



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104740403 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 01

(21) 申请号 201510167973. 9

A61K 35/586(2015. 01)

(22) 申请日 2015. 04. 10

(71) 申请人 山东三生新材料科技有限公司

地址 272000 山东省济宁市高新区产学研基地 A5-B 五楼

(72) 发明人 陈安威 刘少华 万凤丽 王桦  
郭延举

(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 王希刚

(51) Int. Cl.

A61K 36/899(2006. 01)

A61P 1/02(2006. 01)

A61K 35/618(2015. 01)

权利要求书2页 说明书12页

(54) 发明名称

一种治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物  
及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物及其制备方法,其中,药物包括以下原料药材:当归、牡蛎肉、肉苁蓉、菟丝子、紫菀、血叶兰、褐云玛瑙螺、白芍、何首乌、楮实子、北沙参、麦冬、桑椹、龟甲、地柏枝、竹沥、知母、葶苈、紫苏叶、川楝子、蔓荆子、大青叶、薄荷、牛蒡子、葛根、地骨皮、白薇、龙眼肉、山毛藓、刺五加、远志和柏子仁。本发明的有益效果是:本发明的药物,具有养血益阴,潜降虚火的功效,辨证论治靶向性治疗针对性强,消炎、止痛,愈合创面等,药效可直达病灶;不易产生耐药性、安全有效、毒副作用较小,提高治愈率,明显降低复发率;可明显提高患者的生活质量等;可进行临床市场推广的优势特点。

1. 一种治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物,其特征在于,包括以下原料药材:当归、牡蛎肉、肉苁蓉、菟丝子、紫菀、血叶兰、褐云玛瑙螺、白芍、何首乌、楮实子、北沙参、麦冬、桑椹、龟甲、地柏枝、竹沥、知母、葶苈、栝楼、紫苏叶、川楝子、蔓荆子、大青叶、薄荷、牛蒡子、葛根、地骨皮、白薇、龙眼肉、山毛藓、刺五加、远志和柏子仁。

2. 根据权利要求1所述的药物,其特征在于,所述药物中各原料药材的重量份数比为:当归 12-23 份、牡蛎肉 10-18 份、肉苁蓉 20-30 份、菟丝子 8-16 份、紫菀 15-23 份、血叶兰 22-28 份、褐云玛瑙螺 10-21 份、白芍 15-26 份、何首乌 10-20 份、楮实子 12-23 份、北沙参 6-16 份、麦冬 13-27 份、桑椹 22-29 份、龟甲 8-15 份、地柏枝 16-25 份、竹沥 22-28 份、知母 10-23 份、葶苈 22-28 份、栝楼 8-14 份、紫苏叶 20-26 份、川楝子 5-9 份、蔓荆子 11-22 份、大青叶 22-32 份、薄荷 15-23 份、牛蒡子 17-24 份、葛根 10-24 份、地骨皮 16-28 份、白薇 11-25 份、龙眼肉 18-26 份、山毛藓 14-27 份、刺五加 10-19 份、远志 16-24 份和柏子仁 8-16 份。

3. 根据权利要求1或2所述的药物,其特征在于,所述药物中各原料药材的重量份数比为:当归 14-20 份、牡蛎肉 11-16 份、肉苁蓉 22-29 份、菟丝子 10-15 份、紫菀 17-21 份、血叶兰 23-27 份、褐云玛瑙螺 11-19 份、白芍 18-22 份、何首乌 13-18 份、楮实子 14-21 份、北沙参 8-15 份、麦冬 15-26 份、桑椹 23-27 份、龟甲 9-13 份、地柏枝 18-24 份、竹沥 24-27 份、知母 11-22 份、葶苈 23-26 份、栝楼 10-13 份、紫苏叶 21-25 份、川楝子 6-8 份、蔓荆子 12-21 份、大青叶 23-29 份、薄荷 16-21 份、牛蒡子 18-23 份、葛根 12-23 份、地骨皮 17-25 份、白薇 13-22 份、龙眼肉 19-25 份、山毛藓 15-25 份、刺五加 11-18 份、远志 17-23 份和柏子仁 10-15 份。

4. 根据权利要求1-3任一所述的药物,其特征在于,所述药物中各原料药材的重量份数比为:当归 14 份、牡蛎肉 15 份、肉苁蓉 29 份、菟丝子 15 份、紫菀 20 份、血叶兰 23 份、褐云玛瑙螺 16 份、白芍 22 份、何首乌 13 份、楮实子 21 份、北沙参 13 份、麦冬 15 份、桑椹 27 份、龟甲 11 份、地柏枝 24 份、竹沥 25 份、知母 11 份、葶苈 24 份、栝楼 13 份、紫苏叶 25 份、川楝子 6 份、蔓荆子 12 份、大青叶 25 份、薄荷 21 份、牛蒡子 18 份、葛根 23 份、地骨皮 17 份、白薇 22 份、龙眼肉 23 份、山毛藓 15 份、刺五加 18 份、远志 19 份和柏子仁 13 份。

5. 根据权利要求1-3任一所述的药物,其特征在于,所述药物中各原料药材的重量份数比为:当归 20 份、牡蛎肉 11 份、肉苁蓉 26 份、菟丝子 13 份、紫菀 17 份、血叶兰 27 份、褐云玛瑙螺 11 份、白芍 19 份、何首乌 15 份、楮实子 18 份、北沙参 15 份、麦冬 26 份、桑椹 23 份、龟甲 13 份、地柏枝 20 份、竹沥 24 份、知母 16 份、葶苈 23 份、栝楼 11 份、紫苏叶 21 份、川楝子 7 份、蔓荆子 15 份、大青叶 29 份、薄荷 18 份、牛蒡子 23 份、葛根 15 份、地骨皮 19 份、白薇 15 份、龙眼肉 19 份、山毛藓 25 份、刺五加 13 份、远志 17 份和柏子仁 15 份。

6. 根据权利要求1-3任一所述的药物,其特征在于,所述药物中各原料药材的重量份数比为:当归 16 份、牡蛎肉 16 份、肉苁蓉 22 份、菟丝子 10 份、紫菀 21 份、血叶兰 24 份、褐云玛瑙螺 19 份、白芍 18 份、何首乌 18 份、楮实子 14 份、北沙参 8 份、麦冬 20 份、桑椹 24 份、龟甲 9 份、地柏枝 18 份、竹沥 27 份、知母 22 份、葶苈 26 份、栝楼 10 份、紫苏叶 23 份、川楝子 8 份、蔓荆子 21 份、大青叶 23 份、薄荷 16 份、牛蒡子 19 份、葛根 23 份、地骨皮 25 份、白薇 13 份、龙眼肉 25 份、山毛藓 17 份、刺五加 11 份、远志 23 份和柏子仁 10 份。

7. 根据权利要求1-6任一所述的药物,其特征在于,所述药物的剂型为含片剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将当归、菟丝子、褐云玛瑙螺、楮实子、地柏枝、竹沥、知母、葛根、地骨皮、刺五加和柏子仁按所述比例混合,用相对于获得的混合物质量的4~6倍的醇浓度90%~95%的乙醇浸泡,加热回流2~4小时后提取,过滤;将滤渣再次用相对于获得的混合物质量的2~4倍的醇浓度85%~95%的乙醇浸泡,加热回流1~2小时后提取,过滤;合并两次过滤液,减压回收乙醇并浓缩至药液浓度为0.8~1.2g生药/mL,利用体积为5L的大孔吸附树脂柱洗脱两次,先用5倍树脂柱体积的去离子水或蒸馏水洗脱,再用3倍树脂柱体积的醇浓度为90%~95%乙醇洗脱,收集乙醇洗脱液,减压浓缩除去乙醇,干燥并粉碎成粉末;第二步,将牡蛎肉、白芍、何首乌、龟甲、荸荠、栝楼、白薇、龙眼肉、山毛蕨和远志按所述比例混合,加相对于获得的混合物质量的3~5倍的醇浓度85%~95%的乙醇加热回流提取2次,两次提取液合并,用管式离心机离心除杂,将除杂后的提取液于60℃~70℃的条件下减压浓缩至60℃时相对密度为1.20~1.23的膏体,将浓缩后的膏体用喷雾干燥器干燥成粉末;第三步,将剩余原料药材按所述比例混合,加相对于获得的混合物质量的2~5倍的水溶解,加热煎煮2~4小时,过滤;将滤渣再次用相对于获得的混合物质量的1~3倍的水浸泡,加热煎煮1~2小时,过滤;合并两次过滤液,减压浓缩除去水分,干燥并粉碎成粉末;第四步,将第一步、第二步和第三步获得的粉末混合,进一步加入相对于获得的混合物质量0.05~0.1倍的羧甲基淀粉钠、0.05~0.1倍的微晶纤维素,混匀,制粒,干燥后,加入相对于获得的混合物质量0.01~0.05倍的硬脂酸镁,然后用冲压装置将颗粒压制成片,即得含片剂。

8. 根据权利要求1-6任一所述的药物,其特征在于,所述药物的剂型为喷雾剂时,其制备方法包括以下步骤:

a、按所述比例称取所有原料药材,加相对于获得的混合物质量3-5倍的水浸泡3-10小时,武火煮沸后,改用文火慢煎30-50分钟至药液的剂量为100-300ml,煎煮3次,合并煎煮液过滤,滤液加热得浸膏1,药渣备用;

b、将步骤a的药渣加60-90%乙醇浸泡0.5-1.5小时,提取两次,每次1-2小时,合并提取液,80-160目滤过,取6000-10000转/分钟离心后的上清液,经截流分子量为5000-10000的超滤柱超滤,超滤液减压浓缩得相对密度为80℃时1.35的浸膏2;

c、将浸膏1和浸膏2混合,加水稀释即得喷雾剂。

9. 根据权利要求1-6任一所述的药物,其特征在于,所述药物的剂型为滴剂时,其制备方法包括以下步骤:

a、取所述原料药加入水提取2次,第一次加4-6倍量水煎煮1-2小时,第二次加3-5倍量水煎煮1-2小时,将2次提取液合并,滤过,减压浓缩得80℃时相对密度为1.04~1.10的浸膏1,药渣备用;

b、将药渣加60-90%乙醇浸泡0.5-1.5小时,提取两次,每次1-2小时,合并提取液,滤过,浓缩,80-160目滤过,6000-10000转/分钟离心,取上清液,经截流分子量为5000-10000的超滤柱超滤,超滤液减压浓缩相对密度为60℃时1.25的浸膏2;

c、将浸膏1和浸膏2混合,加入混合浸膏总质量的0.06%的氯化钠和60-80倍的蒸馏水,并加入浓度为4%氢氧化钠溶液调节PH为6.0-7.0,再加入0.2%

活性炭煮沸10分钟,滤过,分装,灭菌,即得滴剂。

## 一种治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物及其制备方法

[0001]

### 技术领域

[0002] 本发明涉及含有来源于植物、动物或矿物原料的医用配制品,特别涉及一种治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物及其制备方法。

[0003]

### 背景技术

[0004] 复发性口腔溃疡又称为复发性阿弗他溃疡或复发性阿弗他口炎,是最常见的口腔粘膜病,其患病率居口腔粘膜病之首,各国流行病学调查显示每5人中至少有1人发生过口腔溃疡。该病以口腔黏膜各部位反复发作的溃疡为特征,不伴有其他疾病体征,具有周期性、复发性、自限性特征,溃疡灼痛明显。好发于唇、舌、颊、软腭等角化差的部位。

[0005] 病理病因

病因复杂,存在明显的个体差异。研究报道的发病因素甚多,但尚无统一的确切说法,可能是多种因素的综合结果。

[0006] 1. 免疫因素

(1) 细胞免疫异常:细胞免疫主要是指T淋巴细胞介导的免疫应答反应。细胞免疫主要由两类不同的T细胞亚类参与,一类是细胞毒T细胞(CTL),另一类是迟发型超敏T细胞(TDTH)。前者通过特异性的溶解破坏靶细胞,后者通过分泌淋巴因子引起非特异性效应细胞在特定部位集聚。因此,与细胞免疫有关的关键因素包括抗原、T细胞功能、淋巴因子以及机体的反应性。

[0007] (2) 体液免疫异常和自身免疫:体液免疫是通过B淋巴细胞产生的特异性免疫球蛋白来实现的。自身免疫是抗体对来自自身的抗原的一种应答反应。

[0008] (3) 免疫功能低下和免疫缺陷:有人证实RAU患者的淋巴细胞对PHA和刀豆蛋白(ConA)的反应在溃疡各个阶段都比正常人低下。用胸腺病毒作抗原刺激机体时,RAU患者的刺激反应亦属低下。HIV感染的RAU患者病情往往较重。说明RAU可能与免疫功能低下或免疫缺陷有关。

[0009] 2. 遗传因素

对RAU的单基因遗传、多基因遗传、遗传标记物和遗传物质的研究表明,RAU的发病有遗传倾向。

[0010] 3. 系统性疾病因素

临床实践经验和流行病学调查发现RAU与胃溃疡、十二指肠溃疡、溃疡性结肠炎、局限性肠炎有关联。

[0011] 目前发病机制仍不明,有人提出复发性口腔溃疡的遗传、环境和免疫“三联因素论”,即遗传背景加上适当的环境因素(包括精神神经体质、心理行为状态、生活工作和社会环境等)引发异常的免疫反应而出现复发性口腔溃疡特征性病损。也有人提出“二联因素”

论,即外源性因素(病毒和细菌)和内源性诱导因素(激素的变化、精神心理因素、营养缺乏、系统性疾病及免疫功能紊乱)相互作用而致病。目前复发性口腔溃疡的发生趋向于是多种因素综合作用的结果。

#### [0012] 症状体征

本病分型颇多,可依形态大小、溃疡多少、溃疡深浅分型,尚无统一分型。从临床实用观点出发,将复发性口腔溃疡分3型,多采用世界公认的Lehner(1968)分型方法,即分为轻型、重型及疱疹样口炎。

[0013] 1. 轻型阿弗他溃疡最常见。约占RAU的80%。溃疡不大,一般直径2~4mm。圆或椭圆形,周界清晰,孤立散在,数目不多,每次发作1~5个。好发于角化程度较差的区域,如唇、颊黏膜。角化程度高的龈、腭部较少发生。发作时溃疡有“凹、红、黄、痛”特征。即溃疡中央凹陷,基底不硬,周边围有约1mm的充血红晕带,表面覆有浅黄色假膜,灼痛感明显。RAU复发有规律,一般分为发作期、愈合期和间歇期。发作期又细分为前驱期和溃疡期。前驱期有黏膜局部不适,触痛或灼痛感;约24h后出现白色或红色丘疹状小点;2~3天后上皮破损。进入溃疡期;再经4~5天后红晕消失,溃疡愈合,不留瘢痕。整个发作期一般持续1~2周,具有不治而愈的自限性。间歇期长短不一。因人而异。但一般初发间歇期较长,此后逐渐缩短。直至今此起彼伏连绵不断。RAU因刺激痛影响语言、进食、心情,从而对生活质量产生不利影响。

[0014] 2. 疱疹样阿弗他溃疡又称阿弗他口炎。溃疡小而多,散在分布于黏膜任何部位,直径小于2mm,可达数十个之多,似有“满天星”感觉。邻近溃疡可融合成片,黏膜充血发红。唾液分泌增加,可伴头痛、低热、全身不适、局部淋巴结肿大等症状。

[0015] 3. 重型阿弗他溃疡。又称复发性坏死性黏膜腺周围炎、腺周口疮溃疡1~2个,大而深,直径可达1~3cm,深可达黏膜下层甚至达肌层,溃疡四周组织红肿,边缘略隆起,触诊较硬,溃疡有灰白色假膜覆盖,触痛明显,经1至数月愈合,愈后留有明显瘢痕。发生在软腭、软硬腭交界处、腭垂或软腭与咽旁处,可见瘢痕,色白,呈挛缩状,或腭垂缺损而变形。如发生在颊部口角处,因瘢痕挛缩,张口受限。重型口疮虽然溃疡大而深,愈合时间很长,自发病、激发痛较剧烈,但一般无全身症状。

[0016] 西医治疗复发性口腔溃疡主要目的是消炎、止痛,促进溃疡愈合,常用药物如:杜米芬含片,溶菌酶含片,西瓜霜,左旋咪唑等。但是,西医治疗复发性口腔溃疡所用药物毒副作用较大,易产生耐药性,目前尚无特效药物;疼痛明显者可应用烧灼、激光等治疗手段创伤性较大;复发率较高,给患者造成一定的精神压力,降低患者的生活质量。

[0017] 中医学认为,复发性口腔溃疡属中医“口疮”、“口疳”范畴。“口疮”之名始见于《内经》。《素问·气交变大论》中曰:“岁金不及,炎火上行……民病口疮,甚则心痛。”首次指出口疮以火热为基本的发病因素。后世医家在此基础上,对其认识逐渐深入。如《丹溪心法·口齿》篇曰:“口疮服凉药不愈者,因中焦土虚,且不能食,相火冲上无制”,指出脾气虚弱与口疮有密切联系。《圣济总录》认为“口疮者,由心脾有热气冲上焦,熏发口舌,而为口疮。”指出了口疮与心脾二脏的关系。清·齐秉慧在《齐氏医案·口疮》中进一步提出“口疮上焦实热,中焦虚寒,下焦阴火,各经传变所致,当分辨阴阳虚实寒热而治之”,认为上焦实火熏蒸,下焦阴火上炎,中焦虚寒或脾虚湿困均为本病之病机。

[0018] 中医分为以下几种类型:

1、外感时毒 口疮多发于外感后 1~2 天,伴有外感症状。初起口腔黏膜局部充血、红肿,微痛,舌尖或唇内出现粟粒样小红点或小疱疹,12 小时内疱疹溃破,呈表浅溃疡,边界清楚。

[0019] 2. 心脾蕴热 症见口舌多处糜烂生疮,疮面红肿,灼热疼痛,甚则口臭牙龈肿痛,伴口渴多饮,尿黄便秘,舌红苔黄,脉滑数。

[0020] 3. 脾肾阳虚 症见口舌生疮,溃疡面色白,周围不红,数量少,久治不愈,伴四肢不温,口干喜热饮,腰背酸痛,尿频清长,大便溏,舌淡苔白腻,脉沉弱。

[0021] 4. 脾胃虚弱 症见口舌生疮反复发作,疮面色淡凹陷,伴神疲气短,不思饮食,四肢不温,大便稀溏,舌淡苔白,脉细弱。

[0022] 5. 虚火上炎 症见溃疡颜色鲜红,数量多,形状不一,大小不等,疼痛昼轻夜重,伴心悸心烦,失眠多梦,健忘,眩晕耳鸣,腰膝酸痛,咽干口燥,小便短黄,舌红苔薄,脉细数。

[0023] 6. 血虚阴亏 症见口舌溃烂多发生于月经前后,伴月经先期量多,五心烦热,口干喜饮,舌淡苔薄白,脉细数无力。

[0024] 中医药治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡具有独特的优势,利用传统中医理论,在整体观念的基础上多靶点调节机体免疫力,改善微循环;辨证论治靶向性治疗针对性强,消炎、止痛,愈合创面等,药效可直达病灶;不易产生耐药性、安全有效、毒副作用较小,提高治愈率,明显降低复发率;可明显提高患者的生活质量等;可进行临床市场推广的优势特点。

[0025]

## 发明内容

[0026] 本发明所要解决的技术问题在于,提供了一种具有养血益阴,潜降虚火的功效,主治血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物。本发明具有利用传统中医理论,在整体观念的基础上多靶点调节机体免疫力,改善微循环;辨证论治靶向性治疗针对性强,消炎、止痛,愈合创面等,药效可直达病灶;不易产生耐药性、安全有效、毒副作用较小,提高治愈率,明显降低复发率;可明显提高患者的生活质量等;可进行临床市场推广的优势特点。

[0027] 为了实现上述发明目的,本发明提供了一种具有治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物,包括以下原料药材:当归、牡蛎肉、肉苁蓉、菟丝子、紫菀、血叶兰、褐云玛瑙螺、白芍、何首乌、楮实子、北沙参、麦冬、桑椹、龟甲、地柏枝、竹沥、知母、葶苈、紫苏叶、川楝子、蔓荆子、大青叶、薄荷、牛蒡子、葛根、地骨皮、白薇、龙眼肉、山毛藓、刺五加、远志和柏子仁。

[0028] 其中,所述药物中各原料药材的重量份数比可以优选为:当归 12-23 份、牡蛎肉 10-18 份、肉苁蓉 20-30 份、菟丝子 8-16 份、紫菀 15-23 份、血叶兰 22-28 份、褐云玛瑙螺 10-21 份、白芍 15-26 份、何首乌 10-20 份、楮实子 12-23 份、北沙参 6-16 份、麦冬 13-27 份、桑椹 22-29 份、龟甲 8-15 份、地柏枝 16-25 份、竹沥 22-28 份、知母 10-23 份、葶苈 22-28 份、栝楼 8-14 份、紫苏叶 20-26 份、川楝子 5-9 份、蔓荆子 11-22 份、大青叶 22-32 份、薄荷 15-23 份、牛蒡子 17-24 份、葛根 10-24 份、地骨皮 16-28 份、白薇 11-25 份、龙眼肉 18-26 份、山毛藓 14-27 份、刺五加 10-19 份、远志 16-24 份和柏子仁 8-16 份。

[0029] 其中,所述药物中各原料药材的重量份数比还可以优选为:当归 14-20 份、牡蛎肉 11-16 份、肉苁蓉 22-29 份、菟丝子 10-15 份、紫菀 17-21 份、血叶兰 23-27 份、褐云玛瑙螺

11-19 份、白芍 18-22 份、何首乌 13-18 份、楮实子 14-21 份、北沙参 8-15 份、麦冬 15-26 份、桑椹 23-27 份、龟甲 9-13 份、地柏枝 18-24 份、竹沥 24-27 份、知母 11-22 份、葶苈 23-26 份、栝楼 10-13 份、紫苏叶 21-25 份、川楝子 6-8 份、蔓荆子 12-21 份、大青叶 23-29 份、薄荷 16-21 份、牛蒡子 18-23 份、葛根 12-23 份、地骨皮 17-25 份、白薇 13-22 份、龙眼肉 19-25 份、山毛藓 15-25 份、刺五加 11-18 份、远志 17-23 份和柏子仁 10-15 份。

[0030] 其中,所述药物中各原料药材的重量份数比又可以优选为:当归 14 份、牡蛎肉 15 份、肉苁蓉 29 份、菟丝子 15 份、紫菀 20 份、血叶兰 23 份、褐云玛瑙螺 16 份、白芍 22 份、何首乌 13 份、楮实子 21 份、北沙参 13 份、麦冬 15 份、桑椹 27 份、龟甲 11 份、地柏枝 24 份、竹沥 25 份、知母 11 份、葶苈 24 份、栝楼 13 份、紫苏叶 25 份、川楝子 6 份、蔓荆子 12 份、大青叶 25 份、薄荷 21 份、牛蒡子 18 份、葛根 23 份、地骨皮 17 份、白薇 22 份、龙眼肉 23 份、山毛藓 15 份、刺五加 18 份、远志 19 份和柏子仁 13 份。

[0031] 其中,所述药物中各原料药材的重量份数比还可以优选为:当归 20 份、牡蛎肉 11 份、肉苁蓉 26 份、菟丝子 13 份、紫菀 17 份、血叶兰 27 份、褐云玛瑙螺 11 份、白芍 19 份、何首乌 15 份、楮实子 18 份、北沙参 15 份、麦冬 26 份、桑椹 23 份、龟甲 13 份、地柏枝 20 份、竹沥 24 份、知母 16 份、葶苈 23 份、栝楼 11 份、紫苏叶 21 份、川楝子 7 份、蔓荆子 15 份、大青叶 29 份、薄荷 18 份、牛蒡子 23 份、葛根 15 份、地骨皮 19 份、白薇 15 份、龙眼肉 19 份、山毛藓 25 份、刺五加 13 份、远志 17 份和柏子仁 15 份。

[0032] 其中,所述药物中各原料药材的重量份数比又可以优选为:当归 16 份、牡蛎肉 16 份、肉苁蓉 22 份、菟丝子 10 份、紫菀 21 份、血叶兰 24 份、褐云玛瑙螺 19 份、白芍 18 份、何首乌 18 份、楮实子 14 份、北沙参 8 份、麦冬 20 份、桑椹 24 份、龟甲 9 份、地柏枝 18 份、竹沥 27 份、知母 22 份、葶苈 26 份、栝楼 10 份、紫苏叶 23 份、川楝子 8 份、蔓荆子 21 份、大青叶 23 份、薄荷 16 份、牛蒡子 19 份、葛根 23 份、地骨皮 25 份、白薇 13 份、龙眼肉 25 份、山毛藓 17 份、刺五加 11 份、远志 23 份和柏子仁 10 份。

[0033] 为解决上述技术问题,本发明还提供治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物制备方法,其中当所述药物的剂型为含片剂时,其制备方法包括以下步骤:

第一步,将当归、菟丝子、褐云玛瑙螺、楮实子、地柏枝、竹沥、知母、葛根、地骨皮、刺五加和柏子仁按所述比例混合,用相对于获得的混合物质量的 4~6 倍的醇浓度 90%~95% 的乙醇浸泡,加热回流 2~4 小时后提取,过滤;将滤渣再次用相对于获得的混合物质量的 2~4 倍的醇浓度 85%~95% 的乙醇浸泡,加热回流 1~2 小时后提取,过滤;合并两次过滤液,减压回收乙醇并浓缩至药液浓度为 0.8~1.2g 生药/mL,利用体积为 5L 的大孔吸附树脂柱洗脱两次,先用 5 倍树脂柱体积的去离子水或蒸馏水洗脱,再用 3 倍树脂柱体积的醇浓度为 90%~95% 乙醇洗脱,收集乙醇洗脱液,减压浓缩除去乙醇,干燥并粉碎成粉末;第二步,将牡蛎肉、白芍、何首乌、龟甲、葶苈、栝楼、白薇、龙眼肉、山毛藓和远志按所述比例混合,加相对于获得的混合物质量的 3~5 倍的醇浓度 85%~95% 的乙醇加热回流提取 2 次,两次提取液合并,用管式离心机离心除杂,将除杂后的提取液于 60℃~70℃ 的条件下减压浓缩至 60℃ 时相对密度为 1.20~1.23 的膏体,将浓缩后的膏体用喷雾干燥器干燥成粉末;第三步,将剩余原料药材按所述比例混合,加相对于获得的混合物质量的 2~5 倍的水溶解,加热煎煮 2~4 小时,过滤;将滤渣再次用相对于获得的混合物质量的 1~3 倍的水浸泡,加热煎煮 1~2 小时,过滤;合并两次过滤液,减压浓缩除去水分,干燥并粉碎成粉末;

第四步,将第一步、第二步和第三步获得的粉末混合,进一步加入相对于获得的混合物质量 0.05 ~ 0.1 倍的羧甲基淀粉钠、0.05 ~ 0.1 倍的微晶纤维素,混匀,制粒,干燥后,加入相对于获得的混合物质量 0.01 ~ 0.05 倍的硬脂酸镁,然后用冲压装置将颗粒压制成片,即得含片剂。

[0034] 为解决上述技术问题,本发明还提供治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物的制备方法,其中当所述药物的剂型为喷雾剂时,其制备方法包括以下步骤:

a、按所述比例称取所有原料药材,加相对于获得的混合物质量 3-5 倍的水浸泡 3-10 小时,武火煮沸后,改用文火慢煎 30-50 分钟至药液的剂量为 100-300ml,煎煮 3 次,合并煎煮液过滤,滤液加热得浸膏 1,药渣备用;

b、将步骤 a 的药渣加 60-90% 乙醇浸泡 0.5-1.5 小时,提取两次,每次 1-2 小时,合并提取液,80-160 目滤过,取 6000-10000 转 / 分钟离心后的上清液,经截流分子量为 5000-10000 的超滤柱超滤,超滤液减压浓缩得相对密度为 80℃ 时 1.35 的浸膏 2;

c、将浸膏 1 和浸膏 2 混合,加水稀释即得喷雾剂。

[0035] 为解决上述技术问题,本发明还提供治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物的制备方法,其中当所述药物的剂型为滴剂时,其制备方法包括以下步骤:

a、取所述原料药加入水提取 2 次,第一次加 4-6 倍量水煎煮 1-2 小时,第二次加 3-5 倍量水煎煮 1-2 小时,将 2 次提取液合并,滤过,减压浓缩得 80℃ 时相对密度为 1.04 ~ 1.10 的浸膏 1,药渣备用;

b、将药渣加 60-90% 乙醇浸泡 0.5-1.5 小时,提取两次,每次 1-2 小时,合并提取液,滤过,浓缩,80-160 目滤过,6000-10000 转 / 分钟离心,取上清液,经截流分子量为 5000-10000 的超滤柱超滤,超滤液减压浓缩相对密度为 60℃ 时 1.25 的浸膏 2;

c、将浸膏 1 和浸膏 2 混合,加入混合浸膏总质量的 0.06% 的氯化钠和 60-80 倍的蒸馏水,并加入浓度为 4% 氢氧化钠溶液调节 PH 为 6.0-7.0,再加入 0.2% 活性炭煮沸 10 分钟,滤过,分装,灭菌,即得滴剂。

[0036] 为解决上述技术问题,本发明还提供一种治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡的药物,药物剂型为:片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、糖衣片剂、胶囊剂、软胶囊剂、口服液、硬胶囊剂、冲剂、蜜丸剂、颗粒剂、散剂、丹剂、溶液剂、糖浆剂、乳膏剂、注射剂、擦剂、软膏剂、熏蒸剂、贴剂、栓剂、酞剂、硬膏剂和凝胶剂。

[0037] 本发明实施例提供的技术方案带来的有益效果是:本发明的药物,具有养血益阴,潜降虚火的功效,主治血虚阴亏型复发性口腔溃疡,辨证论治靶向性治疗针对性强,消炎、止痛,愈合创面等,药效可直达病灶;不易产生耐药性、安全有效、毒副作用较小,提高治愈率,明显降低复发率;可明显提高患者的生活质量等;可进行临床市场推广的优势特点。

[0038]

## 具体实施方式

[0039] 祖国医学认为,复发性口腔溃疡多因外感燥火、饮食不节而生。如朱氏等根据“诸痛痒疮,皆属于心”及“舌为心之苗”的理论,认为复发性口腔溃疡主要系心火上炎所致。刘氏则认为多因过食辛辣醇酒以致心脾积热,循经上攻于口而发;或因素体阴虚,加之劳伤过度,亏耗真阴,虚火上炎而发。还有人认为是久病伤脾,水湿不运,郁而化热,湿热上蒸所致。

总之,本病病机以“火”为主,与饮食劳倦、体质状况有关,与心脾两脏关系最为密切。

[0040] 中医认为,治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡以养血益阴,潜降虚火为主要治疗原则,故选用方剂:当归、牡蛎肉、肉苁蓉、菟丝子、紫菀、血叶兰、褐云玛瑙螺、白芍、何首乌、楮实子、北沙参、麦冬、桑椹、龟甲、地柏枝、竹沥、知母、葶苈、栝楼、紫苏叶、川楝子、蔓荆子、大青叶、薄荷、牛蒡子、葛根、地骨皮、白薇、龙眼肉、山毛藓、刺五加、远志和柏子仁。

[0041] 方中当归、牡蛎肉、肉苁蓉、菟丝子、紫菀、血叶兰、褐云玛瑙螺、白芍、何首乌、楮实子、北沙参、麦冬和桑椹养血滋阴健脾;龟甲、地柏枝、竹沥、知母、葶苈、栝楼、紫苏叶、川楝子、蔓荆子、大青叶、薄荷、牛蒡子、葛根、地骨皮和白薇滋阴潜阳、降火;龙眼肉、山毛藓、刺五加、远志和柏子仁养血安神。

[0042] 其中,上述原料药材的药理如下:

当归:味甘、辛、苦,性温,入肝、心、脾经,《注解伤寒论》:“脉者血之府,诸血皆属心,凡通脉者必先补心益血,故张仲景治手足厥寒,脉细欲绝者,用当归之苦温以助心血。”《本草新编》:“当归,味甘辛,气温,可升可降,阳中之阴,无毒。虽有上下之分,而补血则一。入心、脾、肝三脏。但其性甚动,入之补气药中则补气,入之补血药中则补血,无定功也。”具有补血活血,调经止痛、润汤通便的作用,用于血虚萎黄、眩晕心悸、月经不调、经闭痛经、虚寒腹痛、肠燥便秘、风湿痹痛、跌扑损伤、痈疽疮疡等证。

[0043] 牡蛎肉:为牡蛎科动物近江牡蛎、长牡蛎、大连湾牡蛎、密鳞牡蛎等的肉。味甘;咸;性平。归心、肝经。养血安神;软坚消肿。主烦热失眠;惛神不安;瘰疬。

[0044] 肉苁蓉:本品为列当科植物肉苁蓉的干燥带鳞叶的肉质茎。味甘、咸,性温。归肾经、大肠经。补肾阳,益精血,润肠通便。用于阳痿,不孕,腰膝酸软,筋骨无力,肠燥便秘。①《本经》:主五劳七伤,补中,除茎中寒热痛,养五脏,强阴,益精气,妇人症瘕。②《别录》:除膀胱邪气,腰痛,止痢。③《药性论》:益髓,悦颜色,延年,治女人血崩,壮阳,大补益,主亦白下。④《日华子本草》:治男绝阳不兴,女绝阴不产,润五脏,长肌肉,暖腰膝,男子泄精,尿血,遗沥,带下阴痛。

[0045] 菟丝子:本品为旋花科植物菟丝子的干燥成熟种子。味甘,温。归肝、肾、脾经。滋补肝肾,固精缩尿,安胎,明目,止泻。用于阳痿遗精,尿有余沥,遗尿尿频,腰膝酸软,目昏耳鸣,肾虚胎漏,胎动不安,脾肾虚泻;外治白癜风。

[0046] 紫菀:味辛,苦,温。入心、肺二经。温肺,下气,消痰,止咳。治风寒咳嗽气喘,虚劳咳吐脓血,喉痹,小便不利。

[0047] 血叶兰:味甘;性凉。滋阴润肺;健脾;安神。主肺癆咯血;食欲不振;神经衰弱。

[0048] 褐云玛瑙螺:为玛瑙螺科动物褐云玛瑙螺的肉。味甘;性平。滋阴养血。主高血压;冠心病。

[0049] 白芍:味苦、酸,性微寒,入肝、脾经,有养血合营,柔肝止痛,平抑肝阳的作用,主要用于肝阴不足、肝阳上亢之头痛脑胀、眩晕耳鸣、烦躁易怒;肝血不足,营卫空虚之月经不调,崩中漏下;肝虚血滞湿阻之痛经;营卫不和,营阴外越之自汗盗汗;肝气郁结之脘腹肋肋疼痛,泻痢腹痛;肝阴亏虚,经脉失养之手足痉挛疼痛等证,芍药甙有抗菌、解热、抗炎、增加冠状动脉流量、改善心肌营养血流、扩张血管、对抗急性心肌缺血、抑制血小板聚集、镇静、镇痛、解痉、抗溃疡、调节血糖的作用。有抗血栓形成及保肝作用,对痢疾杆菌、伤寒杆菌、血溶性链球菌、肺炎双球菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌有抑制作用。

[0050] 何首乌：味甘、微苦，性平；归心、肝经，具有能养心安神、祛风通络的功效，主治失眠多梦，血虚身痛，风湿痹痛；皮肤瘙痒等证，首乌藤能够活血、通经、扩张血管、促进血液循环、下乳消肿。具有促进造血功能，增强免疫功能，降血脂与抗动脉粥样硬化，保肝，何首乌含有大黄酚、大黄素、大黄酸、大黄素甲醚、脂肪油、淀粉、糖类、土大黄甙、卵磷脂等有效成分。药理研究证明，何首乌能促进人体淋巴母细胞的转化。尚有降低血清胆固醇、抗动脉硬化、抗光毒等作用。

[0051] 楮实子：甘，寒。入肝，脾、肾经。《日华子本草》：“壮筋骨，助阳气，补虚劳，助腰膝，益颜色。”《大名本草》：“壮筋骨、助阳气、补虚劳、助腰膝、益颜色。”补肾清肝，明目，利尿。用于腰膝酸软、虚劳骨蒸、砂晕目昏、目生翳膜、水肿胀满。楮实，书言味甘气寒，虽于诸脏阴血有补。得此颜色润，筋骨壮，腰膝健，肌肉充，水肿消，以致阴痿起，阳气助，是明指其阳旺阴弱，得此阴血有补，故能使阳不胜而助，非云阳痿由于阳衰，得此可以助阳也。若以纯阴之品可以补阳，则于理甚不合矣。

[0052] 北沙参：性微寒，味甘、微苦。养阴清肺，益胃生津。用于肺热燥咳、劳嗽痰血、热病津伤口渴。北沙参含有挥发油、香豆素、淀粉、生物碱、三萜酸、甾醇、各甾醇，沙参素等成分。实验证明，北沙参能提高T细胞比值，提高淋巴细胞转化率，升高白细胞，增强巨噬细胞功能，延长抗体存在时间，提高B细胞，促进免疫功能。北沙参可增强正气，减少疾病，预防癌症的产生。

[0053] 麦冬：性甘、微苦，微寒；归心、肺、胃经。具有养阴生津，润肺清心的功效，可用于喉痹咽痛，津伤口渴，内热消渴，心烦失眠，肠燥便秘等。清养肺胃之阴多去心用，滋阴清心多连心用。该品甘寒清润，善治胃阴不足，舌干口渴，纳呆不饥等证。此外，还可用治阴虚肠燥，大便秘结者。

[0054] 桑椹：甘、平，无毒。补虚益气，去水气。桑叶降血压，清肝明目。嫩桑枝去风湿，治臂痛。桑根白皮利尿、止咳、治浮肿。桑椹中的脂肪酸具有分解脂肪、降低血脂，防止血管硬化等作用。桑椹含有乌发素，能使头发变的黑而亮泽。桑椹有改善皮肤血液供应，营养肌肤，使皮肤白嫩及乌发等作用，并能延缓衰老。桑椹具有免疫促进作用，可以防癌抗癌。桑椹善滋阴养血、生津润燥，适于肝肾阴血不足及津亏消渴，肠燥等症。常食桑椹可以明目，缓解眼睛疲劳干涩的症状。

[0055] 龟甲：咸、甘，微寒；归肝、肾、心经。《本草纲目》：“补心、补肾、补血，皆以养阴也……观龟甲所主诸病，皆属阴虚血弱。”滋阴潜阳，益肾强骨，养血补心。用于阴虚潮热，骨蒸盗汗，头晕目眩，虚风内动，筋骨痿软，心虚健忘。

[0056] 地柏枝：甘；辛；平。归肝、胆、肺经。清热利湿，滋阴降火；止血。主肺热咯血；吐血；衄血；便血；痔疮出血；外伤出血；发热；小儿惊风；湿热黄疸；淋病；水肿；水火烫伤。

[0057] 竹沥：甘，凉。入心、肝、肺三经。清热豁痰。用于中风痰壅，肺热喘咳，热病烦躁。《本草再新》：清心火，降肝火，化痰止渴，解热除烦，治牙痛，明眼目。

[0058] 栝楼：为葫芦科植物栝楼的果实。甘苦，寒。归肺、胃、大肠经。清热化痰；宽胸散结；润燥滑肠。主肺热咳嗽；胸痹；消渴；便秘；痈肿疮毒。

[0059] 知母：味苦、甘，性寒；归肺、胃、肾经，有泻热除烦，滋阴润燥、清肺止咳的作用，主治外感热病，高热烦躁，肺热燥咳，内热消渴等症状；其苦寒质润，性沉降，既能清热，又能生津，善治温热病邪入气分，热盛伤津；也用于治疗消渴症；痰热壅肺而喘，肺燥咳嗽，痰少不

利；阴虚火旺，虚火上炎等症状。

[0060] 葶苈：味甘；性寒。归肺、胃经。清热，化痰，消积。治温病消渴，黄疸，热淋，痞积，目赤，咽喉肿痛，赘疣。

[0061] 紫苏叶：辛，温。归肺、脾经。解表散寒，行气和胃。用于风寒感冒，咳嗽呕恶，妊娠呕吐，鱼蟹中毒。

[0062] 川楝子：本品为楝科植物川楝的干燥成熟果实。苦，寒。归肝、小肠、膀胱经。除湿热，清肝火，止痛，杀虫。治热厥心痛，胁痛，疝痛，虫积腹痛。《医林纂要》：泻心火，坚肾水，清肺金，清肝火。

[0063] 蔓荆子：本品为马鞭草科植物单叶蔓荆或蔓荆的干燥成熟果实。辛、苦，微寒。归膀胱、肝、胃经。疏散风热，清利头目。治风热感冒，正、偏头痛，齿痛，赤眼，目睛内痛，昏暗多泪，湿痹拘挛。

[0064] 大青叶：苦，寒。归心、胃经。清热解毒，凉血消斑。用于温邪入营，高热神昏，发斑发疹，黄疸，热痢，疔腮，喉痹，丹毒，痈肿。

[0065] 薄荷：性味辛，凉。入肺经、肝经。用于风热感冒，温病初起。该品辛以发散，凉以清热，清轻凉散，为疏散风热常用之品，故可用治风热感冒或温病初起，邪在卫分，头痛、发热、微恶风寒者，常配银花、连翘、牛蒡子、荆芥等同用。用于头痛目赤，咽喉肿痛。该品轻扬升浮、芳香通窍，功善疏散上焦风热，清头目、利咽喉。用治风热上攻，头痛目赤，多配合桑叶、菊花、蔓荆子等同用；用治风热壅盛，咽喉肿痛，常配桔梗、生甘草、僵蚕、荆芥、防风等同用。

[0066] 牛蒡子：味辛、苦、性寒。归肺、胃经。可疏散风热、清热解毒透疹、宣肺利咽散肿。主治风热感冒、温病初起；风热或肺热咳嗽、咯痰不畅；咽喉肿痛；斑疹不透；麻疹初期，疹出不畅及风疹瘙痒；疮疡肿毒及疔腮等。生用可润肠通便，热毒咽喉红肿疼痛，兼有热结便秘尤宜。《本草经疏》曰：“恶实，为散风除热解毒之要药。辛能散结，苦能泄热，热结散则脏气清明，故明目而补中。风之所伤，卫气必壅，壅则发热，辛凉解散则表气和，风无所留矣。藏器主风毒肿诸痿；元素主润肺、散结气、利咽膈、去皮肤风、通十二经络者，悉此意耳。故用以治瘾疹、痘疮，尤获奇验”。

[0067] 葛根：性凉，味甘、辛，入脾、胃经。明朝著名的医学家李时珍对葛根进行了系统的研究，认为葛根的茎、叶、花、果、根均可入药。他在《本草纲目》中这样记载：“葛，性甘、辛、平、无毒，主治：消渴、身大热、呕吐、诸弊，起阴气，解诸毒”。可升阳解肌，透疹止泻，除烦止温。治伤寒、温热头痛项强，烦热消渴，泄泻，痢疾，癍疹不透，高血压，心绞痛，耳聋。

[0068] 地骨皮：性寒，味甘；入肺、肝、肾经。《别录》：“主风湿，下胸胁气，客热头痛，补内伤大劳嘘吸，坚筋，强阴，利大小肠，耐寒暑。”《本草述》：“主治虚劳发热，往来寒热，诸见血证、鼻衄、咳嗽血，咳嗽、喘，消瘴，中风，眩晕，瘰疬，腰痛，行痹，脚气，水肿，虚烦，悸，健忘，小便不通，赤白浊。”凉血除蒸，清肺降火。主治阴虚劳热，骨蒸盗汗，小儿疳积发热，消渴，肺咳喘，吐血，衄血，尿血。

[0069] 白薇：《现代实用中药》：治卒中患者之四肢浮肿，又用于急性热病中末期之灼热及衰弱病之消耗热，肺结核之骨蒸潮热等，有清凉性滋养之效；又用于小溲亦涩，肺热咳嗽等证。清热凉血，利尿通淋，解毒疗疮。用于温邪伤营发热，阴虚发热，骨蒸劳热，产后血虚发热，热淋，血淋，痈疽肿毒。

[0070] 龙眼肉：《滇南本草》：“养血安神，长智敛汗，开胃益脾。”《泉州本草》：“壮阳益气，补脾胃。治妇人产后浮肿，气虚水肿，脾虚泄泻。补益心脾，”养血安神。用于气血不足、心悸怔忡、健忘失眠、血虚萎黄。龙眼所含糖分很高，为易消化吸收的单糖，可以被人体直接吸收，故体弱贫血，年老体衰，久病体虚，经常吃些龙眼是很有补益作用；妇女产后，龙眼也是重要的调补食品。因含铁及维生素 B2 很丰富，可以减轻子宫收缩及宫体下垂感。

[0071] 山毛藓：苔藓类曲尾藓科山毛藓属植物山毛藓，以全草入药。甘、淡，平。养阴清热，养血安神。用于阴虚潮热，神经衰弱，癫狂，筋骨疼痛。

[0072] 刺五加：辛、微苦，温。归脾、肾、心经。益气健脾，补肾安神。用于脾肾阳虚，体虚乏力，食欲不振，腰膝酸痛，失眠多梦。

[0073] 远志：苦、辛，微温；归心、肾、肺经。《神农本草经》：“主咳逆伤中，补不足，除邪气，利九窍，益智慧，耳目聪明，不忘，强志倍力。”《日华子本草》：“主膈气惊魇，长肌肉，助筋骨，妇人血噤失音，小儿客忤。”安神益智，祛痰，消肿失眠多梦，健忘惊悸，神志恍惚。失眠多梦，心悸怔忡，健忘。癫痫惊狂，痉挛抽搐，痈疽疮毒。

[0074] 柏子仁：甘，平。归心、肾、大肠经。《神农本草经》：“柏实，味甘平，主惊悸，安五脏，益气，除风湿痹，久服令人润泽，美色，耳目聪明。”《本草纲目》：“养心气，润肾燥，安魂定魄，益智宁神。”“柏子仁性平而不寒不燥，味甘而补，辛而能润，其气清香，能透心肾，益脾胃。”养心安神，润肠通便。用于虚烦不眠，心悸怔忡，肠燥便秘等症。

[0075] 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。

[0076] 实施例 1 本发明的含片剂

取当归 14g、牡蛎肉 15g、肉苁蓉 29g、菟丝子 15g、紫菀 20g、血叶兰 23g、褐云玛瑙螺 16g、白芍 22g、何首乌 13g、楮实子 21g、北沙参 13g、麦冬 15g、桑椹 27g、龟甲 11g、地柏枝 24g、竹沥 25g、知母 11g、葶苈 24g、栝楼 13g、紫苏叶 25g、川楝子 6g、蔓荆子 12g、大青叶 25g、薄荷 21g、牛蒡子 18g、葛根 23g、地骨皮 17g、白薇 22g、龙眼肉 23g、山毛藓 15g、刺五加 18g、远志 19g 和柏子仁 13g。

[0077] 其制备方法包括以下步骤：

第一步，将当归、菟丝子、褐云玛瑙螺、楮实子、地柏枝、竹沥、知母、葛根、地骨皮、刺五加和柏子仁按所述比例混合，用相对于获得的混合物质量的 4 倍的醇浓度 95% 的乙醇浸泡，加热回流 2 小时后提取，过滤；将滤渣再次用相对于获得的混合物质量的 4 倍的醇浓度 95% 的乙醇浸泡，加热回流 1 小时后提取，过滤；合并两次过滤液，减压回收乙醇并浓缩至药液浓度为 0.8g 生药/mL，利用体积为 5L 的大孔吸附树脂柱洗脱两次，先用 5 倍树脂柱体积的去离子水或蒸馏水洗脱，再用 3 倍树脂柱体积的醇浓度为 95% 乙醇洗脱，收集乙醇洗脱液，减压浓缩除去乙醇，干燥并粉碎成粉末；第二步，将牡蛎肉、白芍、何首乌、龟甲、葶苈、栝楼、白薇、龙眼肉、山毛藓和远志按所述比例混合，加相对于获得的混合物质量的 4 倍的醇浓度 95% 的乙醇加热回流提取 2 次，两次提取液合并，用管式离心机离心除杂，将除杂后的提取液于 65℃ 的条件下减压浓缩至 60℃ 时相对密度为 1.20 的膏体，将浓缩后的膏体用喷雾干燥器干燥成粉末；第三步，将剩余原料药材按所述比例混合，加相对于获得的混合物质量的 3 倍的水溶解，加热煎煮 2 小时，过滤；将滤渣再次用相对于获得的混合物质量的 2 倍的水浸泡，加热煎煮 1 小时，过滤；合并两次过滤液，减压浓缩除去水分，干燥并粉碎成粉末；

第四步,将第一步、第二步和第三步获得的粉末混合,进一步加入相对于获得的混合物质量 0.05 倍的羧甲基淀粉钠、0.05 倍的微晶纤维素,混匀,制粒,干燥后,加入相对于获得的混合物质量 0.02 倍的硬脂酸镁,然后用冲压装置将颗粒压制成片,即得含片剂。

**[0078] 实施例 2 本发明的喷雾剂**

取当归 20g、牡蛎肉 11g、肉苁蓉 26g、菟丝子 13g、紫菀 17g、血叶兰 27g、褐云玛瑙螺 11g、白芍 19g、何首乌 15g、楮实子 18g、北沙参 15g、麦冬 26g、桑椹 23g、龟甲 13g、地柏枝 20g、竹沥 24g、知母 16g、葶苈 23g、栝楼 11g、紫苏叶 21g、川楝子 7g、蔓荆子 15g、大青叶 29g、薄荷 18g、牛蒡子 23g、葛根 15g、地骨皮 19g、白薇 15g、龙眼肉 19g、山毛藓 25g、刺五加 13g、远志 17g 和柏子仁 15g。

**[0079] 其制备方法包括以下步骤:**

a、按所述比例称取所有原料药材,加相对于获得的混合物质量 4 倍的水浸泡 6 小时,武火煮沸后,改用文火慢煎 30 分钟至药液的剂量为 150ml,煎煮 3 次,合并煎煮液过滤,滤液加热得浸膏 1,药渣备用;

b、将步骤 a 的药渣加 90%乙醇浸泡 1 小时,提取两次,每次 1 小时,合并提取液,120 目滤过,取 6000 转 / 分钟离心后的上清液,经截流分子量为 8000 的超滤柱超滤,超滤液减压浓缩得相对密度为 80℃时 1.35 的浸膏 2;

c、将浸膏 1 和浸膏 2 混合,加水稀释即得喷雾剂。

**[0080] 实施例 3 本发明的滴剂**

取当归 16g、牡蛎肉 16g、肉苁蓉 22g、菟丝子 10g、紫菀 21g、血叶兰 24g、褐云玛瑙螺 19g、白芍 18g、何首乌 18g、楮实子 14g、北沙参 8g、麦冬 20g、桑椹 24g、龟甲 9g、地柏枝 18g、竹沥 27g、知母 22g、葶苈 26g、栝楼 10g、紫苏叶 23g、川楝子 8g、蔓荆子 21g、大青叶 23g、薄荷 16g、牛蒡子 19g、葛根 23g、地骨皮 25g、白薇 13g、龙眼肉 25g、山毛藓 17g、刺五加 11g、远志 23g 和柏子仁 10g。

**[0081] 其制备方法包括以下步骤:**

a、取所述原料药加入水提取 2 次,第一次加 4 倍量水煎煮 2 小时,第二次加 3 倍量水煎煮 1 小时,将 2 次提取液合并,滤过,减压浓缩得 80℃时相对密度为 1.10 的浸膏 1,药渣备用;

b、将药渣加 90%乙醇浸泡 1 小时,提取两次,每次 1 小时,合并提取液,滤过,浓缩,120 目滤过,8000 转 / 分钟离心,取上清液,经截流分子量为 8000 的超滤柱超滤,超滤液减压浓缩相对密度为 60℃时 1.25 的浸膏 2;

c、将浸膏 1 和浸膏 2 混合,加入混合浸膏总质量的 0.06% 的氯化钠和 60 倍的蒸馏水,并加入浓度为 4% 氢氧化钠溶液调节 PH 为 6.5,再加入 0.2% 活性炭煮沸 10 分钟,滤过,分装,灭菌,即得滴剂。

**[0082] 毒性试验:**

急性毒性试验:应用 NIH 小鼠 40 只,SPF 级,雌雄各半,体重 17 ~ 24g,进行急性毒性试验。小鼠随机分为两组,每组 20 只,即对照组和给药组,实验前禁食 12 小时;将本发明的实施例 1 制备的含片剂溶解在水中,(浓度为 5.74g 生药 /ml,最高浓度)灌胃,灌胃容积为 5ml/kg(即单次给药剂量为 28.7 生药 /kg),对照组给予等量生理盐水,一天给药 2 次,给药间隔时间 6 小时,给药后连续观察 14 天,并记录小鼠的毒性反应及死亡数。实验结果表明:

与对照组比较,给药后小鼠未见明显差异,实验连续观察 14 天,小鼠全身状况、饮食、饮水、体重增长均正常。小鼠口服灌胃本发明的含片剂 LD<sub>50</sub>>28.7 生药/kg,每日最大给药量为 57.4 生药/kg/日。本发明的药物临床用药量为 4.6g 生药/日/人,成人体重以 60kg 计,平均用药剂量为 0.077g 生药/kg/日。按体重计:小鼠(平均体重以 21g 计)口服灌胃本发明的药物的耐受量为临床用量的 745 倍。因此本发明实施例 1 的含片剂急性毒性低,临床用药安全。

[0083] 长期毒性实验:将本发明实施例 2 的喷雾剂对小鼠按 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:本发明中药制剂对小鼠的毛发、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常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。说明本发明药物制剂对小鼠长期用药后毒性小,停药后也没有异常反应,应用安全。

[0084] 长期毒性实验:将本发明实施例 3 的滴剂对小鼠按 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:本发明药物制剂对小鼠的毛发、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常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。说明本发明药物制剂对小鼠长期用药后毒性小,停药后也没有异常反应,应用安全。

[0085] 病例选择:选取复发性口腔溃疡女性患者 220 例,年龄 18-48 岁,平均(33.1±1.7)岁,病程平均(3.7±1.3)年;全部患者随机分为四组,四组患者在年龄、病程及病情严重程度等一般资料方面组间差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

[0086] 含片剂治疗组:55 人。

[0087] 喷雾剂治疗组:55 人。

[0088] 滴剂治疗组:55 人。

[0089] 对照组:55 人。

[0090] 诊断标准:

参照《中医病证诊断疗效标准》:

- 1、以口腔粘膜出现单个或数个直径 3 ~ 5mm 的溃疡,灼热疼痛为主要症状;
- 2、起病较快,一般 10 天左右愈合,若此起彼伏,则病程延长,愈后常易复发;
- 3、口腔检查:口腔粘膜溃疡较表浅,圆形或椭圆形,数量少则 1 ~ 2 个,多则 10 余个,表面有淡黄色分泌物附着,溃疡周围粘膜大多充血。

[0091] 且根据中医望、闻、问、切辨证进一步诊断为血虚阴亏型复发性口腔溃疡。

[0092] 治疗方法:

含片剂治疗组:口含本发明实施例 1 制备的含片剂,4 次/d,一次 1 片,疗程为 5 天。

[0093] 喷雾剂治疗组:用本发明实施例 2 制备的喷雾剂喷溃疡部位,4 次/d,疗程为 5 天。

[0094] 滴剂治疗组:用本发明实施例 3 制备的滴剂滴于溃疡处,4 次/d,疗程为 5 天。

[0095] 对照组:用三金桂林西瓜霜喷剂喷涂溃疡部位,4 次/d,疗程为 5 天。

[0096] 疗效标准:

根据国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准 ZY/T001.1 - 94》口疮的疗效

评定。

[0097] 治愈：口腔溃疡愈合，局部无不适感，随访半年未再复发。

[0098] 好转：口疮虽然时有复发，但数量减少，程度减轻。

[0099] 未愈：口疮症状及溃疡无明显变化。

[0100] 治疗结果：

参见表 1，从表 1 可以看出，采用本发明的药物治疗血虚阴亏型复发性口腔溃疡，相对于传统药物在治疗效果上，具有显著的改进。

[0101] 表 1 四组分别治疗 5 天后临床疗效比较例

组别	例数	治愈	好转	未愈	总有效率
含片剂治疗组	55	32	22	1	98.2%
喷雾剂治疗组	55	34	21	0	100.0%
滴剂治疗组	55	36	19	0	100.0%
对照组	55	21	24	10	81.8%

根据上述表格内的临床统计可知，含片剂治疗组总有效率 98.2%，喷雾剂治疗组总有效率 100.0%，滴剂治疗组总有效率 100.0%，对照组总有效率 81.8%，本发明提供的药物具有有效率高、疗效确切、安全性高、无毒副作用的优势。

[0102] 同时对治愈和好转的患者随访 1 年，结果统计：

含片剂治疗组治愈和好转 54 例，复发 5 例，复发率 9.25%；

喷雾剂治疗组治愈和好转 55 例，复发 6 例，复发率 10.9%；

滴剂治疗组治愈和好转 55 例，复发 4 例，复发率 7.3%；

对照组治愈和好转 45 例，复发 15 例，复发率 33.3%。

[0103] 从以上临床统计可知，本发明提供的药物治疗后复发率比传统药物显著降低。

[0104] 典型病例：董某，女，32 岁，2012 年 10 月就诊，患者近 2 天下唇及两颊部多发溃疡，疼痛难忍，经患者自述得知其患口腔溃疡反复发作 2 年多，以前曾用过多种西药疗效不佳。经查：口腔内有 4-6 处溃疡，溃疡面积大小不等，周围红赤，中央凹陷，五心烦热，口干喜饮，舌淡苔薄白，脉细数无力，确诊为血虚阴亏型复发性口腔溃疡。服用本发明实施例 2 的喷雾剂进行治疗，每日四次，连续 5 天后，口腔溃疡愈合，症状消失痊愈。随访 1 年再未复发。

[0105] 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。