



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104161952 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201410406909. 7

(22) 申请日 2014. 08. 19

(71) 申请人 大连圣弘医药有限公司

地址 116041 辽宁省大连市旅顺口区铁山街
道创新路 1 号 210 房间

(72) 发明人 柳淑云

(74) 专利代理机构 大连科技专利代理有限责任
公司 21119

代理人 龙锋

(51) Int. Cl.

A61K 36/8945(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

治疗甲状腺肿瘤的中药组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗甲状腺肿瘤的中药组合物，所述中药组合物包括外敷药和内服药，所述内服药由以下重量份的各原料药制成：柴胡 10-18 份，炒白术 7-15 份，陈皮 11-19 份，川芎 8-15 份，制半夏 4-13 份，连翘 5-14 份，土贝母 5-15 份，甘草 2-9 份，青皮 5-11 份，海蛤壳 7-20 份，当归 5-13 份，络石藤 13-19 份，黄药子 4-10 份，一枝黄花 5-12 份；所述外敷药包括海螵蛸、忍冬藤。本发明用来治疗良性甲状腺肿瘤的中药组合物是根据民间配方及中医的扶正培本、活血化瘀的理论研制而成，具有理气解郁、软坚化痰之功，对良性甲状腺肿瘤进行内外兼治，效果好、无毒副作用，价格低廉。

1. 一种治疗甲状腺肿瘤的中药组合物,包括外敷药和内服药,其特征在于,

所述内服药由以下重量份的各原料药制成:柴胡 10-18 份,炒白术 7-15 份,陈皮 11-19 份,川芎 8-15 份,制半夏 4-13 份,连翘 5-14 份,土贝母 5-15 份,甘草 2-9 份,青皮 5-11 份,海蛤壳 7-20 份,当归 5-13 份,络石藤 13-19 份,黄药子 4-10 份,一枝黄花 5-12 份;

所述外敷药包括海螵蛸、忍冬藤。

2. 根据权利要求 1 所述的一种治疗甲状腺肿瘤的中药组合物,其特征在于,所述内服药由以下重量份的各原料药制成:柴胡 15 份,炒白术 11 份,陈皮 15 份,川芎 12 份,制半夏 9 份,连翘 9 份,土贝母 8 份,甘草 6 份,青皮 8 份,海蛤壳 14 份,当归 9 份,络石藤 16 份,黄药子 7 份,一枝黄花 8 份。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的中药组合物,其特征在于,所述内服药按照中药常规制剂方法制备成任何一种临幊上可接受的药物制剂。

4. 一种制备权利要求 1 或 2 所述的中药组合物中内服药的方法,其特征在于,包括如下步骤:

1) 按所述重量配比称取各原料药;

2) 将海蛤壳投入提取罐中煎 30 分钟,温度为 95-100℃;

3) 然后向提取罐中依次加入炒白术、川芎、制半夏、土贝母、甘草、连翘、陈皮、柴胡、青皮、络石藤、黄药子、一枝黄花、当归,加水煎煮,温度为 95-100℃,药液过滤在温度为 60-70℃ 的条件下浓缩为清膏;

4) 加入制剂成型的辅料,即得。

5. 根据权利要求 4 所述的方法,其特征在于,将步骤 3) 中煎后的海蛤壳和炒白术、川芎、制半夏、土贝母、甘草、连翘、陈皮、柴胡、青皮、络石藤、黄药子、一枝黄花、当归加水煎煮 2 次,第一次加水为饮片的 6 倍重量,煎煮 1 小时,第二次加水为饮片的 5 倍重量,煎煮 0.5 小时。

6. 根据权利要求 4 所述的方法,其特征在于,步骤 3) 中所述清膏为在 55℃ 的条件下热测为相对密度为 1.30-1.35 的清膏。

7. 权利要求 1 所述中药组合物中的外敷药的制备,其特征在于,将海螵蛸和忍冬藤研磨成细粉,然后按 1:3 的比例搅拌混匀。

8. 权利要求 1 或 2 所述的中药组合物在治疗甲状腺肿瘤药物中的应用。

治疗甲状腺肿瘤的中药组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种中药组合物，尤其涉及一种治疗甲状腺肿瘤的中药组合物，本发明还涉及该中药组合物的制备方法，属于中药领域。

背景技术

[0002] 甲状腺肿瘤是头颈部常见的肿瘤，女性多见。症状为颈前正中肿块，随吞咽活动，部分病人还有声音嘶哑和吞咽困难、呼吸困难的症状，它有引起甲亢和恶变的可能，应及时治疗。

[0003] 传统医学对本病早有认识，主要归属于“瘿病”，历代医家一致认为水土因素，情志内伤是导致本病发生的重要因素。早在《吕氏春秋》中已指出“轻水所，多秃与瘿人”，与地理环境有关；《诸病源候论》则明确指出：“瘿者，亦有饮沙水”，“常食令人作瘿病”的因素，可见对水土因素早有认识。在瘿病的分类名称中也列有泥瘿、土瘿之名。而情志内伤的气郁是瘿病的又一主要因素，在《圣济总录》已明确“（瘿病）妇女多有之，缘忧患甚于男子也”，是女性高发的因素，这些触发因子引起甲状腺组织的病变，发展而成肿瘤。对瘿瘤的病机，在《外科正宗》已指出“非阴阳正气结肿，乃五脏瘀血、浊气、痰滞而成。”是气滞、痰凝、血瘀壅结所致。因情志内伤，肝气疏泄失司，郁结不化，脾气随之受累，运化失司，津液失去布敷，凝聚成痰，痰凝与气郁相互搏结，交阻于颈，遂成瘿瘤，继之气郁而累及血循，血行不畅，瘀阻经络，痰凝又更阻碍血运，痰瘀交凝，瘿肿更趋坚硬，所以《济生方》一言以概之，曰：“夫瘿瘤者，大抵人之气血，循环一身，常欲无滞留之患，调摄失宜，气凝血滞，为瘿为瘤”。可见气、痰、瘀三者壅结颈前是瘿瘤的基本病理。

[0004] 甲状腺肿瘤患者常规一般采用手术治疗或不治疗，因为患者一般最初是看西医，而被诊断为甲状腺肿瘤，西医认为最好的疗法为手术治疗。但是经验证明，手术治疗术后极易复发，复发率高达 88.2%，难以根治，因为手术只是一种局部的治疗方法，甲状腺肿瘤虽然生长在颈部，但是是一个全身性疾病的局部表现，对于大多数甲状腺肿瘤病人而言，局部治疗不能解决根本问题，治标不治本；不治疗（因甲状腺良性肿瘤无明显症状：不痛、不痒、不影响说话，吃饭、睡觉、工作和学习），病程一长，气阴两伤，最终阴阳互损，成为难治之病，甚至危及生命。

[0005] 中医治疗甲状腺肿瘤主要靠辨证论治，从整体观念出发，既考虑了局部的治疗，又对患者的全身状况进行系统的调理，扶正祛邪，标本兼治。

[0006] 迄今为止，已上市的治疗甲状腺肿瘤的中成药很多，但大多数不同程度的存在着疗效不显著或者有一定副作用等缺点。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种对于甲状腺肿瘤有确切疗效、无毒副作用的中药组合物，同时提供一种制备上述中药组合物的方法。具体技术方案如下：

一种治疗甲状腺肿瘤的中药组合物，包括外敷药和内服药，所述内服药由以下重量份

的各原料药制成：柴胡 10-18 份，炒白术 7-15 份，陈皮 11-19 份，川芎 8-15 份，制半夏 4-13 份，连翘 5-14 份，土贝母 5-15 份，甘草 2-9 份，青皮 5-11 份，海蛤壳 7-20 份，当归 5-13 份，络石藤 13-19 份，黄药子 4-10 份，一枝黄花 5-12 份；

所述外敷药包括海螵蛸、忍冬藤。

[0008] 优选地，所述内服药由以下重量份的各原料药制成：柴胡 15 份，炒白术 11 份，陈皮 15 份，川芎 12 份，制半夏 9 份，连翘 9 份，土贝母 8 份，甘草 6 份，青皮 8 份，海蛤壳 14 份，当归 9 份，络石藤 16 份，黄药子 7 份，一枝黄花 8 份。

[0009] 上述所用的各个原料都可以市售购得。

[0010] 本发明是根据民间传统配方，根据中医扶正祛邪，标本兼治的理论，精心研制而成。

[0011] 中医认为，除了地理环境外，情志内伤的气郁是甲状腺肿瘤的主要发病因。方中柴胡的主要成分为柴胡皂苷，具有透表泄热、疏肝解郁、升举阳气、抗炎之功。炒白术具有调整胃肠运动功能、抗溃疡、保肝、增强机体免疫功能、抗应激、增强造血功能等作用；其燥湿利水功效与利尿作用有关；白术还有抗氧化、延缓衰老、降血糖、抗凝血、抗肿瘤等作用。陈皮为芸香科植物橘及其栽培变种的干燥成熟的果皮，其主要含有挥发油，陈皮味苦、辛，性温，苦能泄能燥，辛能散，温能和，所以陈皮具有理气健脾、燥湿化痰功效，主治胸脘胀满，食少吐泻，咳嗽痰多，配以青皮治疗气滞痰阻的疼痛；川芎临幊上主要用于胸肋疼痛，风湿痹痛，症瘕结块，疮疡肿痛，跌扑伤痛，月经不调，经闭痛经，产后瘀痛等病症。川芎辛散温通，功能活血祛瘀，作用广泛，适用于各种瘀血阻滞之病症。海蛤壳的功能主治清热，利水，化痰，软坚，治热痰喘嗽，水肿，淋病，癰、瘤，积聚，血结胸痛，血痢，痔疮，崩漏，带下等，对淋巴结结核、甲状腺肿大具有很强的功效。连翘主要含苯乙醇苷类、木脂体及其苷类、五环三萜类、挥发油类等化合物，其主要具有抗菌、抗炎、解热、镇吐、利尿强心、抗肝损、镇痛的功效。土贝母具有散结，消肿，解毒的功效。甘草具有抗炎和抗变态反应的功能。当归味甘而重，故专能补血，其气轻而辛，故又能行血，补中有动，行中有补，为血中之要药，因而，它既能补血，又能活血，既可通经，又能活络。络石藤的主要成分为牛蒡甙、络石糖甙、罗汉松树脂酚甙、降络石糖甙、橡胶肌醇、 β -谷甾醇葡萄糖甙、加拿大麻糖等，具有通络止痛；凉血清热；解毒消肿的功效。黄药子，为薯蓣科植物黄独的块茎，其性平，味苦，功能主治：清热解毒，凉血清瘀，用于咽喉肿痛、痈肿疮毒、蛇虫咬伤、甲状腺肿、吐血、咯血。一枝黄花，全草含酚性成分、鞣质、挥发油、皂甙、黄酮类等，具有疏风清热，消肿解毒的功效。

[0012] 本发明内服药的药物活性组分可以加入制备不同剂型时所需的各种辅料，以常规的中药制剂方法制备成任何一种适宜的临床制剂，例如可以是丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂或滴丸剂等。

[0013] 本发明外敷药中的海螵蛸具有除湿，制酸，止血，敛疮的功效，同时还具有抗辐射的作用。忍冬藤具有相似的作用，同时还具有抗菌、消炎的作用。

[0014] 优选地，一种制备上述治疗甲状腺肿瘤的内服药药物组合物的方法，包括如下步骤：

- 1) 按所述重量配比称取各原料药；
- 2) 将海蛤壳投入提取罐中煎 30 分钟，温度为 95-100°C；
- 3) 然后向提取罐中依次加入炒白术、川芎、制半夏、土贝母、甘草、连翘、陈皮、柴胡、

青皮、络石藤、黄药子、一枝黄花、当归，加水煎煮，温度为 95-100℃，药液过滤在温度为 60-70℃ 的条件下浓缩为清膏；

4) 将清膏置于真空干燥箱内，控制温度在 80℃ 的条件下进行干燥，然后将干浸膏粉碎；

5) 加入制剂成型的辅料，即得。

[0015] 优选地，将步骤 3) 中煎后的海蛤壳和炒白术、川芎、制半夏、土贝母、甘草、连翘、陈皮、柴胡、青皮、络石藤、黄药子、一枝黄花和当归加水煎煮 2 次，第一次加水为饮片的 6 倍重量，煎煮 1 小时，第二次加水为饮片的 5 倍重量，煎煮 0.5 小时。

[0016] 步骤 3) 中所述清膏优选为在 55℃ 的条件下热测时相对密度为 1.30-1.35 的清膏。

[0017] 本发明中药组合物中的外敷药的制备，是将海螵蛸和忍冬藤研磨成细粉，然后按 1:3 的重量比例搅拌混匀。

[0018] 本发明用来治疗良性甲状腺肿瘤的中药组合物是根据民间配方及中医的扶正培本、活血化瘀的理论研制而成，具有理气解郁、软坚化痰之功，对良性甲状腺肿瘤进行内外兼治，效果好、无毒副作用，价格低廉，除此，本发明的中药组合物对淋巴腺肿瘤也具有很好的疗效。

[0019] 本发明中药组合物的用法：本发明内服药的用药量取决于具体剂型、病人的年龄、健康状况等因素。作为指导：对于颗粒剂，口服：每日两次，每次 8 克。 外敷药混匀后外敷于患处。

[0020] 中药禁忌：海产品、酒、羊肉、辛辣物，孕妇慎服。

具体实施方式

[0021] 下面结合具体实施方式来进一步描述本发明。

[0022] 实施例 1 颗粒剂的制备

按以下重量称取内服药的各个原料：柴胡 150 克，炒白术 110 克，陈皮 150 克，川芎 120 克，制半夏 90 克，连翘 90 克，土贝母 80 克，甘草 60 克，青皮 80 克，海蛤壳 140 克，当归 90 克，络石藤 160 克，黄药子 70 克，一枝黄花 80 克；将海蛤壳投入提取罐中在温度为 98℃ 的条件下煎 30 分钟，然后依次加入炒白术、川芎、制半夏、土贝母、甘草、连翘、陈皮、柴胡的药渣、炒青皮加水煎煮两次，第一次加水为饮片的 6 倍量，煎煮 1 小时，药液滤过；第二次加水为饮片的 5 倍量，煎煮 0.5 小时，药液滤过与上述药液合并，煎煮温度为 98℃，药液合并浓缩至相对密度为 1.30-1.35 (℃) 的清膏，将清膏置于真空干燥箱内，控制温度在 80℃ 的条件下进行干燥，干浸膏经粉碎过 80 目筛网；加入糊精 500 克，混匀，加入适量粘合剂制成颗粒，颗粒干燥，达到水分要求整粒，分装，即得。

[0023] 将外敷药海螵蛸和忍冬藤研磨成细粉，然后称取 120 克的海螵蛸、40 克的忍冬藤混匀。

[0024] 实施例 2 胶囊剂的制备

按以下重量称取内服药的各个原料：柴胡 100 克，炒白术 70 克，陈皮 110 克，川芎 80 克，制半夏 40 克，连翘 50 克，土贝母 50 克，甘草 20 克，青皮 50 克，海蛤壳 70 克，当归 50 克，络石藤 130 克，黄药子 40 克，一枝黄花 50 克；将海蛤壳投入提取罐中在温度为 95℃ 的条件下煎 30 分钟，然后依次加入炒白术、川芎、制半夏、土贝母、甘草、连翘、陈皮、柴胡、青皮、络石

藤、黄药子、一枝黄花、当归加水煎煮两次，第一次加水为饮片的6倍量，煎煮1小时，药液滤过；第二次加水为饮片的5倍量，煎煮0.5小时，药液滤过与上述药液合并，煎煮温度为95℃，药液合并浓缩至相对密度为1.30-1.35(55℃)的清膏，将清膏置于真空干燥箱内，控制温度在85℃的条件下进行干燥，干浸膏经粉碎过80目筛网；加入糊精400克，混匀，加入适量粘合剂制成颗粒，颗粒干燥，达到水分要求整粒，整粒后的颗粒经二维运动混合机混合30分钟，经胶囊填充机填装成药粒，用铝塑包装机将药粒包装成药板，药板包装制成品。

[0025] 将外敷药海螵蛸和忍冬藤研磨成细粉，然后称取150克的海螵蛸、50克的忍冬藤混匀。

[0026] 实施例3 片剂的制备

按以下重量称取内服药的各个原料：柴胡180克，炒白术150克，陈皮190克，川芎150克，制半夏130克，连翘140克，土贝母150克，甘草90克，青皮110克，海蛤壳200克，当归130克，络石藤190克，黄药子100克，一枝黄花120克；将海蛤壳投入提取罐中在温度为100℃的条件下煎30分钟，然后依次加入炒白术、川芎、制半夏、土贝母、甘草、连翘、陈皮、柴胡、青皮、络石藤、黄药子、一枝黄花、当归加水煎煮两次，第一次加水为饮片的6倍量，煎煮1小时，药液滤过；第二次加水为饮片的5倍量，煎煮0.5小时，药液滤过与上述药液合并，煎煮温度为100℃，药液合并浓缩至相对密度为1.30-1.35(℃)的清膏，将清膏置于真空干燥箱内，控制温度在80℃的条件下进行干燥，干浸膏经粉碎过80目筛网；加入糊精550克，同时加入适量的淀粉、硬脂酸镁，混匀，压片，包薄膜衣，包装，即得。

[0027] 将外敷药海螵蛸和忍冬藤研磨成细粉，然后称取90克的海螵蛸、30克的忍冬藤混匀。

[0028] 试验例1 本发明药物组合物制备工艺的各项条件优选试验

1. 海蛤壳投入提取罐中先煎30分钟。

[0029] 因为海蛤壳碳酸钙的海量比较高，因此本药材的煎煮时间整体上要比其他原料长，通过试验发现先煎30分钟，煅牡蛎就可以达到其相应的药效。

[0030] 2. 内服药煎煮条件优化

1) 正交表的设计

表1 试验因素水平

因素 水平	A(加水量)(倍) 1(6, 5或4, 4, 3)	B(煎煮次 数)(次) 2(1, 1或1, 0.5, 0.5)	C(煎煮时间)(小时) 2(1, 0.5, 1或2, 0.5)
1#	11(6, 5或4, 4, 3)	2#	2(1, 1或1, 0.5, 0.5)
2#	13(7, 6或5, 4, 3)	3#	2.5(1, 0.5, 1或2, 0.5)
3#	15(8, 7或6, 5, 4)	2#	1.5(1, 0.5或1, 0.3, 0.2)

以上为拟水平法，由于因素A和C都是3水平，只有B是2水平，根据实际经验，对B因素的1水平多考察一次，所以虚拟一个3水平。

[0031] 2) 试验方法和试验数据

表 2 按 L (3) 正交表进行试验

因 素 水平	A	B	C	清膏得率 (%)
1	1	1	1	24. 52
2	1	2	2	27. 06
3	1	3	3	27. 00
4	2	1	2	27. 03
5	2	2	3	28. 12
6	2	3	1	25. 45
7	3	1	3	28. 91
8	3	2	1	25. 73
9	3	3	2	27. 76

表 3 以清膏收率为指标进行分析

#	A	B	C	方差 来源	离差平方和	自由 度	均方	F 值	显著性 (p)
K1	78. 58	81. 06	76. 7	A	SA=48. 27	2	24. 14	6. 9	<0. 05
K2	81. 2	80. 91	82. 45	B	SB=1. 21	2	0. 61	0. 17	>0. 05
K3	82. 4	80. 21	84. 03	C	SC=40. 17	2	20. 08	5. 74	<0. 05
K1	26. 16	27. 02	29. 66	误差	S 误=13. 56	2	6. 78	*	*
K2	27. 06	26. 97	27. 43	S 总	89. 95	8	*	*	*
K3	27. 46	26. 73	28. 01			*	*	*	*
R	1. 30	0. 29	2. 18		QT=6484. 54, QA=6532. 8, QB=6485. 75, QC=6524. 71				
					Y=26. 84				

以上试验结果及数据分析表明, 加水量和煎煮时间两个因素是关键因素, 而煎煮两次和三次的差别比较小, 即煎煮时间影响最小, 所以根据结果分析确定煎煮两次, 第一次加水 6 倍量, 煎煮 1 小时, 第二次加水 5 倍量, 煎煮 0.5 小时。

[0032] 试验例 2 本发明药物组合物的毒理学试验

1. 急性毒性试验 :选取体重为 20-22.5 克的小鼠 40 只,分为 4 组,每组 10 只;各组药量按等比级数排列,一次给药,观察 3 天,试验期间记录小鼠死亡数,雌、雄性小鼠 : (LD50) 为 213g/kgBW > 21.5g/kgBW, 说明本发明产品属于无毒级;

2. 遗传毒性试验 (Ames 试验, 骨髓细胞微核试验, 小鼠精子畸形试验) : 试验结果均为阴性, 未见遗传毒性作用;

3. 大鼠 30 天的喂养试验 :选取体重为 35-38 克大鼠 30 只, 雌雄不拘, 分为 3 组, 每组 10 只, 其中两组给药剂量分别为 0.3 克和 0.6 克, 另外一组不给任何药, 给药期间对血常规、血生化指标、脏器系数及体重、增重、进食量、食物利用等各项指标进行检测, 均未见不良影响; 30 天后, 对病理组织学观察, 肝、脾、肾、胃、十二指肠、睾丸、卵巢均未见有意义的病理改变。本试验中大鼠每天的用量约为成人每天用量的 100 倍左右, 以上给药对主要脏器官的病理检查, 均未见不良影响, 所以说本药临床用量是安全的。

[0033] 试验例 3 利用本发明治疗良性甲状腺肿瘤的临床效果

一、诊断标准 :

1. 颈前区肿物, 无或伴有甲亢临床表现;
2. 体检显示颈前区肿块随吞咽上下活动;
3. 颈部 B 超提示甲状腺良性肿瘤;
4. 甲状腺功能正常或有甲亢表现。

[0034] 二、一般资料

全部观察病例共计 131 例, 均来自于 1996 年 9 月至 2009 年三家大连医院的中医门诊病人, 均符合上述诊断标准, 其中男 16 例, 女 115 例, 年龄范围在 18-65 岁, 平均年龄为 41.5 岁, 所有观察病例均未经其他方法治疗, 131 个病例中肿瘤直径分布在 1-4.8cm, 平均长度为 2.4cm 左右, 其中结节性甲状腺肿瘤 35 例, 甲状腺腺瘤 74 例, 甲状腺囊肿 22 例。

[0035] 三、治疗方法

以实施例 2 的胶囊剂为例, 本药的内服药 : 每人每日两次, 每次 8 粒;

外敷药每日一次, 外敷于患处, 使用时, 将外敷药加适量温水混成膏状, 然后摊涂在布上或纱布上, 敷于患处, 根据患者病情, 患处情况及疗程进展等方面的需要, 对外敷药的敷药时间以及用量, 酌情调整, 例如, 每次用药可为 4-10 克, 敷用时间为 8-12 小时。疗程为 3 个月, 连续两个疗程, 随访 5 年。

[0036] 服药期间禁海产品、酒、羊肉、辛辣物。

[0037] 四、疗效判定

- 1) 治愈 : 颈前肿物消失, B 超检查甲状腺未见占位;
- 2) 有效 : 肿物缩小, 症状减轻, B 超检查缩小 1/3-2/3 以上;
- 3) 无效 : 治疗一个疗程后肿物无变化或继续增大, 临床症状存在, B 超检查无明显变化或逐渐增大。

[0038] 五、治疗结果

在 131 个治疗案例中, 经治疗治愈的有 87 例 (66%), 好转的有 21 例 (16%), 无效的有 24 例 (18%)。

[0039] 在治愈的 87 例中经过 5 年随访, 其中有 3 例半年复发, 有 2 例 1 年半后复发; 对有效好转的病例, 其肿瘤大小都不同程度的缩小了 3/1-2/3。

[0040] 此外，在临床治疗过程中发现，本药方对淋巴腺肿瘤也具有一定的疗效。

[0041] 因为本药中含有活血化瘀的成分，所以不宜孕妇服用。

[0042] 以上所述，仅为本发明较佳的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明披露的技术范围内，根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变，都应涵盖在本发明的保护范围之内。