-30重量份、石见穿10-20重量份、胡荽2-4重量份、三七12-20重量份、杜仲15-30重量份、萆薢14-21重量份、素馨花15-35重量份、囊荷10-30重量份、鸡肾参14-28重量份、番泻叶13-30重量份、石刁柏15-32重量份、漆大姑15-25重量份、漏芦10-32重量份、叉歧繁缕12-20重量份和蔊菜10-30重量份。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的治疗桥本氏病的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成: 芥苳16重量份、蓬莪术24重量份、山慈菇14重量份、栗菰25重量份、松蕈20重量份、百合花15重量份、假蒟叶23重量份、细辛17重量份、青木香30重量份、石见穿14重量份、胡荽3重量份、三七20重量份、杜仲18重量份、萆薢14重量份、素馨花32重量份、囊荷12重量份、鸡肾参25重量份、番泻叶30重量份、石刁柏26重量份、漆大姑22重量份、漏芦30重量份、叉歧繁缕17重量份和蔊菜25重量份。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的治疗桥本氏病的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物中各原料药材还包括: 五除叶、花苳、附子、枸骨根和柔软石韦。

6. 根据权利要求1-5任一项所述的治疗桥本氏病的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成: 芥苳12-22重量份、蓬莪术15-35重量份、山慈菇10-20重量份、栗菰13-33重量份、松蕈11-21重量份、百合花12-28重量份、假蒟叶15-25重量份、细辛14-24重量份、青木香10-30重量份、石见穿10-20重量份、胡荽2-4重量份、三七11-21重量份、杜仲13-33重量份、萆薢12-22重量份、素馨花15-35重量份、囊荷10-30重量份、鸡肾参14-28重量份、番泻叶13-31重量份、石刁柏14-32重量份、漆大姑15-25重量份、漏芦10-34重量份、叉歧繁缕12-22重量份、蔊菜10-30重量份、五除叶10-20重量份、花苳14-28重量份、附子3-5重量份、枸骨根15-35重量份和柔软石韦10-30重量份。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的治疗桥本氏病的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成: 芥苳16重量份、蓬莪术24重量份、山慈菇14重量份、栗菰25重量份、松蕈20重量份、百合花15重量份、假蒟叶23重量份、细辛17重量份、青木香30重量份、石见穿14重量份、胡荽3重量份、三七20重量份、杜仲18重量份、萆薢14重量份、素馨花32重量份、囊荷12重量份、鸡肾参25重量份、番泻叶30重量份、石刁柏26重量份、漆大姑22重量份、漏芦30重量份、叉歧繁缕17重量份、蔊菜25重量份、五除叶12重量份、花苳24重

量份、附子3重量份、枸骨根31重量份和柔软石韦20重量份。

8. 根据权利要求1-7任一项所述的治疗桥本氏病的药物组合物的制备方法,其特征在于,当所述药物组合物的剂型为颗粒剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将所述原料药材按所述比例混合,加相对于混合物4~8倍的醇浓度为85%~95%的乙醇,加热至沸腾回流3~5小时,过滤,采用渗漉法以每分钟1~2ml的速度缓缓渗漉,收集渗漉液,随后在真空度0.06~0.09Mpa下减压浓缩至50~60℃时相对密度为1.04~1.10的膏体,喷雾干燥,喷雾干燥机的进风温度160~175℃、出风温度80~85℃,随后粉碎成粉末,制成干膏粉;

第二步,在获得的干膏粉中加入相对于干膏粉质量0.2~0.4倍的蔗糖粉和0.1~0.2倍的糊精,制成颗粒,于40~50℃干燥,获得颗粒剂。

9. 根据权利要求1-7任一项所述的治疗桥本氏病的药物组合物的制备方法,其特征在于,当所述药物组合物的剂型为胶囊剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将所述原料药材按比例混合,加入相对于混合物质量2~4倍的醇浓度为85~95%的乙醇,加热回流1~3小时,提取,过滤获得第一提取液;过滤获得的药渣再加入相对于所述药渣质量1~2倍的醇浓度为85~95%的乙醇,加热回流1~3小时,提取,过滤获得第二提取液;将第一提取液和第二提取液合并,减压浓缩除去乙醇溶剂,干燥,获得干膏;

第二步,将第一步获得的干膏放置在超微粉碎机中粉碎1~2小时,粉碎,过筛,获得300目~400目的超微细粉;

第三步,在第二步获得的超微细粉中依次加入滑石粉、硬脂酸镁,进行混匀处理,即得胶囊内容物;所述超微细粉、硬脂酸镁和滑石粉的重量比为100:0.15~0.5:0.15~0.5,将所述胶囊内容物装入胶囊壳体中,即得胶囊剂成品。

10. 根据权利要求1-7任一项所述的治疗桥本氏病的药物组合物的制备方法,其特征在于,当所述药物组合物的剂型为粉针剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将所述原料药材按比例混合,放入超微粉碎机中粉碎成0.1~10μm体积平均粒径的微米级颗粒和粒径小于0.1μm体积平均粒径的纳米级颗粒组成的混合粉料,所述混合粉料的得粉率至少为95%;

第二步,在第一步获得的混合粉料中加入相对于所述混合粉料的质量3~5倍的醇浓度为85%~95%的乙醇,搅拌溶解获得乙醇溶液,将乙醇溶液在5℃~10℃的条件下静置24~36小时,采用渗漉法以每分钟1~2ml的速度缓缓渗漉,收集渗漉液,浓缩并干燥,并在此放入超微粉碎机中粉碎40~60分钟,获得0.1~10μm体积平均粒径的微米级颗粒和粒径小于0.1μm体积平均粒径的纳米级颗粒组成的混合粉料,所述混合粉料的得粉率至少为95%;

第三步,取第二步获得的混合粉料10g~20g,加入丙二醇30g~50g,加200ml注射用水,搅拌使其溶解,进一步加注射用水至1000ml,再加入1g~1.5g针用活性炭,充分搅拌30~50分钟;脱炭过滤;用0.22~0.24μm微孔滤膜过滤;冷冻干燥得无菌粉末,分装灌装。

一种治疗桥本氏病的药物组合物及其制备方法

[0001]

技术领域

[0002] 本发明涉及药物制剂技术领域,特别涉及一种治疗桥本氏病的药物组合物及其制备方法。

[0003]

背景技术

[0004] 桥本氏病是慢性淋巴细胞性甲状腺炎的简称,属中医“癭病”范畴。它是以甲状腺组织中大量淋巴细胞浸润和血清中出现大量抗甲状腺抗体为主要病理特征的自身免疫性疾病。桥本氏病常见于中年女性,很多患者病程早期临床症状不明显,多以甲状腺弥漫性肿大而就诊,可有颈部紧束感,表现为甲状腺肿,起病缓慢,常在无意中发现,体积约为正常甲状腺的2-3倍,表面光滑,质地坚韧有弹性如橡皮,明显结节则少见,无压痛,与四周无粘连,可随吞咽运动活动,部分患者可有短时间甲亢症状出现,但最终绝大部分患者会出现甲状腺功能减退。

[0005] 患者病理改变主要表现为,腺体大多呈弥漫性肿大,质地坚实,表面苍白,切面均匀呈分叶状,无坏死或钙化。初期甲状腺腺泡上皮呈炎症性破坏、基膜断裂,胞浆呈现不同程度的伊红着色,表示细胞功能正常,并有甲状腺腺泡增生等变化,为本病的特征性病理。

[0006] 后期甲状腺明显萎缩,腺泡变小和数目减少,空腔中含极少胶样物质。最具特征的改变为间质各处有大量浆细胞和淋巴细胞浸润及淋巴滤泡形成,其中偶可找到异物巨细胞。此外尚有中等度的结缔组织增生。

[0007] 西医对HT的治疗,甲状腺激素替代治疗是终身的,一旦中断,甲减会在一定时间后重现,甚至加重。免疫疗法是近年研究的热点,短期使皮质激素,也可采用雷公藤或其它免疫抑制剂,但大量临床资料表明对自身免疫性反应本身不具显的免疫调节作用,更多患者在甲状腺功能纠正后长时间抗体滴度不能恢复正常,高滴度甲状腺自身抗体不降,复发率高。更由于全身免疫抑制剂的严重副作用,使人有所顾虑。而对于手术治疗,尽管有人认为,在HT基础上发生甲状腺恶性肿瘤的可能极大,主张对明确诊断者,尤其是细针穿刺细胞学检查发现异常细胞及放射性核素检查表现为冷结节的HT患者,应该及时手术。但大多数内分泌学专家认为,HT一般不宜手术治疗,只有在患者出现明显压迫症状或考虑恶变可能时才考虑手术治疗。因此,对于如何正确、有效、安全地治疗HT,西医目前遇到了不小的困惑。

[0008] 目前西药治疗存在治标不治本,不利于治疗,而且常用有依赖性和副作用。

[0009]

发明内容

[0010] 本发明所要解决的技术问题在于,提供一种治疗桥本氏病的药物组合物及其制备方法,本发明具有疏肝理气、滋补肝肾、宁心安神、祛痰散结和驱除邪毒的功效,具有起效

快、有效率高、疗效确切、治疗疗程短、无毒副作用,价格低等优势。

[0011] 为了解决上述技术问题,本发明提供一种治疗桥本氏病的药物组合物,其中,由以下原料药材制成:荠苎、蓬莪术、山慈菇、栗菰、松蕈、百合花、假蒟叶、细辛、青木香、石见穿、胡荽、三七、杜仲、葶藶、素馨花、囊荷、鸡肾参、番泻叶、石刁柏、漆大姑、漏芦、叉歧繁缕和蔊菜。

[0012] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成:荠苎12-22重量份、蓬莪术15-35重量份、山慈菇10-20重量份、栗菰13-33重量份、松蕈11-21重量份、百合花12-28重量份、假蒟叶15-25重量份、细辛14-24重量份、青木香10-30重量份、石见穿10-20重量份、胡荽2-4重量份、三七11-21重量份、杜仲13-33重量份、葶藶12-22重量份、素馨花15-35重量份、囊荷10-30重量份、鸡肾参14-28重量份、番泻叶13-31重量份、石刁柏14-32重量份、漆大姑15-25重量份、漏芦10-34重量份、叉歧繁缕12-22重量份和蔊菜10-30重量份。

[0013] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成:荠苎14-20重量份、蓬莪术15-35重量份、山慈菇10-20重量份、栗菰15-30重量份、松蕈12-20重量份、百合花14-26重量份、假蒟叶15-25重量份、细辛15-23重量份、青木香10-30重量份、石见穿10-20重量份、胡荽2-4重量份、三七12-20重量份、杜仲15-30重量份、葶藶14-21重量份、素馨花15-35重量份、囊荷10-30重量份、鸡肾参14-28重量份、番泻叶13-30重量份、石刁柏15-32重量份、漆大姑15-25重量份、漏芦10-32重量份、叉歧繁缕12-20重量份和蔊菜10-30重量份。

[0014] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成:荠苎16重量份、蓬莪术24重量份、山慈菇14重量份、栗菰25重量份、松蕈20重量份、百合花15重量份、假蒟叶23重量份、细辛17重量份、青木香30重量份、石见穿14重量份、胡荽3重量份、三七20重量份、杜仲18重量份、葶藶14重量份、素馨花32重量份、囊荷12重量份、鸡肾参25重量份、番泻叶30重量份、石刁柏26重量份、漆大姑22重量份、漏芦30重量份、叉歧繁缕17重量份和蔊菜25重量份。

[0015] 所述药物组合物中各原料药材还包括:五除叶、花葱、附子、枸骨根和柔软石韦。

[0016] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成:荠苎12-22重量份、蓬莪术15-35重量份、山慈菇10-20重量份、栗菰13-33重量份、松蕈11-21重量份、百合花12-28重量份、假蒟叶15-25重量份、细辛14-24重量份、青木香10-30重量份、石见穿10-20重量份、胡荽2-4重量份、三七11-21重量份、杜仲13-33重量份、葶藶12-22重量份、素馨花15-35重量份、囊荷10-30重量份、鸡肾参14-28重量份、番泻叶13-31重量份、石刁柏14-32重量份、漆大姑15-25重量份、漏芦10-34重量份、叉歧繁缕12-22重量份、蔊菜10-30重量份、五除叶10-20重量份、花葱14-28重量份、附子3-5重量份、枸骨根15-35重量份和柔软石韦10-30重量份。

[0017] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成:荠苎16重量份、蓬莪术24重量份、山慈菇14重量份、栗菰25重量份、松蕈20重量份、百合花15重量份、假蒟叶23重量份、细辛17重量份、青木香30重量份、石见穿14重量份、胡荽3重量份、三七20重量份、杜仲18重量份、葶藶14重量份、素馨花32重量份、囊荷12重量份、鸡肾参25重量份、番泻叶30重量份、石刁柏26重量份、漆大姑22重量份、漏芦30重量份、叉歧繁缕17重量份、蔊菜25重量份、五除叶12重量份、花葱24重量份、附子3重量份、枸骨根31重量份和柔软石韦20重量份。

[0018] 当所述药物组合物的剂型为颗粒剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将所述原料药材按所述比例混合,加相对于混合物4~8倍的醇浓度为85%~95%的乙醇,加热至沸腾回流3~5小时,过滤,采用渗漉法以每分钟1~2ml的速度缓缓渗漉,

收集渗漉液,随后在真空度0.06~0.09Mpa下减压浓缩至50~60℃时相对密度为1.04~1.10的膏体,喷雾干燥,喷雾干燥机的进风温度160~175℃、出风温度80~85℃,随后粉碎成粉末,制成干膏粉;

第二步,在获得的干膏粉中加入相对于干膏粉质量0.2~0.4倍的蔗糖粉和0.1~0.2倍的糊精,制成颗粒,于40~50℃干燥,获得颗粒剂。

[0019] 当所述药物组合物的剂型为胶囊剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将所述原料药材按比例混合,加入相对于混合物质量2~4倍的醇浓度为85~95%的乙醇,加热回流1~3小时,提取,过滤获得第一提取液;过滤获得的药渣再加入相对于所述药渣质量1~2倍的醇浓度为85~95%的乙醇,加热回流1~3小时,提取,过滤获得第二提取液;将第一提取液和第二提取液合并,减压浓缩除去乙醇溶剂,干燥,获得干膏;

第二步,将第一步获得的干膏放置在超微粉碎机中粉碎1~2小时,粉碎,过筛,获得300目~400目的超微细粉;

第三步,在第二步获得的超微细粉中依次加入滑石粉、硬脂酸镁,进行混匀处理,即得胶囊内容物;所述超微细粉、硬脂酸镁和滑石粉的重量比为100:0.15~0.5:0.15~0.5,将所述胶囊内容物装入胶囊壳体中,即得胶囊剂成品。

[0020] 当所述药物组合物的剂型为粉针剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将所述原料药材按比例混合,放入超微粉碎机中粉碎成0.1~10μm体积平均粒径的微米级颗粒和粒径小于0.1μm体积平均粒径的纳米级颗粒组成的混合粉料,所述混合粉料的得粉率至少为95%;

第二步,在第一步获得的混合粉料中加入相对于所述混合粉料的质量3~5倍的醇浓度为85%~95%的乙醇,搅拌溶解获得乙醇溶液,将乙醇溶液在5℃~10℃的条件下静置24~36小时,采用渗漉法以每分钟1~2ml的速度缓缓渗漉,收集渗漉液,浓缩并干燥,并在此放入超微粉碎机中粉碎40~60分钟,获得0.1~10μm体积平均粒径的微米级颗粒和粒径小于0.1μm体积平均粒径的纳米级颗粒组成的混合粉料,所述混合粉料的得粉率至少为95%;

第三步,取第二步获得的混合粉料10g~20g,加入丙二醇30g~50g,加200ml注射用水,搅拌使其溶解,进一步加注射用水至1000ml,再加入1g~1.5g针用活性炭,充分搅拌30~50分钟;脱炭过滤;用0.22~0.24μm微孔滤膜过滤;冷冻干燥得无菌粉末,分装灌封。

[0021] 本发明的有益效果是:本发明具有疏肝理气、滋补肝肾、宁心安神、祛痰散结和驱除邪毒的功效,具有起效快、有效率高、疗效确切、治疗疗程短、无毒副作用,价格低等优势。

[0022]

具体实施方式

[0023] 本发明以疏肝理气、滋补肝肾为主要治疗原则,治疗桥本氏病,其中,由以下原料药材制成:茺蔚、蓬莪术、山慈菇、栗菰、松蕈、百合花、假蒟叶、细辛、五除叶、青木香、石见穿、胡荽、三七、杜仲、萆薢、素馨花、囊荷、柔软石韦、鸡肾参、花葱、番泻叶、石刁柏、附子、漆大姑、枸骨根、漏芦、叉歧繁缕和蔊菜。

[0024] 其中,上述原料药材的药理如下:

叉歧繁缕:出处:《高原中草药治疗手册》。来源:为石竹科植物叉歧繁缕的全草。8~9月采收。性味:甘,微寒。归经:入肝、肾、心包经。主治:清热凉血。治结核发热,久疟发热,盗汗

骨蒸。

[0025] 番泻叶：别名：泻叶。来源：本品为豆科植物狭叶番泻 *Cassia angustifolia* Vahl 或尖叶番泻 *Cassia acutifolia* Delile 的干燥小叶。性味：甘、苦，寒。归经：归大肠经。主治：泻热行滞，通便，利水。用于热结积滞，便秘腹痛，水肿胀满。

[0026] 漆大姑：出处：《岭南采药录》。别名：毛漆、毛七哥（《陆川本草》），毛七公、大毛七、算盘子、野南瓜（《南宁市药物志》），漆大伯（广州部队《常用中草药手册》），杨漆姑婆（《南方主要有毒植物》），藤篮果（《云南中草药》），痒树棵（《云南中草药选》）。性味：①《陆川本草》：“辛涩，寒。”②《广西中草药》：“味苦甘涩，性平。”主治：驱风利湿，散瘀，止血，消肿。治急性胃肠炎，痢疾，风湿关节痛，跌打损伤，创伤出血，漆疮，湿疹，皮炎。①《岭南采药录》：“凡患漆疮皮肤红肿作痒，取其叶煎水洗之。”②《陆川本草》：“止血，驱风，消肿。治刀伤出血，血风瘙痒，疮疖痘毒。”

柔软石韦：出处：出自《峨嵋药植》。别名：石岩金、毛石韦、星星草、小经刀草、牛舌条、大石韦、大刀草。来源：药材基源：为水龙骨科植物柔软石韦的叶。拉丁植物动物矿物名：*Pyrrosia mollis* (Kunze) Ching [*Niphobolus mollis* Kunze]。采收和储藏：全年均可采收，洗净，鲜用或晒干。性味：苦；甘；凉。归经：肝；肾；膀胱经。主治：清热；利尿通淋。主小便不利；尿路感染；肾炎水肿。

[0027] 三七：出处：《纲目》。别名：山漆、金不换（《纲目》），血参（《医林纂要》），参三七（《本草便读》），田三七、田漆（《伪药条辨》），田七（《岭南采药录》）。来源：为五茄科植物人参三七的根。夏末、秋初开花前、或冬季种子成熟后采收。选生3~7年以上者，挖取根部，去净泥土，剪除细根及茎基，晒至半干，反复搓揉，然后晒干。再置容器内，加入蜡块，反复振荡，使表面光亮呈棕黑色。本品以夏、秋采者，充实饱满，品质较佳，称为“春七”；冬采者，形瘦皱缩，质量较差，称为“冬七”。其剪下的粗支根，称为“筋条”；较细者为“剪口三七”；最细者为“绒根”。性味：甘微苦，温。①《纲目》：“甘微苦，温，无毒。”②《本草汇言》：“味甘微苦，性平，无毒。”归经：入肝、胃、大肠经。①《本草汇言》：“入阳明、厥阴经。”②《本草求真》：“入肝、胃，兼入心、大肠。”③《本草再新》：“入肺、肾二经。”主治：止血，散瘀，消肿，定痛。治吐血，咳血，衄血，便血，血痢，崩漏，症瘕，产后血晕，恶露不下，跌扑瘀血，外伤出血，痈肿疼痛。①《纲目》：“止血，散瘀，定痛。金刃箭伤，跌扑杖疮，血出不止者，嚼烂涂，或为末掺之，其血即止。亦主吐血，衄血，下血，血痢，崩中，经水不止，产后恶血不下，血运，血痛，赤目，痈肿，虎咬，蛇伤诸病。”②《玉揪药解》：“和营止血，通脉行瘀，行瘀血而敛新血。凡产后、经期、跌打、痈肿，一切瘀血皆破；凡吐血、崩漏、刀伤、箭射，一切新血皆止。”

假蒟叶：出处：《生草药性备要》。来源：为胡椒科植物假蒟的叶片。性味：①《生草药性备要》：“味苦，性温，无毒。”②《本草求真》：“苦辛，温。”主治：温中，行气，祛风，消肿。治胃寒痛，腹痛气胀，风湿腰痛，产后气虚脚肿，跌打肿痛，外伤出血。①《生草药性备要》：“祛风，产后气虚脚肿，煮大头鱼食或煲水洗。”②《陆川本草》：“行气消肿，止痛，驱风。治脚气浮肿，腹痛气胀。”③《南宁市药物志》：“祛风，温中，治胃寒痛，洗烂脚。”

蓬莪术：出处：侯宁极《药谱》。别名：蓬莪茂（《药性论》），莪药（《唐本草》），蓬莪莲（《日华子本草》），广茂（《珍珠囊》），蓬术（《普济方》），莪莲（《本草备要》），蓬莲（《本经逢原》），羌七（《生草药性备要》），广术（《本草求真》），黑心姜（《岭南采药录》），文术（《四川中药志》）。来源：为姜科植物莪术的根茎。秋、冬均可采挖，去净泥土，蒸熟后，晒干，除净毛须及杂质。

性味:苦辛,温。①《开宝本草》:“味苦辛;温,无毒。”②《医学启源》:“味苦,平。”归经:入肝、脾经。①《雷公炮制药性解》:“入肺、脾二经。”②《本草汇言》:“入足厥阴肝经。”③《本草再新》:“入心、肾二经。”主治:行气,破血,消积,止痛。治心腹胀痛,症瘕,积聚,宿食不消,妇女血瘀经闭,跌打损伤作痛。①《药性论》:“治女子血气心痛,破瘀癖冷气,以酒醋摩服。”②《日华子本草》:“治一切气,开胃消食,通月经,消瘀血,止扑损痛,下血及内损恶血等。”③《开宝本草》:“主心腹痛,中恶,疟忤,霍乱,冷气吐酸水,解毒,食饮不消,酒研服之。又疗妇人血气,丈夫奔豚。”④《医学启源》:“主心膈痛。”⑤王好古:“通肝经聚血。”⑥《品汇精要》:“破积聚。”⑦《医学入门》:“能逐水,治心痹病,破气痞。”⑧《本草通玄》:“专走肝家,破积聚恶血,疏痰食作痛。”⑨《生草药性备要》:“敷疮消肿,散瘀止痛。亦能止血理跌打。”⑩《会约医镜》:“治气滞膨胀,气肿,水肿。”

草薢:出处:《本经》。别名:百枝(《吴普本草》),竹木(《雷公炮炙论》),赤节(《别录》),白菝葜(《日华子本草》),粉草薢(《本草从新》),金刚、硬饭团(《植物名实图考长编》),山田薯、土薯蕷(《泉州本草》),麻甲头(《广东中医》5(11):500,1960)。来源:为薯蕷科植物粉背薯蕷、叉蕊薯蕷、山草薢或纤细薯蕷等的块茎。春、秋均可采挖。挖出后洗净除去须根,切片晒干。性味:苦,平。①《本经》:“苦,平。”②《别录》:“甘,无毒。”③《滇南本草》:“性微温,味微酸。”归经:入肝、胃、膀胱经。①《滇南本草》:“入肝、脾、膀胱经。”②《纲目》:“入足阳明、厥阴经。”③《雷公炮制药性解》:“入脾、肾、膀胱三经。”主治:祛风,利湿。治风湿顽痹,腰膝疼痛,小便不利,淋浊,遗精,湿热疮毒。①《本经》:“主腰背痛,强骨节,风寒湿周痹,恶疮不瘳,热气。”②《别录》:“伤中悲怒。阴痿失溺,关节者血,老人五缓。”③《药性论》:“治冷风顽痹,腰脚不遂,手足惊掣,主男子臂腰痛久冷,是肾间有膀胱宿水。”④《日华子本草》:“治瘫痪软风,头旋痼疾,补水藏,坚筋骨,益精明目,中风失音。”⑤王好古:“补肝虚。”⑥《滇南本草》:“治风寒,温经络,腰膝疼,遍身顽麻,利膀胱水道,赤白便浊。”⑦《纲目》:“治白浊,茎中痛,痔瘡坏疮。”

胡荽:出处:《食疗本草》。别名:香菜(《韵略》),香荽(《本草拾遗》),胡菜(《外台》),荽荳(《唐小说》),园荽(《东轩笔录》),荳荽(《日用本草》),荳荽(《普济方》),荳荽菜、荳荽草、满天星(《湖南药物志》)。来源:为伞形科荳荽的带根全草。春季采收,洗净,晒干。性味:辛,温。①《食疗本草》:“平。”②《本草拾遗》:“味辛,温。”③《嘉佑本草》:“辛,温,微毒。一云微寒。”归经:入肺、脾经。①《雷公炮制药性解》:“入肺、脾二经。”②《本草经疏》:“入太阴、阳明经。”③《本草汇言》:“入手少阴,足太阴、厥阴经。”主治:发汗透疹,消食下气。治麻疹透发不快,食物积滞。①崔禹锡《食经》:“调食下气。”②《食疗本草》:“利五脏,补筋脉,主消谷能食,治肠风,热饼裹食。”③《嘉佑本草》:“消谷,治五脏,补不足,利大小肠,通小腹气,拔四肢热,止头痛,疗痧疹、豌豆疮不出,作酒喷之立出,通心窍。”④《日用本草》:“消谷化气,通大小肠结气。治头疼齿病,解鱼肉毒。”⑤《医林纂要》:“升散阴气,辟邪气,发汗,托疹。”⑥陈念祖:“化痰。”

附子:别名:附片、盐附子、黑顺片、白附片。来源:本品为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的子根的加工品。6 月下旬至8 月上旬采挖,除去母根、须根及泥沙,习称“泥附子”,加工成下列品种。性味:辛、甘,大热;有毒。归经:归心、肾、脾经。主治:回阳救逆,补火助阳,逐风寒湿邪。用于亡阳虚脱,肢冷脉微,阳萎,宫冷,心腹冷痛,虚寒吐泻,阴寒水肿,阳虚外感,寒湿痹痛。

[0028] 鸡肾参:别名:对对参、双肾参、厚瓣玉凤花、双合草。来源:兰科玉凤花属植物鸡肾参 *Habenaria delavayi* Finet, 以块根入药。秋季采集,洗净,鲜用或晒干。性味:甘、苦,温。主治:补肾益气。用于肾虚腰痛,肾炎,疝气,神经功能症。

[0029] 花蕊:出处:《吉林中草药》。别名:电灯花(《内蒙古中草药》),灯音花儿(蒙名)。来源:为花蕊科植物丝花花蕊的根茎及根。秋季采收,洗净泥土,晒干。性味:《内蒙古中草药》:“苦,平。”主治:祛痰,止血,镇静。治急、慢性支气管炎,胃溃疡出血,咳血,衄血,子宫出血,癫痫失眠,月经过多。①《吉林中草药》:“祛痰,止血,镇静。治痰多咳嗽,癫痫失眠,月经过多。”②《黑龙江常用中草药手册》:“治急、慢性支气管炎,咳血,吐血,衄血,便血,子宫出血。”

百合花:出处:《滇南本草》。来源:为百合花科植物百合花等的花蕾。性味:《滇南本草》:“性微寒平,味甘微苦。”归经:《滇南本草》:“入肺。”主治:润肺,清火,安神。治咳嗽,眩晕,夜寐不安,天疱湿疮。①《滇南本草》:“止咳嗽,利小便,安神宁心定志。”②《纲目》:“治小儿天疱湿疮,暴干研末,菜子油涂。”③《要药分剂》:“润肺清火。”

山慈菇:来源:本品为兰科植物杜鹃兰 *Cremastra appendiculata* (D. Don) Makino、独蒜兰 *Pleione bulbocodioides* (Franch.) Rolfe 或云南独蒜兰 *Pleione yunnanensis* Rolfe 的干燥假鳞茎。前者习称“毛慈菇”,后二者习称“冰球子”。夏、秋二季采挖,除去地上部分及泥沙,分开大小置沸水锅中蒸煮至透心,干燥。性味:甘、微辛,凉。归经:归肝、脾经。主治:清热解毒,化痰散结。用于痈肿疔毒,瘰癧痰核,淋巴结结核,蛇虫咬伤。

[0030] 漏芦:出处:《本经》。别名:野兰(《本经》),鬼油麻(《日华子本草》),独花山牛蒡、和尚头花。来源:为菊科植物祁州漏芦或禹州漏芦的根。秋季采挖,除去残茎及须根,洗净泥土,晒干。性味:苦咸,寒。①《本经》:“味苦咸,寒。”②《别录》:“大寒,无毒。”③《本草正》:“味微咸,性寒,有小毒。”归经:入胃、大肠经。①李杲:“手、足阳明。”②《本草从新》:“入胃、大肠,通肺、小肠。”③《玉楸药解》:“入足少阴肾、足厥阴肝经。”主治:清热解毒,消肿排脓,下乳,通筋脉。治痈疽发背,乳房肿痛。乳汁不通,瘰癧恶疮,湿痹筋脉拘牵,骨节疼痛,热毒血痢,痔疮出血。①《本经》:“主皮肤热,恶疮疽痔,湿痹,下乳汁。”②《别录》:“止遗溺,热气疮痒如麻豆,可作浴汤。”③陶弘景:“疗诸瘰癧。”④《药性论》:“治身上热毒风生恶疮,皮肤瘙痒癰疹。”⑤《本草拾遗》:“杀虫,洗疮疥用之。”⑥《日华子本草》:“治小儿壮热,通小肠,(治)泄精,尿血,风赤眼,乳痈,发背,瘰癧,肠风,排脓,补血,治扑损,续筋骨,敷金疮,止血长肉,通经脉。”⑦《山西中药志》:“清热凉血,治热毒血痢,鼻衄,血痔,温疫等症。”

五除叶:出处:出自《云南思茅中草药选》。别名:大漆王叶。来源:药材基源:为芸香科植物山吴萸的叶。拉丁植物动物矿物名: *Evodia trichotoma* (Lour.) Pier. [*Tetradium trichotoma* Lour.]。采收和储藏:夏、秋季采收,鲜用或晒干备用。性味:辛;苦;温。归经:肺;胃经。主治:祛风除湿;散寒止痛。主小儿麻痹后贵症;风湿关节痛;湿疹;荨麻疹;疮疡;风寒头痛。

[0031] 石见穿:别名:石打穿、月下红、小红参、紫丹花。来源:为唇形科鼠尾草属植物紫参 *Salvia chinensis* Benth., 以全草入药。开花期采割全草,晒干。性味:微苦,平。主治:清热解毒,活血镇痛。用于黄疸型肝炎,癌症,肾炎,白带,痛经,淋巴结结核,象皮病;外用治面神经麻痹,乳腺炎,疖肿。

[0032] 素馨花:出处:《纲目》。别名:耶悉茗花(《南方草木状》),野悉蜜(《酉阳杂俎》),玉

芙蓉(《花镜》),素馨针(《广东中药》)。来源:为木犀科植物素馨花的干燥花蕾。夏、秋采收,在清晨太阳未出时采摘花蕾,隔水蒸约20分钟,然后取出晒干。性味:《广东中药》II:“性平,无毒。”主治:①《岭南采药录》:“解心气郁痛,止下痢腹痛。”②广州部队《常用中草药手册》:“治肝炎、肝硬化的肝区痛。胸肋不舒,心胃气痛,下痢腹痛。”

栗麸:出处:出自《本草纲目》。别名:栗子内薄皮、栗蓬内膈断薄衣。来源:药材基源:为壳斗科植物栗的内果皮。拉丁植物动物矿物名:Castanea mollissima Bl.采收和储藏:剥取栗仁时收集,阴干。性味:甘;涩;性平。主治:散结下气;养颜。主骨鲠;瘰癧;反胃;面有皱纹。

[0033] 蔊菜:别名:野菜子、铁菜子、野油菜、干油菜、山芥菜、地豇豆。来源:十字花科蔊菜属植物蔊菜Rorippa montana (Wall.) Small或江剪刀草Rorippa indica (L.) Hiern.,以全草入药。夏秋采收,晒干。性味:甘、淡,凉。主治:清热解毒,镇咳,利尿。用于感冒发热,咽喉肿痛,肺热咳嗽,慢性气管炎,急性风湿性关节炎,肝炎,小便不利;外用治漆疮,蛇咬伤,疔疮肿痛。

[0034] 芥苳:出处:《别录》。别名:苳、蓂苳(《尔雅》),杏参(《本草图经》),杏叶沙参、白面根(《救荒本草》),甜桔梗(《纲目》),土桔梗(《本草原始》),空沙参(《本草从新》),梅参、长叶沙参(《浙江民间常用草药》)。来源:为桔梗科植物芥苳的根。性味:甘,寒。①《别录》:“甘,寒。”②《千金翼·本草》:“无毒。”③《本草从新》:“甘淡,微寒。”归经:①《得配本草》:“入手太阴经。”②《本草求真》:“入肺、脾。”主治:清热,解毒,化痰。治燥咳,喉痛,消渴,疔疮肿毒。①《别录》:“解百药毒。”②《食医心镜》:“利肺气,和中,明目,止痛。”③《日华子本草》:“治蛇虫咬,热狂温疾,署毒箭。”④《纲目》:“主咳嗽,消渴强中,疮毒疗肿。”⑤《饮片新参》:“治虚损肺热燥咳,生津液,养胃退蒸。”⑥《科学的民间药草》:“适合于咽喉炎,急性气管炎等,粘滑祛痰。”⑦《浙江中药手册》:“清肺火,化燥痰。治肺热咳嗽,疗心胸结热。”

石刁柏:别名:小百部、山文竹。来源:为百合花科植物石刁柏Asparagus officinalis L.的块根。春、秋季来挖块根,洗净,开水烫后晒干。性味:性微温,味苦、微辛。主治:润肺镇咳,祛痰杀虫。用于肺热咳嗽、杀疳虫;外治皮肤疥癣及寄生虫。

[0035] 杜仲:别名:扯丝皮、思仲、丝棉皮、玉丝皮。来源:本品为杜仲科植物杜仲Eucommia ulmoides Oliv. 的干燥树皮。4~6月剥取,刮去粗皮,堆置“发汗”至内皮呈紫褐色,晒干。性味:甘,温。归经:归肝、肾经。主治:补肝肾,强筋骨,安胎。用于肾虚腰痛,筋骨无力,妊娠漏血,胎动不安;高血压。

[0036] 枸骨根:出处:《福建民间草药》。别名:功劳根(《浙江民间草药》)。来源:为冬青科植物枸骨的根。全年可采。性味:①《福建民间草药》:“苦,微寒,无毒。”②《浙江民间草药》:“味微苦带酸,性平,无毒。”主治:补肝肾,清风热。治腰膝痿弱,关节疼痛,头风,赤眼,牙痛。①《福建民间草药》:“补肝肾,健腰膝,凉血清热,逐风疗痹。”②《江西中药》:“用作强壮药,适用于腰膝痿弱。”③《广西中药志》:“去痰痹。”

细辛:来源:本品为马兜铃科植物北细辛Asarum heterotropoides Fr. Schmidt var. mandshuricum (Maxim.) Kitag.、汉城细辛Asarum sieboldii Miq. var. seoulense Nakai或华细辛Asarum sieboldii Miq.的干燥全草。前二种习称“辽细辛”。夏季果熟期或初秋采挖,除去泥沙,阴干。性味:辛,温。归经:归心、肺、肾经。主治:祛风散寒,通窍止痛,温肺化饮。用于风寒感冒,头痛,牙痛,鼻塞鼻渊,风湿痹痛,痰饮喘咳。

[0037] 松茸：出处：宋代陈仁玉《菌谱》载：“松茸，生松阴，采无时……人有病漫浊不禁者，偶啜松下菌，病良已，此其效也。”上所述即为口蘑科真菌松口蘑。又《滇南本草》所载之松菌亦指本品。别名：松菌、松蘑、松茸、鸡丝菌、大花菌、大脚菇、青岗菌。来源：药材基源：为口蘑科真菌松口蘑的子实体。性味：甘；性平；主治：舒筋活络；理气化痰；利湿别浊。主腰腿疼痛；手足麻木；筋络不舒；痰多气短；小便淋浊。

[0038] 囊荷：别名：阳藿、羊藿姜、土里开花、盐藿。来源：姜科姜属植物囊荷 *Zingiber mioga* (Thunb.) Rosc.，以根状茎入药。四季可采挖，洗净，鲜用或晒干。性味：辛，温。主治：温中理气，祛风止痛，止咳平喘。用于感冒咳嗽，气管炎，哮喘，风寒牙痛，脘腹冷痛，跌打损伤，腰腿痛，遗尿，月经错后，经闭，白带；外用治皮肤风疹，淋巴结结核。

[0039] 青木香：别名：土青木香、青藤香、蛇参根、独行根。来源：本品为马兜铃科植物马兜铃 *Aristolochia debilis* Sieb. et Zucc. 的干燥根。春、秋二季采挖，除去须根及泥沙，晒干。性味：辛、苦，寒。归经：归肺、胃经。主治：平肝止痛，解毒消肿。用于眩晕头痛，胸腹胀痛，痈肿疮疡，蛇虫咬伤。

[0040] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成：茺蔚12-22重量份、蓬莪术15-35重量份、山慈菇10-20重量份、栗苳13-33重量份、松茸11-21重量份、百合花12-28重量份、假蒟叶15-25重量份、细辛14-24重量份、青木香10-30重量份、石见穿10-20重量份、胡荽2-4重量份、三七11-21重量份、杜仲13-33重量份、葶藶12-22重量份、素馨花15-35重量份、囊荷10-30重量份、鸡肾参14-28重量份、番泻叶13-31重量份、石刁柏14-32重量份、漆大姑15-25重量份、漏芦10-34重量份、叉歧繁缕12-22重量份和蔊菜10-30重量份。

[0041] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成：茺蔚14-20重量份、蓬莪术15-35重量份、山慈菇10-20重量份、栗苳15-30重量份、松茸12-20重量份、百合花14-26重量份、假蒟叶15-25重量份、细辛15-23重量份、青木香10-30重量份、石见穿10-20重量份、胡荽2-4重量份、三七12-20重量份、杜仲15-30重量份、葶藶14-21重量份、素馨花15-35重量份、囊荷10-30重量份、鸡肾参14-28重量份、番泻叶13-30重量份、石刁柏15-32重量份、漆大姑15-25重量份、漏芦10-32重量份、叉歧繁缕12-20重量份和蔊菜10-30重量份。

[0042] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成：茺蔚16重量份、蓬莪术24重量份、山慈菇14重量份、栗苳25重量份、松茸20重量份、百合花15重量份、假蒟叶23重量份、细辛17重量份、青木香30重量份、石见穿14重量份、胡荽3重量份、三七20重量份、杜仲18重量份、葶藶14重量份、素馨花32重量份、囊荷12重量份、鸡肾参25重量份、番泻叶30重量份、石刁柏26重量份、漆大姑22重量份、漏芦30重量份、叉歧繁缕17重量份和蔊菜25重量份。

[0043] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成：茺蔚12-22重量份、蓬莪术15-35重量份、山慈菇10-20重量份、栗苳13-33重量份、松茸11-21重量份、百合花12-28重量份、假蒟叶15-25重量份、细辛14-24重量份、青木香10-30重量份、石见穿10-20重量份、胡荽2-4重量份、三七11-21重量份、杜仲13-33重量份、葶藶12-22重量份、素馨花15-35重量份、囊荷10-30重量份、鸡肾参14-28重量份、番泻叶13-31重量份、石刁柏14-32重量份、漆大姑15-25重量份、漏芦10-34重量份、叉歧繁缕12-22重量份、蔊菜10-30重量份、五除叶10-20重量份、花蕊14-28重量份、附子3-5重量份、枸骨根15-35重量份和柔软石韦10-30重量份。

[0044] 所述药物组合物由以下重量份数的原料药材制成：茺蔚16重量份、蓬莪术24重量份、山慈菇14重量份、栗苳25重量份、松茸20重量份、百合花15重量份、假蒟叶23重量份、细

辛17重量份、青木香30重量份、石见穿14重量份、胡荽3重量份、三七20重量份、杜仲18重量份、草薢14重量份、素馨花32重量份、囊荷12重量份、鸡肾参25重量份、番泻叶30重量份、石刁柏26重量份、漆大姑22重量份、漏芦30重量份、叉歧繁缕17重量份、焯菜25重量份、五除叶12重量份、花葱24重量份、附子3重量份、枸骨根31重量份和柔软石韦20重量份。

[0045] 当所述药物组合物的剂型为颗粒剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将所述原料药材按所述比例混合,加相对于混合物4~8倍的醇浓度为85%~95%的乙醇,加热至沸腾回流3~5小时,过滤,采用渗漉法以每分钟1~2ml的速度缓缓渗漉,收集渗漉液,随后在真空度0.06~0.09Mpa下减压浓缩至50~60℃时相对密度为1.04~1.10的膏体,喷雾干燥,喷雾干燥机的进风温度160~175℃、出风温度80~85℃,随后粉碎成粉末,制成干膏粉;

第二步,在获得的干膏粉中加入相对于干膏粉质量0.2~0.4倍的蔗糖粉和0.1~0.2倍的糊精,制成颗粒,于40~50℃干燥,获得颗粒剂。

[0046] 当所述药物组合物的剂型为胶囊剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将所述原料药材按比例混合,加入相对于混合物质量2~4倍的醇浓度为85~95%的乙醇,加热回流1~3小时,提取,过滤获得第一提取液;过滤获得的药渣再加入相对于所述药渣质量1~2倍的醇浓度为85~95%的乙醇,加热回流1~3小时,提取,过滤获得第二提取液;将第一提取液和第二提取液合并,减压浓缩除去乙醇溶剂,干燥,获得干膏;

第二步,将第一步获得的干膏放置在超微粉碎机中粉碎1~2小时,粉碎,过筛,获得300目~400目的超微细粉;

第三步,在第二步获得的超微细粉中依次加入滑石粉、硬脂酸镁,进行混匀处理,即得胶囊内容物;所述超微细粉、硬脂酸镁和滑石粉的重量比为100:0.15~0.5:0.15~0.5,将所述胶囊内容物装入胶囊壳体中,即得胶囊剂成品。

[0047] 当所述药物组合物的剂型为粉针剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将所述原料药材按比例混合,放入超微粉碎机中粉碎成0.1~10μm体积平均粒径的微米级颗粒和粒径小于0.1μm体积平均粒径的纳米级颗粒组成的混合粉料,所述混合粉料的得粉率至少为95%;

第二步,在第一步获得的混合粉料中加入相对于所述混合粉料的质量3~5倍的醇浓度为85%~95%的乙醇,搅拌溶解获得乙醇溶液,将乙醇溶液在5℃~10℃的条件下静置24~36小时,采用渗漉法以每分钟1~2ml的速度缓缓渗漉,收集渗漉液,浓缩并干燥,并在此放入超微粉碎机中粉碎40~60分钟,获得0.1~10μm体积平均粒径的微米级颗粒和粒径小于0.1μm体积平均粒径的纳米级颗粒组成的混合粉料,所述混合粉料的得粉率至少为95%;

第三步,取第二步获得的混合粉料10g~20g,加入丙二醇30g~50g,加200ml注射用水,搅拌使其溶解,进一步加注射用水至1000ml,再加入1g~1.5g针用活性炭,充分搅拌30~50分钟;脱炭过滤;用0.22~0.24μm微孔滤膜过滤;冷冻干燥得无菌粉末,分装灌装。

[0048]

以下采用实施例来详细说明本发明的实施方式,借此对本发明如何应用技术手段来解决技术问题,并达成技术效果的实现过程能充分理解并据以实施。

[0049]

实施例1 颗粒剂

本发明颗粒剂的制作过程为：取茺蔚160g、蓬莪术240g、山慈菇140g、栗苳250g、松茸200g、百合花150g、假苏叶230g、细辛170g、青木香300g、石见穿140g、胡荽30g、三七200g、杜仲180g、萆薢140g、素馨花320g、囊荷120g、鸡肾参250g、番泻叶300g、石刁柏260g、漆大姑220g、漏芦300g、叉歧繁缕170g和蔊菜250g；

第一步，将所述原料药材按所述比例混合，加相对于混合物5倍的醇浓度为90%的乙醇，加热至沸腾回流4小时，过滤，采用渗漉法以每分钟1.5ml的速度缓缓渗漉，收集渗漉液，随后在真空度0.07Mpa下减压浓缩至55℃时相对密度为1.07的膏体，喷雾干燥，喷雾干燥机的进风温度170℃、出风温度80℃，随后粉碎成粉末，制成干膏粉；

第二步，在获得的干膏粉中加入相对于干膏粉质量0.3倍的蔗糖粉和0.15倍的糊精，制成颗粒，于45℃干燥，获得颗粒剂。

[0050]

实施例2 胶囊剂

本发明胶囊剂的制作过程为：取茺蔚150g、蓬莪术320g、山慈菇200g、栗苳170g、松茸120g、百合花150g、假苏叶210g、细辛160g、青木香300g、石见穿100g、胡荽30g、三七140g、杜仲280g、萆薢200g、素馨花320g、囊荷200g、鸡肾参280g、番泻叶150g、石刁柏310g、漆大姑250g、漏芦300g、叉歧繁缕140g和蔊菜200g；

第一步，将所述原料药材按比例混合，加入相对于混合物质量3倍的醇浓度为85%的乙醇，加热回流2小时，提取，过滤获得第一提取液；过滤获得的药渣再加入相对于所述药渣质量1.5倍的醇浓度为90%的乙醇，加热回流2小时，提取，过滤获得第二提取液；将第一提取液和第二提取液合并，减压浓缩除去乙醇溶剂，干燥，获得干膏；

第二步，将第一步获得的干膏放置在超微粉碎机中粉碎2小时，粉碎，过筛，获得350目的超微细粉；

第三步，在第二步获得的超微细粉中依次加入滑石粉、硬脂酸镁，进行混匀处理，即得胶囊内容物；所述超微细粉、硬脂酸镁和滑石粉的重量比为100:0.3:0.5，将所述胶囊内容物装入胶囊壳体中，即得胶囊剂成品。

[0051]

实施例3 粉针剂

本发明的粉针剂的制作过程为：取茺蔚160g、蓬莪术240g、山慈菇140g、栗苳250g、松茸200g、百合花150g、假苏叶230g、细辛170g、青木香300g、石见穿140g、胡荽30g、三七200g、杜仲180g、萆薢140g、素馨花320g、囊荷120g、鸡肾参250g、番泻叶300g、石刁柏260g、漆大姑220g、漏芦300g、叉歧繁缕170g、蔊菜250g、五除叶120g、花葱240g、附子30g、枸骨根310g和柔软石韦200g；

第一步，将所述原料药材按比例混合，放入超微粉碎机中粉碎成0.7μm体积平均粒径的微米级颗粒和粒径小于0.1μm体积平均粒径的纳米级颗粒组成的混合粉料，所述混合粉料的得粉率至少为95%；

第二步，在第一步获得的混合粉料中加入相对于所述混合粉料的质量4倍的醇浓度为90%的乙醇，搅拌溶解获得乙醇溶液，将乙醇溶液在7℃的条件下静置34小时，采用渗漉法以每分钟2ml的速度缓缓渗漉，收集渗漉液，浓缩并干燥，并在此放入超微粉碎机中粉碎45分钟，获得0.8μm体积平均粒径的微米级颗粒和粒径小于0.1μm体积平均粒径的纳米级颗粒组

成的混合粉料,所述混合粉料的得粉率至少为95%;

第三步,取第二步获得的混合粉料15g,加入丙二醇40g,加200ml注射用水,搅拌使其溶解,进一步加注射用水至1000ml,再加入1.5g针用活性炭,充分搅拌40分钟;脱炭过滤;用0.22 μ m微孔滤膜过滤;冷冻干燥得无菌粉末,分装灌装。

[0052]

注射剂毒性试验:

(1)动物选择

清洁级昆明小鼠40只,雌雄各半,体重18-22 g;实验室观察1周,每次给药前禁食4 h,不禁水。

[0053] (2)试验分组

将以上清洁级昆明小鼠实验室观察1周,将临床观察结果健康的清洁级昆明小鼠随机分为两组,每组20只(雌雄各半)。其中一组设定为实验组,另一组设定为对照组。

[0054] (3)给药方法及剂量

小鼠尾静脉注射,实验组以本发明实施例3的最大(原)浓度和最大体积24 h内连续给药3次,给以0.6 ml/20g(小鼠体重)药物,即24 h内小鼠尾静脉注射实施例1的注射液1.8g(生药量)/20g(小鼠体重);对照组给相同体积的注射用生理盐水。

[0055] (4)观察方法及指标

给药前称量动物体重并观察动物采食及饮水状况;给药后每天在相同时间称量动物体重、采食量以及异常毒性症状,连续观察14 d。观察指标如下:①行动,如不安定、多动、发声;②神经系统反应,如举尾、震颤、痉挛、运动失调、姿态异常;③自主神经系统反应,如眼球突出、流涎、流泪、排尿、下泻、竖毛、皮肤变色、呼吸异常;④饮水及食欲变化、大小便及其颜色,鼻、眼、口腔是否有无异常分泌物,体重变化;⑤死亡情况。

[0056] (5)实验结果

通过14 d的观察,两组均没有异常毒性反应出现,也没有出现动物死亡的现象。因此,本发明实施例3的注射剂无毒副作用。

[0057]

长期毒性实验:将本发明实施例1的颗粒剂对小鼠按6.43、15.72和36.41g生药/kg连续用药16周(1.0ml/100g体重,每天2次)及停药4周后,结果表明:本发明药物组合物对小鼠的毛发、行为、大小便、体重、脏器重量、血象、肝肾功能、血糖、血脂等指标均无明显影响,脏器肉眼没有发现异样变化和组织学检查结果表明,用药16周及停药4周后,小鼠各脏器均无明显改变。说明本发明药物组合物对小鼠长期用药后毒性小,停药后也没有异样反应,应用安全。

[0058]

蓄积毒性试验报告:试验方法:选用20只健康小白鼠,雌、雄各10只,以本发明实施例2的胶囊剂为对象,剂量设计每5天为一期,每期剂量分别为0.10LD₅₀、0.15LD₅₀、0.22LD₅₀、0.34LD₅₀、0.50LD₅₀,此样品的雌性、雄性小鼠的LD₅₀均为5000m份/k份BW(五个剂量为500、750、1100、1700、2500m份/k份BW)。每5天称体重一次,调整给药量,按0.1ml/10份BW经口灌胃。20天后,动物无死亡情况发生,试验结束,按递增剂量给受试物20天后,雌性、雄性动物均无死亡情况发生。

[0059]

临床资料:

病例选择:选择2014年3月至2015年3月门诊或住院的308例桥本氏病患者,年龄20-60岁,308例患者满足如下条件:根据《中医症候鉴别诊断学》^[2]诊断标准选择病例。初诊患者既符合HD诊断;对308例患者随机分为颗粒剂治疗组、胶囊剂治疗组、粉针剂治疗组和对照组,每个实验组77人。

[0060]

诊断标准:1975年Fisher提出5项指标诊断方案:

- 1、甲状腺弥漫性肿大,质坚韧,表面不平或有结节;
- 2、TGAb、TMAb阳性;
- 3、血TSH升高;
- 4、甲状腺扫描有不规则浓聚或稀疏;
- 5、过氯酸钾排泌试验阳性。

[0061] 5项中有2项者可拟诊为桥本氏病,具有4项者可确诊。一般在临床中只要具有典型桥本氏病临床表现(中年女性,甲状腺轻度肿大,质地韧),血清TGAb、TPOAb阳性即可临床诊断为桥本氏病。对临床表现不典型者,需要有高滴度的抗甲状腺抗体测定方能诊断。对这些患者如查血清TGAb、TPOAb为显著阳性,应给予必要的影像学检查协诊,如合并甲状腺功能减退症,对诊断十分有利。必要时应以FNAC或冰冻切片组织学检查确诊。

[0062]

治疗方法:

药物组合物治疗组中:

颗粒剂治疗组:使用本发明实施例1制备颗粒剂,每日3次,一次一袋,每袋6g,每30天为一个疗程;

胶囊剂治疗组:服用本发明实施例2制备的胶囊剂,每日3次,一次1粒,每30天为一个疗程;

粉针剂治疗组:使用本发明实施例1制备的粉针剂静脉滴注,用适量注射用水充分溶解,再用5%葡萄糖注射液500ml稀释,每日1次,每次每公斤体重30mg,每30天为一个疗程;

对照组:服用左甲状腺素钠片,每日30μg,每30天为一个疗程。

[0063] 疗效评价标准:根据《新药评价基础与实践》新药临床试验评定标准^[3]制定。痊愈:症状消失,体征减轻,甲状腺功能恢复正常,抗体降低,可以停药。显效:症状消失,体征减轻,甲状腺功能恢复正常,抗体降低,可以停药。有效:症状减轻,甲状腺功能好转,体征及抗体变化不明显,需持续服药。无效:症状、体征及实验室检查均无明显好转或加重者。

[0064] 治疗结果:

参见表1和表2,从表1可以看出,采用本发明的药物组合物治疗桥本氏病,相对于传统药物在治疗效果上,具有显著的改进;从表2可以看出,采用本发明的药物组合物治疗桥本氏病,相对于传统药物,在治疗疗程上显著缩短。

[0065] 表1各组分别治疗4个疗程后临床疗效比较 例

组别	例数	治愈数	显效数	有效数	无效数	总有效率 (%)
颗粒剂治疗组	77	57	16	3	1	98.7%
胶囊剂治疗组	77	59	15	2	1	98.7%
粉针剂治疗组	77	61	14	2	0	100%
对照组	77	13	19	23	22	71.4%

表2 各组分别治疗4个疗程后治愈、显效和有效人数时间比较 例(%)

组别	例数	第1个疗程	第2个疗程	第3个疗程	第4个疗程
颗粒剂治疗组	76	17(22.4%)	18(23.7%)	20(26.3%)	21(27.6%)
胶囊剂治疗组	76	17(22.4%)	19(25%)	20(26.3%)	21(27.6%)
粉针剂治疗组	77	18(23.4%)	19(24.7%)	19(24.7%)	21(27.3%)
对照组	55	4(7.3%)	6(10.9%)	8(14.5%)	37(67.3%)

根据上述表格内的临床统计可知,本发明提供的药物组合物具有起效快、有效率高、疗效确切、安全性高、无毒副作用;同时对治疗组治愈、显效和有效人数的229例以及对照组治愈、显效和有效的55例患者随访1年半,结果统计,颗粒剂治疗组76例中治愈57例和显效16例无复发,有效3例中无复发1例,复发率为1.3%;胶囊剂治疗组76例中治愈59例和显效15例无复发,有效2例中复发1例,复发率为1.3%;粉针剂治疗组77例中治愈61例、显效14,以及有效2例中都无复发,复发率为0%;对照组治愈、显效和有效人数55例,治愈13例中复发3例,显效的19例患者中复发7例,有效的23例患者中复发9例,复发率34.5%;上述复发是指患者治疗效果达到治愈、显效或有效后,在随访的1年半中明显出现治疗前的症状。

[0066]

典型病例:王某,女性,50岁,甲状腺轻度肿大,质地韧,血清TGAb、TPOAb阳性症状,确诊为桥本氏病。服用本发明药物实施例1的颗粒剂,每日3次,一次一袋,每袋6g,用药一个疗程基本有效,继续用药半个月治愈,随访1年半未复发。

[0067]

以上所述仅为本发明的较佳实施例,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。