

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/78

A61P 19/02 A61P 19/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03148876.5

[43] 公开日 2005年1月19日

[11] 公开号 CN 1565611A

[22] 申请日 2003.6.16 [21] 申请号 03148876.5

[71] 申请人 江苏康缘药业股份有限公司

地址 222001 江苏省连云港市新浦海昌南路
58号

[72] 发明人 肖伟 戴翔翎 凌娅 沈静

李明慧 徐玉玲 毕宇安

[74] 专利代理机构 北京太兆天元知识产权代理有
限责任公司

代理人 张韬

权利要求书7页 说明书16页 附图3页

[54] 发明名称 一种治疗肩周炎的中药组合物及其
制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗肩周炎的中药组合物及其制备方法和质量控制方法。该组合物主要由姜黄、羌活、当归、赤芍、海桐皮、白术、甘草组成。该中药组合物制备时采用煎煮、乙醇提取方法，达到使有效药物的充分发挥，同时本发明还提供了对该组合物进行成分鉴别、含量测定的质量控制方法。本组合物有很好的祛风湿、温经止痛、活血通络作用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种治疗肩周炎的中药组合物，其特征在于该中药组合物是由下述原料药制成的：

姜 黄	420-520 重量份	羌 活	100-170 重量份
当 归	190-260 重量份	赤 芍	190-260 重量份
海桐皮	190-260 重量份	白 术	190-260 重量份
甘 草	100-170 重量份。		

2、如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于该中药组合物是由下述原料药制成的：

姜 黄	466 重量份	羌 活	140 重量份
当 归	233 重量份	赤 芍	233 重量份
海桐皮	233 重量份	白 术	233 重量份
甘 草	140 重量份。		

3、如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于该中药组合物是由下述原料药制成的：

姜 黄	480 重量份	羌 活	160 重量份
当 归	245 重量份	赤 芍	255 重量份
海桐皮	245 重量份	白 术	245 重量份
甘 草	160 重量份。		

4、如权利要求 1-3 所述的中药组合物，其特征在于该中药组合物中姜黄优选片姜黄。

5、如权利要求 4 所述的中药组合物固体制剂的制备方法，其特征在于该方法为：以上七味用药材量 5-7 倍乙醇提取 1-3 次，每次 1-2 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩，50-60℃相对密度 1.10—1.15 清膏 ①；残渣加 7-9 倍热水煎煮 1-3 次，每次 1-2 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩至约 1600 体积份；待冷至室温，加入乙醇使含醇量为 65-80%，搅匀，沉淀，静置使沉淀；取上清液减压浓缩至 50-60℃相对密度为 1.25—1.30 清膏 ②；将清膏

①、②混合，经过常规工序直接或加入药学上可接受的赋型剂制成片剂、胶囊、颗粒剂中的任一种。

6、如权利要求 5 所述的中药组合物的制备方法，其特征在于颗粒剂的制备方法为：

以上七味用药材量 5 倍乙醇提取 2 次，每次 1 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩，50-60℃相对密度 1.10—1.15 清膏①；残渣加 8 倍热水煎煮 2 次，每次 1 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩至约 1600 体积份；待冷至室温，加入乙醇使含醇量为 70%，搅匀，沉淀，静置使沉淀；取上清液减压浓缩至 50-60℃相对密度为 1.25—1.30 清膏②；将清膏①、②混合，加入适量糊精和甜味剂，混匀，干燥，制成 1000 重量份，即得。

7、如权利要求 4 所述的中药组合物制剂的质量控制方法，其特征在于该方法中的鉴别方法包括如下鉴别中的一种或几种：

a. 取本组合物制剂 0.5g 研细，加 60-90℃石油醚 5ml，时时振摇，约 25-35 分钟，滤过，滤液浓缩至约 1ml，作为供试品液；另取片姜黄，当归对照药材各 0.1g，分别加石油醚 5ml，时时振摇，约 25-35 分钟，滤过，滤液加石油醚至 5ml，作为片姜黄，当归对照药材溶液，照薄层色谱法，吸取上述三种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效 GF254 薄层板上，以 9-11: 0.7-0.9 环己烷-醋酸乙酯为展开剂，展开，取出晾干，置紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与当归对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；喷以 1%香草醛硫酸溶液，100-110℃加热 3-6 分钟至斑点显色清晰；日光下检视供试品色谱中，在与片姜黄对照药材色谱相应位置上，显相同颜色斑点；

b. 取本组合物制剂 0.5g，研细，加乙醇 5ml，时时振摇，约 8-12 分钟，滤过，滤液为供试品溶液；另取芍药苷对照品，加乙醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，吸取上述两种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效硅胶 G 薄层板上，以 55-65: 3-5: 3-6: 7-9 醋酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水为展开剂，展开，取出晾干，喷以 4-7%香草醛硫酸溶液，100-110℃加热至斑点显色清晰；供试品色谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点；

c. 取本组合物制剂 1g，研细，加 40ml 乙醚回流脱脂 1-1.5 小时，滤过，残渣加甲醇 30ml 回流提取 1-1.5 小时，滤过，滤液减压蒸干

加水 40ml 溶解，用正丁醇萃取 2-4 次，合并正丁醇液用水洗涤 2-4 次，每次 20ml，收集正丁醇液减压蒸干加 1ml 甲醇为供试品溶液；另取甘草酸铵对照品加甲醇制成每 1ml 含 2mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，试验，吸取上述两种溶液各 1 μ l，分别点于同一高效 GF₂₅₄ 薄层板上，以 4-6:1-4:1-2 正丁醇-20%氨水-甲醇为展开剂，展开，取出晾干，置紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点。

8、如权利要求 7 所述的中药组合物制剂的质量控制方法，其特征在于颗粒剂的鉴别方法包括如下鉴别中的一种或几种：

a. 取本品 0.5g 研细，加 60-90℃石油醚 5ml，时时振摇，约 30 分钟，滤过，滤液浓缩至约 1ml，作为供试品液；另取片姜黄，当归对照药材各 0.1g，分别加石油醚 5ml，时时振摇，约 30 分钟，滤过，滤液加石油醚至 5ml，作为片姜黄，当归对照药材溶液，照薄层色谱法，吸取上述三种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效 GF₂₅₄ 薄层板上，以 10:0.8 环己烷-醋酸乙酯为展开剂，展开，取出晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与当归对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；喷以 1%香草醛硫酸溶液，105℃加热 3-4 分钟至斑点显色清晰；日光下检视供试品色谱中，在与片姜黄对照药材色谱相应位置上，显相同颜色斑点；b. 取本品 0.5g，研细，加乙醇 5ml，时时振摇，约 10 分钟，滤过，滤液为供试品溶液；另取芍药苷对照品，加乙醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，吸取上述两种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效硅胶 G 薄层板上，以 60:4:4:8 醋酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水为展开剂，展开，取出晾干，喷以 5%香草醛硫酸溶液，105℃加热至斑点显色清晰；供试品色谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点；c. 取本品 1g，研细，加 40ml 乙醚回流脱脂 1 小时，滤过，残渣加甲醇 30ml 回流提取 1 小时，滤过，滤液减压蒸干加水 40ml 溶解，用正丁醇萃取三次，每次 20, 20, 20ml；合并正丁醇液用水洗涤三次，每次 20ml，收集正丁醇液减压蒸干加 1ml 甲醇为供试品溶液；另取甘草酸铵对照品加甲醇制成每 1ml 含 2mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，吸取上述两种溶液各 1 μ l，分别点于同一高效 GF₂₅₄ 薄层板上，以 5:2:1 正丁醇-20%氨水-甲醇为展开剂，展开，取出晾干，置 254nm 紫外光灯下检

视；供试品色谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点。

9、如权利要求4所述的中药组合物制剂的质量控制方法，其特征在于该方法中的含量测定方法为：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱；70-78：23-33 甲醇：水为流动相，检测波长为 315nm；理论板数按异欧前胡素计算应不低于 2000；对照品溶液的制备，取异欧前胡素对照品加入甲醇制成每 1ml 含 0.00212mg 的溶液，既得；供试品溶液的制备，取装量差异项下的内容物 0.22 克，精密称定；置三角烧杯中，加入水 15ml，超声处理 15-25 分钟；置分液漏斗中，加正己烷萃取 3-5 次，每次 15ml，合并萃取液，减压浓缩至干，加入甲醇使温热溶解，移至 25ml 量瓶中，加甲醇稀至刻度，摇匀，用微孔滤膜过滤，得滤液；作为供试品溶液；测定法，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入液相色谱仪测定，既得；本组合物制剂每单位量以异欧前胡素计含量不得低于 1.48-1.60mg。

10、如权利要求9所述的中药组合物制剂的质量控制方法，其特征在于颗粒剂的含量测定方法为：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的 250 \times 4.6mm 色谱柱；72：28 甲醇：水为流动相，检测波长为 315nm；理论板数按异欧前胡素计算应不低于 2000；对照品溶液的制备，取异欧前胡素对照品加入甲醇制成每 1ml 含 0.00212mg 的溶液，既得；供试品溶液的制备，取装量差异项下的内容物 0.22 克，精密称定；置三角烧杯中，加入水 15ml，超声处理 20 分钟；置分液漏斗中，加正己烷萃取四次，每次 15ml，合并萃取液，减压浓缩至干，加入甲醇使温热溶解，移至 25ml 量瓶中，加甲醇稀至刻度，摇匀，用微孔滤膜过滤，得滤液；作为供试品溶液；测定法，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入液相色谱仪测定，既得；本品以异欧前胡素计含量不得低于 1.52mg/袋。

11、如权利要求4所述的中药组合物制剂的质量控制方法，其特征在于该方法包括以下步骤：

鉴别：a. 取本组合物制剂 0.5g 研细，加 60-90 $^{\circ}$ C 石油醚 5ml，时时振摇，约 25-35 分钟，滤过，滤液浓缩至约 1ml，作为供试品液；另取片姜黄，当归对照药材各 0.1g，分别加石油醚 5ml，时时振摇，约 25-35 分钟，滤过，滤液加石油醚至 5ml，作为片姜黄，当归对照药材溶液，照薄层色谱法，吸

取上述三种溶液各 4 μ l, 分别点于同一高效 GF254 薄层板上, 以 9-11:0.7-0.9 环己烷-醋酸乙酯为展开剂, 展开, 取出晾干, 置紫外光灯下检视; 供试品色谱中, 在与当归对照药材色谱相应的位置上, 显相同颜色的荧光斑点; 喷以 1%香草醛硫酸溶液, 100-110 $^{\circ}$ C 加热 3-6 分钟至斑点显色清晰; 日光下检视供试品色谱中, 在与片姜黄对照药材色谱相应位置上, 显相同颜色斑点;

b. 取本组合物制剂 0.5g, 研细, 加乙醇 5ml, 时时振摇, 约 8-12 分钟, 滤过, 滤液为供试品溶液; 另取芍药苷对照品, 加乙醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液, 作为对照品溶液; 照薄层色谱法, 吸取上述两种溶液各 4 μ l, 分别点于同一高效硅胶 G 薄层板上, 以 55-65:3-5:3-6:7-9 醋酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水为展开剂, 展开, 取出晾干, 喷以 4-7%香草醛硫酸溶液, 100-110 $^{\circ}$ C 加热至斑点显色清晰; 供试品色谱中, 在与对照药品色谱相应位置上, 显相同颜色斑点;

c. 取本组合物制剂 1g, 研细, 加 40ml 乙醚回流脱脂 1-1.5 小时, 滤过, 残渣加甲醇 30ml 回流提取 1-1.5 小时, 滤过, 滤液减压蒸干加水 40ml 溶解, 用正丁醇萃取 2-4 次, 合并正丁醇液用水洗涤 2-4 次, 每次 20ml, 收集正丁醇液减压蒸干加 1ml 甲醇为供试品溶液; 另取甘草酸铵对照品加甲醇制成每 1ml 含 2mg 的溶液, 作为对照品溶液; 照薄层色谱法, 吸取上述两种溶液各 1 μ l, 分别点于同一高效 GF₂₅₄ 薄层板上, 以 4-6:1-4:1-2 正丁醇-20%氨水-甲醇为展开剂, 展开, 取出晾干, 置紫外光灯下检视; 供试品色谱中, 在与对照药品色谱相应位置上, 显相同颜色斑点;

含量测定: 照高效液相色谱法测定, 色谱条件与系统适用性试验, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱; 70-78: 23-33 甲醇: 水为流动相, 检测波长为 315nm; 理论板数按异欧前胡素计算应不低于 2000; 对照品溶液的制备, 取异欧前胡素对照品加入甲醇制成每 1ml 含 0.00212mg 的溶液, 既得; 供试品溶液的制备, 取装量差异项下的内容物 0.22 克, 精密称定; 置三角烧杯中, 加入水 15ml, 超声处理 15-25 分钟; 置分液漏斗中, 加正己烷萃取 3-5 次, 每次 15ml, 合并萃取液, 减压浓缩至干, 加入甲醇使温热溶解, 移至 25ml 量瓶中, 加甲醇稀至刻度, 摇匀, 用微孔滤膜过滤, 得滤液; 作为供试品溶液; 测定法, 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l, 注入液相色谱仪测定, 既得; 本组合物制剂每单位量以异欧前胡素计含量不得低

于 1.48-1.60mg 。

12、如权利要求 11 所述的中药组合物制剂的质量控制方法，其特征在于颗粒剂方法包括以下步骤：

鉴别：a. 取本品 0.5g 研细，加 60-90℃石油醚 5ml，时时振摇，约 30 分钟，滤过，滤液浓缩至约 1ml，作为供试品液；另取片姜黄，当归对照药材各 0.1g，分别加石油醚 5ml，时时振摇，约 30 分钟，滤过，滤液加石油醚至 5ml，作为片姜黄，当归对照药材溶液，照薄层色谱法，吸取上述三种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效 GF254 薄层板上，以 10: 0.8 环己烷-醋酸乙酯为展开剂，展开，取出晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与当归对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；喷以 1%香草醛硫酸溶液，105℃加热 3-4 分钟至斑点显色清晰；日光下检视供试品色谱中，在与片姜黄对照药材色谱相应位置上，显相同颜色斑点；b. 取本品 0.5g，研细，加乙醇 5ml，时时振摇，约 10 分钟，滤过，滤液为供试品溶液；另取芍药苷对照品，加乙醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，吸取上述两种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效硅胶 G 薄层板上，以 60:4:4:8 醋酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水为展开剂，展开，取出晾干，喷以 5%香草醛硫酸溶液，105℃加热至斑点显色清晰；供试品色谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点；c. 取本品 1g，研细，加 40ml 乙醚回流脱脂 1 小时，滤过，残渣加甲醇 30ml 回流提取 1 小时，滤过，滤液减压蒸干加水 40ml 溶解，用正丁醇萃取三次，每次 20，20，20ml，合并正丁醇液用水洗涤三次，每次 20ml，收集正丁醇液减压蒸干加 1ml 甲醇为供试品溶液；另取甘草酸铵对照品加甲醇制成每 1ml 含 2mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，吸取上述两种溶液各 1 μ l，分别点于同一高效 GF₂₅₄ 薄层板上，以 5: 2: 1 正丁醇-20%氨水-甲醇为展开剂，展开，取出晾干，置 254nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点；

含量测定：照高效液相色谱法测定，色谱条件与系统适用性试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的 250X4.6mm 色谱柱；72: 28 甲醇: 水为流动相，检测波长为 315nm；理论板数按异欧前胡素计算应不低于 2000；对照品溶液

的制备,取异欧前胡素对照品加入甲醇制成每 1ml 含 0.00212mg 的溶液,既得;供试品溶液的制备,取装量差异项下的内容物 0.22 克,精密称定;置三角烧杯中,加入水 15ml,超声处理 20 分钟;置分液漏斗中,加正己烷萃取四次,每次 15ml,合并萃取液,减压浓缩至干,加入甲醇使温热溶解,移至 25ml 量瓶中,加甲醇稀至刻度,摇匀,用微孔滤膜过滤,得滤液;作为供试品溶液;测定法,分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l,注入液相色谱仪测定,既得;本品以异欧前胡素计含量不得低于 1.52mg/袋。

13、如权利要求 4 所述的中药组合物在制备具有祛风湿、温经止痛、活血通络作用的药物中的应用。

14、如权利要求 13 所述的应用,其特征在于制备治疗肩周炎药物中的应用。

一种治疗肩周炎的中药组合物及其制备方法

发明领域

本发明涉及一种中药组合物，特别涉及用于治疗肩周炎的中药组合物，同时涉及该组合物的制备方法和质量控制方法。

背景技术

肩周炎是一项常见的肩部疾患，以肩痛和活动受限为特征的常见病，为中老年人多发病，并且有较高的发病率。男女发病率相同，其发病率为72%，患者表现肩关节疼痛和肩关节功能障碍，虽不危及生命，然而病程长，病人苦不堪言，若不积极治疗，后期可造成关节僵硬，部分功能丧失，影响正常的生活和工作。据不完全统计当前中老年占人口总数的14.4%。急需治疗肩周炎的新药。

目前，西医对本病治疗效果尚不十分理想。大多以镇痛药来缓解症状，作用时间短，不易根治，停药后易复发，而且易产生副作用。而中医对治疗肩周炎临床用药大多数为汤剂，服用携带不方便。目前治疗该病市场仅一种祛痹舒肩丸的水丸，它吸收较慢，所以不适于中老年人服用。

发明内容

本发明的一个目的在于公开一种新的治疗肩周炎的中药组合物；本发明的一个目的在于公开一种新的治疗肩周炎的中药组合物按照中药制剂工艺，可以制备成临床可接受的药物剂型的制备方法；本发明目的还在于公开一种新的中药组合物的质量控制方法。

本发明药物组合物的原料药组成及配比如下（按重量份）：

姜黄	420-520 重量份	羌活	100-170 重量份
当归	190-260 重量份	赤芍	190-260 重量份
海桐皮	190-260 重量份	白术	190-260 重量份
甘草	100-170 重量份。		

所述姜黄优选片姜黄。

本药物组合物的制备方法：

以上七味用药材量 5-7 倍乙醇提取 1-3 次，，每次 1-2 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩，50-60℃相对密度 1.10—1.15 清膏①；残渣加 7-9 倍热水煎煮 1-3 次，每次 1-2 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩至约 1600 体积份；待冷至室温，加入乙醇使含醇量为 65-80%，搅匀，沉淀，静置使沉淀；取上清液减压浓缩至 50-60℃相对密度为 1.25—1.30 清膏②；将清膏①、②混合，经过常规工序直接或加入药学上可接受的赋型剂制成临床可接受的剂型，如片剂、胶囊、颗粒剂等固体制剂及口服液体制剂等。

所述体积份/重量份相对应 ml/g。

本组合物制成药剂的质量控制方法包括鉴别和/或含量测定。

鉴别方法包括下列方法中的一种和/或几种：

a. 取本组合物制剂 0.5g 研细，加 60-90℃石油醚 5ml，时时振摇，约 25-35 分钟，滤过，滤液浓缩至约 1ml，作为供试品液；另取片姜黄，当归对照药材各 0.1g，分别加石油醚 5ml，时时振摇，约 25-35 分钟，滤过，滤液加石油醚至 5ml，作为片姜黄，当归对照药材溶液，照薄层色谱法，中国药典 2000 版一部（附录 VIB）试验，吸取上述三种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效 GF254 薄层板上，以 9-11:0.7-0.9 环己烷-醋酸乙酯为展开剂，展开，取出晾干，置紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与当归对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；喷以 1%香草醛硫酸溶液，100-110℃加热 3-6 分钟至斑点显色清晰；日光下检视供试品色谱中，在与片姜黄对照药材色谱相应位置上，显相同颜色斑点；b. 取本组合物制剂 0.5g，研细，加乙醇 5ml，时时振摇，约 8-12 分钟，滤过，滤液为供试品溶液；另取芍药苷对照品，加乙醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，中国药典 2000 版一部（附录 VIB）试验，吸取上述两种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效硅胶 G 薄层板上，以 55-65:3-5:3-6:7-9 醋酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水为展开剂，展开，取出晾干，喷以 4-7%香草醛硫酸溶液，100-110℃加热至斑点显色清晰；供试品色谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点；c. 取本组合物制剂 1g，研细，加 40ml 乙醚回流脱脂 1-1.5 小时，滤过，残渣加甲醇 30ml 回流提取 1-1.5 小时，滤过，滤液减压蒸干加水 40ml 溶解，用正丁醇萃取 2-4 次，合并正丁醇液用水洗涤 2-4 次，每次 20ml，收集正丁

醇液减压蒸干加 1ml 甲醇为供试品溶液；另取甘草酸铵对照品加甲醇制成每 1ml 含 2mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，中国药典 2000 版一部（附录 VIB）试验，吸取上述两种溶液各 1 μ l，分别点于同一高效 GF₂₅₄ 薄层板上，以 4-6：1-4：1-2 正丁醇-20%氨水-甲醇为展开剂，展开，取出晾干，置紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点；

含量测定：照高效液相色谱法测定，色谱条件与系统适用性试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱；70-78：23-33 甲醇：水为流动相，检测波长为 315nm；理论板数按异欧前胡素计算应不低于 2000；对照品溶液的制备，取异欧前胡素对照品加入甲醇制成每 1ml 含 0.00212mg 的溶液，既得；供试品溶液的制备，取装量差异项下的内容物 0.22 克，精密称定；置三角烧杯中，加入水 15ml，超声处理 15-25 分钟；置分液漏斗中，加正己烷萃取 3-5 次，每次 15ml，合并萃取液，减压浓缩至干，加入甲醇使温热溶解，移至 25ml 量瓶中，加甲醇稀至刻度，摇匀，用微孔滤膜过滤，得滤液；作为供试品溶液；测定法，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入液相色谱仪测定，既得；本组合物制剂每单位量以异欧前胡素（C₁₆H₁₄O₄）计含量不得低于 1.48-1.60mg。

所述每单位量是指相当原药材 13.4g 的成品药剂量。

本发明组合物能够温经止痛、活血通络，具有明显的祛风湿作用，能对肉芽肿的形成产生很好的抑制作用，抗炎，镇痛，活血作用显著。本发明组合物制剂口服剂量是安全可靠，服用方便，而且有助于药物在体内吸收，使其充分发挥疗效，很适合中老年性疾患服用。

下面实验例用于进一步说明本发明。

实验例 1 本发明组合物制剂（肩痛颗粒）与功能主治有关药效学试验

根据新药临床前药效学研究指导原则，进行肩痛颗粒与治疗作用有关的主要药效学试验研究。以大鼠佐剂性足肿模型、大鼠角叉菜胶足肿模型、小鼠热板模型、小鼠扭体模型及大鼠肉芽肿模型，观察肩痛颗粒的祛风湿、温经止痛、活血通络作用，为其临床应用提供试验数据。

试验材料：1)、药物：肩痛颗粒浸膏（下称肩痛颗粒）：由本院中药二

室提供，批号：990712，含量：3.3g 生药/g 膏重，1.3g 膏重/ml。临床用量为：40.2g 生药/天。祛痹舒肩丸（浓缩丸）：广东汕头市中药厂出品，批号：9804033，作为本研究的对照药物。临床日用量为 15g/天。消炎痛原料药：由天津市新新制药厂惠供。阿司匹林原料药：由天津市新新制药厂惠供。肩痛颗粒及祛痹舒肩丸以蒸馏水配置，消炎痛及阿斯匹林以 0.5%CMC-Na 配置，现用现配。

以下中药剂量表示均为：g 生药/kg。给药体积：大鼠为 1ml/100g 体重，小鼠为 0.2ml/10g 体重。

2)、试剂：角叉菜胶，SIGMA 出品。福氏完全佐剂 (Freund' s Adjuvant (complete), LIFE TECHNOLOGIES)：含结核杆菌 0.5mg/ml。

3)、动物：wistar 大鼠，昆明种小鼠，由本院动物室提供，津实动设施 013 号，二级。

试验方法：根据中药药效学试验指导原则和该药功能主治“祛风除湿，散寒化瘀”，选用以下抗炎镇痛试验模型进行试验：1. 大鼠佐剂性足肿模型，2. 大鼠角叉菜胶足肿模型，3. 小鼠热板模型，4. 小鼠扭体模型，5. 大鼠肉芽肿模型。足容积测量方法为药理学试验方法学（第二版）p716 所载“毛细管放大法”。

1、对佐剂性关节炎的抑制作用¹：

a)、对佐剂性原发足肿的影响：雄性 Wistar 大鼠 70 只，体重 180g 左右，随机分为 6 组，模型对照组，阿斯匹林 200mg/kg 组，祛痹舒肩丸 3g/kg 组，肩痛颗粒 1、3、10g/kg 组。动物先分别给予药物，模型组给予生理盐水，连续给药 3 天，于最末一天给药后 1h，每鼠左后足跖皮内注射 Freund' s 完全佐剂 0.05ml 致炎。并于致炎后 23、47 小时给予药物。分别观察致炎前，致炎后 4、8、12、24、48h 大鼠左后足体积，观察药物对佐剂性关节炎原发足肿的影响。b)、对佐剂性继发足肿的影响：雄性 Wistar 大鼠 70 只，体重 180g 左右，每鼠左后足跖皮内注射 Freund' s 完全佐剂 0.05ml 致炎。于致炎后第 19 天按体重随机分为 6 组，模型对照组，阿斯匹林 200mg/kg 组，祛痹舒肩丸 3g/kg 组，肩痛颗粒 1、3、10g/kg 组，分别给予药物，模型组给予生理盐水，连续给药 7 天，分别观察每天给药后 1h 大鼠右后足体积，观

察药物对佐剂性继发足肿的影响。

2、对角叉菜胶致大鼠足肿的影响：雄性大鼠 70 只，150~180g，随机分为 6 组，模型对照组，消炎痛 10mg/kg 组，祛痹舒肩丸 3g/kg 组，肩痛颗粒 1、3、10g/kg 组，分别给予药物，模型组给予生理盐水，连续给药 3 天，于最末一天给药后 1h，于大鼠左后足跖腱膜下注射 1%角叉菜胶生理盐水溶液 0.1ml 致炎。分别于致炎后 1, 2, 3, 4, 5, 6 小时测量大鼠左后足容积，以致炎前后足容积的差值为肿胀度，评定药效。

3、对小鼠热板痛阈的影响：雌性小鼠 18~20g，禁食过夜后，将小鼠放于 55℃的金属板上，以舔后足作为痛反应指标，记录反应潜伏期 (s)，作为痛域，选用痛域在 5~30s 的小鼠，以痛域为指标随机分为 6 组，模型对照组，消炎痛 10mg/kg 组，祛痹舒肩丸 3g/kg 组，肩痛颗粒 1、3、10g/kg 组，分别给予药物，模型组给予生理盐水，给药后 1h，再次测定小鼠痛域，观察给药前后小鼠痛域的变化，以确定药效。

4、对小鼠扭体的影响：小鼠 60 只，18~20g，雌雄兼用，禁食过夜后，按体重随机分为 5 组，模型对照组，祛痹舒肩丸 3g/kg 组，肩痛颗粒 1、3、10g/kg 组，分别给予药物，模型组给予生理盐水，给药后 1h，腹腔注射 0.6%醋酸 0.2ml/只，测定 20 分钟内小鼠的扭体数，观察给药后小鼠扭体数的变化，以确定药效。

5、对棉球肉芽肿形成的影响：雄性大鼠 150±30g，乙醚浅麻醉，无菌操作，经上腹部切口将两个灭菌脱脂棉球（约 30mg，高压灭菌，各加入氨苄青霉素 1mg/0.1ml/个，50℃烘干，称重）分别植入大鼠两侧腋窝部皮下，棉球形状和植入部位相一致。

术后过夜，随机分为 5 组，模型对照组，祛痹舒肩丸 3g/kg 组，肩痛颗粒 1、3、10g/kg 组，分别给予药物，模型组给予生理盐水，连续给药 7 天，于第八天处死大鼠取出棉球，70℃，24 小时，烘干，称重，减去原棉球重量即得肉芽重量，指标以 mg 肉芽肿/100g 体重表示，并计算抑制率。

6、统计方法：试验结果表示为 \bar{x} （均值）±SD（标准差）。给药前后比较，采用配对 t-test，组间比较采用非配对 t-test。

结果：1、对佐剂性关节炎的抑制作用： a)、对佐剂性原发足肿的影响：

各给药组致炎前后足肿胀度（足容积的差值）见表 1，图 1，由表可见，模型组大鼠足跖皮内给予福氏完全佐剂后足容积明显增大，在 12~24 小时之间达到最高值，并可维持至致炎后 48 小时，而在致炎前 1 小时给予肩痛颗粒 1、3、10g/kg，可明显降低足肿胀度最大值，使足肿胀度-时间曲线下面积明显减小，减轻佐剂致大鼠足肿胀的程度，与模型组相比具有显著性差异 ($p < 0.05$, 0.01)。祛痹舒肩丸 3g/kg，阿斯匹林 200mg/kg 也表现出对佐剂致大鼠足肿的抑制作用 ($p < 0.01$)。

表 1、肩痛颗粒对佐剂性原发足肿的影响 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	n	足肿胀度 (= 给药后足容积 - 给药前足容积, ml)				
		致炎后4h	8h	12h	24h	48h
模型组	11	0.41±0.17	0.80±0.16	0.94±0.16	1.03±0.19	0.98±0.14
阿斯匹林200mg/kg	11	0.28±0.18	0.52±0.16**	0.60±0.11**	0.75±0.16**	0.62±0.15**
祛痹舒肩丸 3g/kg	12	0.28±0.15	0.45±0.15**	0.59±0.15**	0.70±0.14**	0.72±0.20**
肩痛颗粒 1 g/kg	12	0.34±0.07	0.50±0.19**	0.58±0.20**	0.69±0.15**	0.78±0.19*
肩痛颗粒 3 g/kg	12	0.24±0.10*	0.47±0.16**	0.62±0.20**	0.72±0.16**	0.70±0.15**
肩痛颗粒 10g/kg	12	0.26±0.12*	0.51±0.16**	0.57±0.13**	0.55±0.13**	0.50±0.11**

*, ** 与模型组相比 $p < 0.05$, 0.01

B)、对佐剂性继发足肿的影响：各给药组给药前后足肿胀度（足容积的差值）见表 2，图 2，由表可见，在试验期间模型组大鼠右后足肿胀明显，足容积未见明显变化 ($p > 0.05$)，而给予肩痛颗粒 1、3、10g/kg，连续给予 7 天，可明显降低足肿胀度，不仅与给药前相比具有统计学差异，而且与模型组相比也具有统计学差异 ($p < 0.05$, 0.01)，对佐剂致大鼠继发足肿具有明显的抑制作用。祛痹舒肩丸 3g/kg，阿斯匹林 200mg/kg 也表现出对佐剂致大鼠足肿的抑制作用 ($p < 0.05$, 0.01)。

表 2、肩痛颗粒对佐剂性继发足肿的治疗作用 ($\bar{X} \pm SD$)

组别	n	足容积 (ml)							
		给药前	给药后1h	2d	3d	4d	5d	6d	7d
模型组	11	2.15±0.22	2.18±0.19	2.22±0.13	2.22±0.08	2.22±0.13	2.19±0.13	2.20±0.13	2.18±0.13
			(0.04±0.08)	(0.08±0.13)	(0.07±0.20)	(0.07±0.14)	(0.04±0.16)	(0.05±0.19)	(0.03±0.28)
阿斯匹林	11	2.12±0.16	2.05±0.15	1.97±0.19*	1.87±0.12**	1.87±0.20**	1.86±0.14**	1.89±0.15**	1.87±0.13**
200mg/kg			(-0.06±0.14)*	(-0.15±0.16)**	(-0.25±0.15)**	(-0.25±0.18)**	(-0.26±0.22)**	(-0.23±0.17)**	(-0.25±0.20)*
祛痹舒肩丸	12	2.14±0.20	2.08±0.16	1.95±0.21**	1.86±0.18**	1.86±0.16**	1.89±0.17**	1.90±0.16**	1.92±0.16**
3g/kg			(-0.06±0.17)	(-0.18±0.16)**	(-0.28±0.10)**	(-0.28±0.14)**	(-0.25±0.16)**	(-0.24±0.13)**	(-0.22±0.13)*
肩痛颗粒	12	2.18±0.23	2.13±0.22*	2.03±0.20**	2.02±0.20*	2.03±0.23*	1.99±0.21**	2.03±0.20	2.05±0.18*
1g/kg			(-0.05±0.08)*	(-0.15±0.13)**	(-0.16±0.20)*	(-0.15±0.21)**	(-0.19±0.20)**	(-0.15±0.23)*	(-0.13±0.21)
肩痛颗粒	12	2.18±0.25	2.09±0.20	1.93±0.18**	1.84±0.17**	1.88±0.14**	1.93±0.11**	1.90±0.16**	1.83±0.14**
3g/kg			(-0.09±0.16)*	(-0.25±0.12)**	(-0.34±0.14)**	(-0.30±0.13)**	(-0.25±0.16)**	(-0.28±0.21)**	(-0.35±0.20)**
肩痛颗粒	12	2.16±0.22	2.08±0.20*	1.96±0.19**	1.82±0.20**	1.78±0.16**	1.78±0.15**	1.74±0.14**	1.80±0.15**
10g/kg			(-0.08±0.11)*	(-0.20±0.12)**	(-0.34±0.11)**	(-0.38±0.12)**	(-0.38±0.12)**	(-0.42±0.20)**	(-0.36±0.18)**

括号内数值为给药后与给药前足容积的差值

*, ** 与药前值相比 $p < 0.05, 0.01$ #, ## 与模型组相比 $p < 0.05, 0.01$

2、角叉菜胶致大鼠足肿的影响:

各给药组致炎前后足肿胀度(足容积的差值)见表3,图3,由表可见,模型组大鼠足跖皮下给予角叉菜胶后足容积明显增大,在3小时左右达到最高值,并可维持至致炎后6小时,而在致炎前1小时给予肩痛颗粒1、3、10g/kg,可明显降低足肿胀度最大值,使足肿胀度-时间曲线下面积明显减小,减轻角叉菜胶致大鼠足肿胀的程度,与模型组相比具有显著性差异($p < 0.01$)。祛痹舒肩丸3g/kg,阿斯匹林200mg/kg也表现出对角叉菜胶致大鼠足肿的抑制作用($p < 0.05, 0.01$)。

表 3、肩痛颗粒对角叉菜胶致大鼠足肿的影响 ($\bar{X} \pm SD$)

组别	n	致炎后1h	2h	3h	4h	5h	6h
模型组	11	0.30±0.19	0.54±0.16	0.66±0.12	0.65±0.15	0.61±0.18	0.65±0.22
消炎痛10mg/kg组	11	0.14±0.12*	0.19±0.09**	0.26±0.10**	0.23±0.08**	0.22±0.10**	0.18±0.07**
祛痹舒肩丸g/kg组	12	0.13±0.15*	0.27±0.13**	0.25±0.15**	0.22±0.10**	0.23±0.12**	0.24±0.16**
肩痛颗粒1.0g/kg组	12	0.24±0.15	0.34±0.14**	0.34±0.12**	0.28±0.10**	0.34±0.11**	0.29±0.08**
肩痛颗粒3.0g/kg组	12	0.09±0.08**	0.26±0.12**	0.27±0.15**	0.26±0.14**	0.26±0.15**	0.22±0.16**
肩痛颗粒10g/kg组	12	0.10±0.12**	0.26±0.13**	0.29±0.14**	0.25±0.12**	0.24±0.08**	0.21±0.08**

*, ** 与模型组相比 $p < 0.05, 0.01$

3、对小鼠热板痛阈的影响：各组给药前后热板痛阈见表 4，由表可见，给药前各给药组小鼠痛域无明显差别，给予生理盐水 1 小时后模型组与给药前相比未见明显差异 ($p > 0.05$)，而在给予肩痛颗粒 1、3、10g/kg 1 小时后，小鼠热板反应时间明显延长，痛阈明显升高，与给药前相比具有显著性差异 ($p < 0.05, 0.01$)。祛痹舒肩丸 3g/kg，消炎痛 10mg/kg 也表现出对小鼠热板痛阈的升高作用 ($p < 0.01$)。

表 4、肩痛颗粒对小鼠热板痛阈的影响 ($\bar{X} \pm SD, n=12$)

	药前值(s)	药后值(s)	差 值
模型组	14.7±5.2	13.8±5.3	-1.0±4.7
消炎痛 10mg/kg	14.8±5.8	32.7±15.4**	17.9±10.6**
祛痹舒肩丸 3g/kg	15.5±5.7	28.3±10.9**	12.8±9.3**
肩痛颗粒 1g/kg	15.7±6.4	29.1±18.1*	13.4±19.7*
肩痛颗粒 3g/kg	15.3±6.6	29.2±14.0**	13.9±8.9**
肩痛颗粒 10g/kg	15.7±6.5	39.0±16.2**	23.2±13.9**

*, ** 与药前值相比 $p < 0.05, 0.01$ #, ## 与模型组相比 $p < 0.05, 0.01$

4、对小鼠扭体试验的影响：结果见表 5，由表可见，给予生理盐水 1 小时后腹腔注射 0.6% 醋酸 0.2ml/只，模型组动物出现频繁的扭体反应，而在给予肩痛颗粒 1、3、10g/kg，动物扭体数明显降低，且有剂量关系，与模型组相比具有显著性差异 ($p < 0.05, 0.01$)。祛痹舒肩丸 3g/kg，也表现出对小鼠扭体数的降低作用 ($p < 0.05$)。

表 5、肩痛颗粒对小鼠扭体试验的影响 ($\bar{X} \pm SD$, n=12)

组别	扭体数
模型组	31±14
祛痹舒肩丸g/kg组	19±9*
肩痛颗粒1.0g/kg组	21±11
肩痛颗粒3.0g/kg组	18±15*
肩痛颗粒10g/kg组	12±7**

*, ** 与模型组相比 $p < 0.05, 0.01$

5、对棉球肉芽肿形成的影响：各给药组棉球重量见表 6，由表可见，连续给予肩痛颗粒 1、3、10g/kg 7 天，抑制棉球肉芽的生长，抑制率分别为 4.3，10.1，14.5%，其中 10g 生药/kg 组肉芽重量与模型组相比具有统计学差异 ($p < 0.05, 0.01$)。祛痹舒肩丸 3g/kg 也表现出对大鼠棉球肉芽肿形成的抑制作用。

表 6、肩痛颗粒对大鼠棉球肉芽肿形成的影响 ($\bar{X} \pm SD$)

	剂量	n	体重 (g)	肉芽 (mg/100g体重)	抑制率 (%)
模型组	-	14	193±27	69±11	-
祛痹舒肩丸	3g生药/kg	13	189±19	61±11	11.6
	1g生药/kg	14	191±21	66±11	4.3
肩痛颗粒	3g生药/kg	14	191±22	62±10	10.1
	10g生药/kg	13	187±16	59±9*	14.5

*, ** 与模型组相比 $p < 0.05, 0.01$

结论：口服灌胃给予肩痛颗粒 1、3、10g 生药/kg 对大鼠佐剂性关节炎具有明显的抑制作用，不仅可以抑制佐剂致大鼠原发性足肿，还可以抑制由佐剂引起的继发性足肿胀。其对角叉菜胶致大鼠足肿也具有明显的抑制作用。肩痛颗粒对小鼠热板痛阈具有明显的升高作用，能明显的剂量依赖性的抑制醋酸致小鼠扭体，能明显抑制棉球肉芽的生长。以上结果证明肩痛颗粒具有明显的祛风湿、温经止痛、活血通络的作用，为其临床治疗肩周炎提供了试验证据。

实验例 2 肩痛颗粒对佐剂致大鼠继发性足肿的影响

根据新药临床前药效学研究指导原则，进一步研究了肩痛颗粒对佐剂致大鼠继发性足肿的影响，为其临床应用提供试验数据。

试验材料：1)、药物：肩痛颗粒浸膏（下称肩痛颗粒）：由本院中药二室提供，批号：011227，含量：3.3g 生药/g 膏重，1.3g 膏重/ml。临床用量为：40.2g 生药/天。祛痹舒肩丸（浓缩丸）：广东汕头市中药厂出品，批号：200004011，作为本研究的对照药物。临床日用量为 15g/天。肩痛颗粒及祛痹舒肩丸以 0.5%CMC-Na 配置，消炎痛及阿斯匹林以 0.5%CMC-Na 配置，现用现配。

以下中药剂量表示均为：g 生药/kg。 给药体积：大鼠为 1ml/100g 体重。

2)、试剂：

福氏完全佐剂：含灭活卡介苗 10mg/ml。

3)、动物：

wistar 大鼠，由本院动物室提供，津实动设施 013 号，二级。

试验方法：

1、对佐剂性继发足肿的影响：

雄性 Wistar 大鼠 60 只，体重 180g 左右，每鼠左后足跖皮内注射 Freund' s 完全佐剂 0.1ml 致炎。于致炎后第 8 天按体重随机分为 5 组，模型对照组，祛痹舒肩丸 3g/kg 组，肩痛颗粒 1、3、10g/kg 组，分别给予药物，模型组给予 0.5% CMC，连续给药 23 天，分别测量每天给药后 1h 大鼠右后足体积，并观察动物其他部位如前肢和尾巴的病变，评价药物对佐剂性继发足肿的影响。

2、统计方法：

试验结果表示为 \bar{X} (均值) \pm SD (标准差)。组间比较采用非配对 t-test。结果：对佐剂性继发足肿的影响：各给药组给药前后足肿胀度（足容积的差值）见表 7，图 4。

由表可见，在试验期间模型组大鼠右后足明显肿胀，且肿胀达到高峰后，未见肿胀度有减小趋势，在试验期间足容积持续肿胀。试验期间观察到模型

组动物前肢也出现肿胀、变形，尾部出现明显结节。给予肩痛颗粒 1、3、10g/kg，连续给予 23 天，可明显降低对侧足肿胀度峰值，且在试验期间保持低肿胀度，与模型组相比具有统计学差异 ($p < 0.05$, 0.01)，对佐剂致大鼠继发足肿具有明显的抑制作用。祛痹舒肩丸 3g/kg，也表现出对佐剂致大鼠足肿的抑制作用 ($p < 0.05$, 0.01)。

表 7、肩痛颗粒对佐剂性继发足肿的影响之一 ($\bar{X} \pm SD, n=12$)

组别	给药后 (ml)										
	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d	11d
空白对照组	0.04±0.16 (1.41±0.16)	0.08±0.18 (1.49±0.15)	0.24±0.17 (1.65±0.16)	0.28±0.15 (1.69±0.15)	0.33±0.16 (1.74±0.14)	0.36±0.10 (1.77±0.14)	0.43±0.19 (1.84±0.14)	0.55±0.24 (1.96±0.14)	0.73±0.37 (2.14±0.30)	0.85±0.60 (2.26±0.55)	1.00±0.69 (2.42±0.70)
祛痹舒筋丸	-0.04±0.19 (1.52±0.10)	-0.01±0.09 (1.50±0.11)	0.14±0.13 (1.66±0.13)	0.13±0.11# (1.65±0.13)	0.18±0.20 (1.69±0.18)	0.33±0.25 (1.85±0.23)	0.30±0.36 (1.81±0.35)	0.42±0.49 (1.94±0.45)	0.38±0.58 (1.90±0.56)	0.40±0.70 (1.92±0.68)	0.43±0.58# (1.94±0.54)
3g/kg 肩痛颗粒	0.07±0.10 (1.40±0.12)	0.18±0.10 (1.58±0.11)	0.18±0.10 (1.58±0.11)	0.28±0.15 (1.68±0.21)	0.36±0.39 (1.78±0.44)	0.53±0.53 (1.93±0.56)	0.56±0.48 (1.96±0.53)	0.56±0.40 (1.96±0.42)	0.75±0.60 (2.15±0.63)	0.63±0.53 (2.03±0.55)	0.58±0.55 (1.98±0.56)
1g/kg 肩痛颗粒	0.06±0.10 (1.39±0.14)	0.16±0.11 (1.55±0.11)	0.24±0.17 (1.63±0.10)	0.25±0.18 (1.63±0.08)	0.33±0.24 (1.71±0.17)	0.45±0.41 (1.83±0.35)	0.69±0.61 (2.08±0.56)	0.80±0.66 (2.18±0.62)	0.80±0.69 (2.18±0.62)	0.65±0.49 (2.03±0.43)	0.61±0.48 (2.00±0.43)
3g/kg 肩痛颗粒	0.08±0.10 (1.43±0.12)	0.06±0.12 (1.49±0.09)	0.15±0.11 (1.58±0.12)	0.16±0.10# (1.60±0.10)	0.23±0.20 (1.67±0.18)	0.37±0.35 (1.80±0.33)	0.35±0.43 (1.79±0.41)	0.43±0.40 (1.86±0.42)	0.51±0.45 (1.95±0.43)	0.53±0.50 (1.96±0.49)	0.55±0.46 (1.99±0.44)
10g/kg 肩痛颗粒	0.08±0.10 (1.43±0.12)	0.06±0.12 (1.49±0.09)	0.15±0.11 (1.58±0.12)	0.16±0.10# (1.60±0.10)	0.23±0.20 (1.67±0.18)	0.37±0.35 (1.80±0.33)	0.35±0.43 (1.79±0.41)	0.43±0.40 (1.86±0.42)	0.51±0.45 (1.95±0.43)	0.53±0.50 (1.96±0.49)	0.55±0.46 (1.99±0.44)

表中数据为足肿胀度，即药后值与药前值得差值，括号内数值为实测足容积的值 与模型组相比#，p<0.05，##，

p<0.01

表 7、肩痛颗粒对佐剂性继发足肿的影响之二 ($\bar{X} \pm SD$, n=12)

组别	给药后 (ml)											
	12d	13d	14d	15d	16d	17d	18d	19d	20d	21d	22d	23d
空白对照组	1.01±0.58	1.10±0.54	1.07±0.54	1.03±0.48	1.18±0.57	1.16±0.57	1.14±0.53	1.06±0.51	1.05±0.49	1.04±0.48	1.06±0.44	1.07±0.52
祛痹舒肩丸	(2.43±0.60)	(2.51±0.56)	(2.48±0.55)	(2.44±0.45)	(2.59±0.52)	(2.57±0.50)	(2.55±0.46)	(2.47±0.44)	(2.46±0.43)	(2.45±0.41)	(2.47±0.39)	(2.48±0.43)
3g/kg	0.35±0.50##	0.39±0.48##	0.53±0.44#	0.47±0.53#	0.41±0.54##	0.35±0.53##	0.42±0.47##	0.56±0.56#	0.42±0.46##	0.36±0.53##	0.44±0.57##	0.50±0.47##
肩痛颗粒	(1.87±0.46)	(1.91±0.45)	(2.04±0.44)	(1.98±0.51)	(1.93±0.53)	(1.86±0.52)	(1.94±0.46)	(2.08±0.56)	(1.94±0.45)	(1.88±0.52)	(1.96±0.56)	(2.02±0.46)
1g/kg	0.55±0.60	0.63±0.73	0.64±0.62	0.66±0.69	0.60±0.65#	0.68±0.72	0.62±0.65#	0.84±0.80	0.81±0.72	0.76±0.74	0.70±0.78	0.61±0.71
肩痛颗粒	(1.95±0.61)	(2.03±0.74)	(2.04±0.62)	(2.06±0.66)	(2.00±0.63)	(2.08±0.71)	(2.02±0.66)	(2.24±0.82)	(2.21±0.70)	(2.16±0.72)	(2.10±0.75)	(2.01±0.70)
3g/kg	0.58±0.55	0.56±0.55#	0.48±0.56#	0.43±0.50##	0.53±0.53##	0.65±0.68	0.75±0.75	0.66±0.60	0.49±0.55#	0.59±0.62	0.60±0.71	0.63±0.50#
肩痛颗粒	(1.97±0.51)	(1.95±0.51)	(1.87±0.54)	(1.81±0.49)	(1.91±0.51)	(2.04±0.65)	(2.14±0.71)	(2.05±0.58)	(1.88±0.52)	(1.98±0.57)	(1.98±0.67)	(2.01±0.48)
10g/kg	0.45±0.42#	0.45±0.45##	0.40±0.52##	0.45±0.51##	0.63±0.60#	0.60±0.56#	0.72±0.61	0.58±0.67	0.53±0.64#	0.58±0.62	0.54±0.60#	0.47±0.63#
肩痛颗粒	(1.88±0.38)	(1.88±0.43)	(1.84±0.50)	(1.88±0.50)	(2.06±0.61)	(2.04±0.59)	(2.15±0.62)	(2.01±0.67)	(1.97±0.65)	(2.02±0.62)	(1.98±0.61)	(1.90±0.63)

表中数据为足肿胀度，即药后值与药前值得差值，括号内数值为实测足容积的值 与模型组相比#，p<0.05，##，###

p<0.01

结论：口服灌胃给予肩痛颗粒 1、3、10g 生药/kg 对大鼠佐剂性继发性关节炎具有明显的抑制作用，可以明显抑制佐剂致大鼠对侧足的继发性足肿胀。

附图说明

- 图 1 肩痛颗粒对佐剂性原发足肿的影响；
- 图 2 肩痛颗粒对佐剂性继发足肿的治疗作用；
- 图 3 肩痛颗粒对角叉菜胶致大鼠足肿的影响；
- 图 4 肩痛颗粒对佐剂性继发足肿的影响。

下述实施例均能实现上述实验例的效果。

实施例 1 颗粒剂

片姜黄 466g 羌活 140g 当归 233g 赤芍 233g
海桐皮 233g 白术 233g 甘草 140g

以上七味用乙醇提取两次（5，5 倍），每次 1 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩，相对密度 1.10—1.15（50—60℃）清膏（1）。残渣加热水煎煮两次（8，8 倍），每次 1 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩至约 1600ml。待冷至室温，加入乙醇使含醇量为 70%，搅匀，沉淀，静置使沉淀。取上清液减压浓缩至相对密度为 1.25—1.30（50—60℃）清膏（2）。将清膏（1）（2）混合，加入适量糊精和甜味剂，混匀，干燥，制成（无糖型）1000g，即得。功能与主治：风除湿，散寒活血，通络止痛。用于肩痹（肩周炎），风寒湿痹症者。症见：肩部明显疼痛，肩不能抬举，肩部怕冷，得暖痛减等症。用法与用量：水冲服，一次 1 袋，一日三次。每袋装 8 克。

实施例 2 片剂

片姜黄 480g 羌活 160g 当归 245g 赤芍 255g
海桐皮 245g 白术 245g 甘草 160g

以上七味用药材量 6 倍乙醇提取 3 次，每次 1.5，滤过，收集滤液，减压浓缩，50—60℃相对密度 1.10—1.15 清膏①；残渣加 8 倍热水煎煮 3，每次 1 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩至约 1600ml 冷至室温，加入乙醇使含醇量为 75，搅匀，沉淀，静置使沉淀；取上清液减压浓缩至 50—60℃相

对密度为 1.25—1.30 清膏②；将清膏①、②混合，加入适量糊精和甜味剂，混匀，干燥，制成（无糖型）1000g，加入赋形剂，压片（制粒压片机一次完成）。每片重 0.5 克。用法及用量：每次 2-4 片，每天 3 次。

实施例 3 胶囊剂

片姜黄 430g 羌活 120g 当归 210g 赤芍 210g
海桐皮 210g 白术 210g 甘草 120g

以上七味用药材量 6 倍乙醇提取 3 次，每次 1.5，滤过，收集滤液，减压浓缩，50-60℃相对密度 1.10—1.15 清膏①；残渣加 8 倍热水煎煮 3，每次 1 小时，滤过，收集滤液，减压浓缩至约 1600ml 冷至室温，加入乙醇使含醇量为 75，搅匀，沉淀，静置使沉淀；取上清液减压浓缩至 50-60℃相对密度为 1.25—1.30 清膏②；将清膏①、②混合，加入适量糊精和甜味剂，混匀，干燥，制成（无糖型）1000g，经常规制成胶囊剂。

实施例 4 颗粒剂的质量控制方法

鉴别：a. 取本品 0.5g 研细，加 60-90℃石油醚 5ml，时时振摇，约 30 分钟，滤过，滤液浓缩至约 1ml，作为供试品液；另取片姜黄，当归对照药材各 0.1g，分别加石油醚 5ml，时时振摇，约 30 分钟，滤过，滤液加石油醚至 5ml，作为片姜黄，当归对照药材溶液，照薄层色谱法，中国药典 2000 版一部（附录 VIB）试验，吸取上述三种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效 GF254 薄层板上，以 10: 0.8 环己烷-醋酸乙酯为展开剂，展开，取出晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与当归对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；喷以 1%香草醛硫酸溶液，105℃加热 3-4 分钟至斑点显色清晰；日光下检视供试品色谱中，在与片姜黄对照药材色谱相应位置上，显相同颜色斑点；b. 取本品 0.5g，研细，加乙醇 5ml，时时振摇，约 10 分钟，滤过，滤液为供试品溶液；另取芍药苷对照品，加乙醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，中国药典 2000 版一部（附录 VIB）试验，吸取上述两种溶液各 4 μ l，分别点于同一高效硅胶 G 薄层板上，以 60: 4: 4: 8 醋酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水为展开剂，展开，取出晾干，喷以 5%香草醛硫酸溶液，105℃加热至斑点显色清晰；供试品色

谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点；c. 取本品 1g，研细，加 40ml 乙醚回流脱脂 1 小时，滤过，残渣加甲醇 30ml 回流提取 1 小时，滤过，滤液减压蒸干加水 40ml 溶解，用正丁醇萃取三次，每次 20，20，20ml，合并正丁醇液用水洗涤三次，每次 20ml，收集正丁醇液减压蒸干加 1ml 甲醇为供试品溶液；另取甘草酸铵对照品加甲醇制成每 1ml 含 2mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法，中国药典 2000 版一部（附录 VIB）试验，吸取上述两种溶液各 1 μ l，分别点于同一高效 GF₂₅₄ 薄层板上，以 5：2：1 正丁醇-20%氨水-甲醇为展开剂，展开，取出晾干，置 254nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药品色谱相应位置上，显相同颜色斑点；

含量测定：照高效液相色谱法测定，色谱条件与系统适用性试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的 250X4.6mm 色谱柱；72：28 甲醇：水为流动相，检测波长为 315nm；理论板数按异欧前胡素计算应不低于 2000；对照品溶液的制备，取异欧前胡素对照品加入甲醇制成每 1ml 含 0.00212mg 的溶液，既得；供试品溶液的制备，取装量差异项下的内容物 0.22 克，精密称定；置三角烧杯中，加入水 15ml，超声处理 20 分钟；置分液漏斗中，加正己烷萃取四次，每次 15ml，合并萃取液，减压浓缩至干，加入甲醇使温热溶解，移至 25ml 量瓶中，加甲醇稀至刻度，摇匀，用微孔滤膜过滤，得滤液；作为供试品溶液；测定法，分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入液相色谱仪测定，既得；本品以异欧前胡素（C₁₆H₁₄O₄）计含量不得低于 1.52mg/袋。

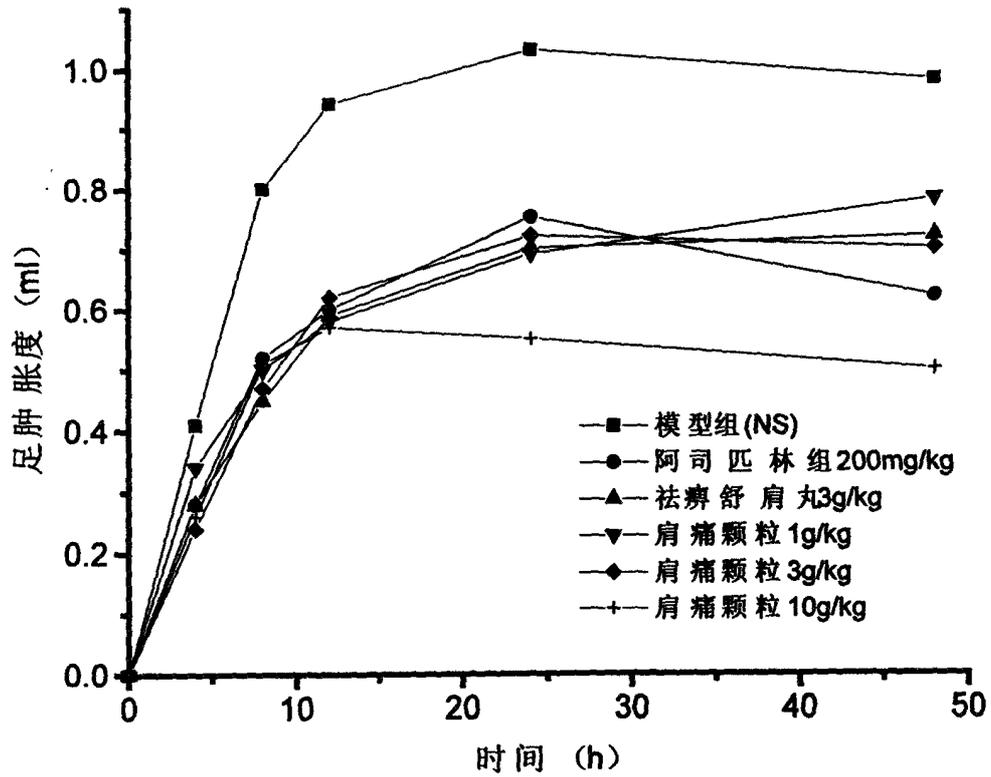


图1 肩痛颗粒对佐剂性原发足肿的影响

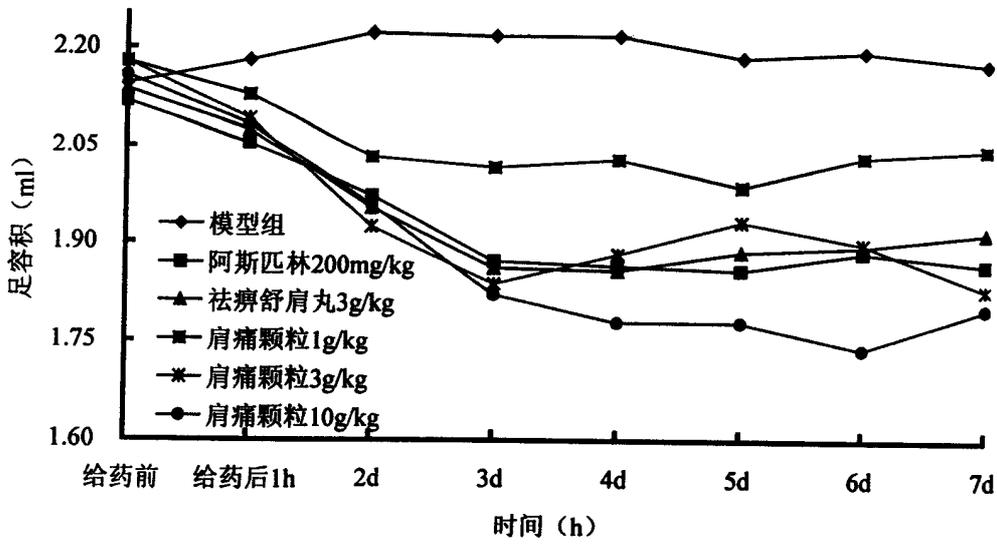


图2 肩痛颗粒对佐剂性继发足肿的治疗作用

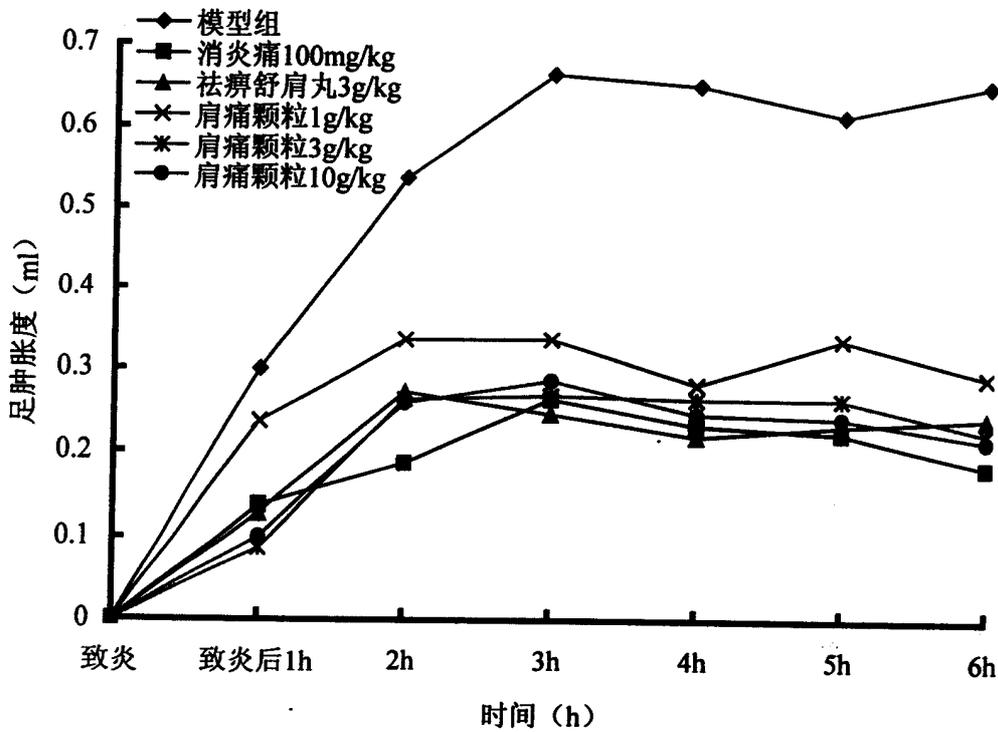


图3 肩痛颗粒对角叉菜胶致大鼠足肿的影响

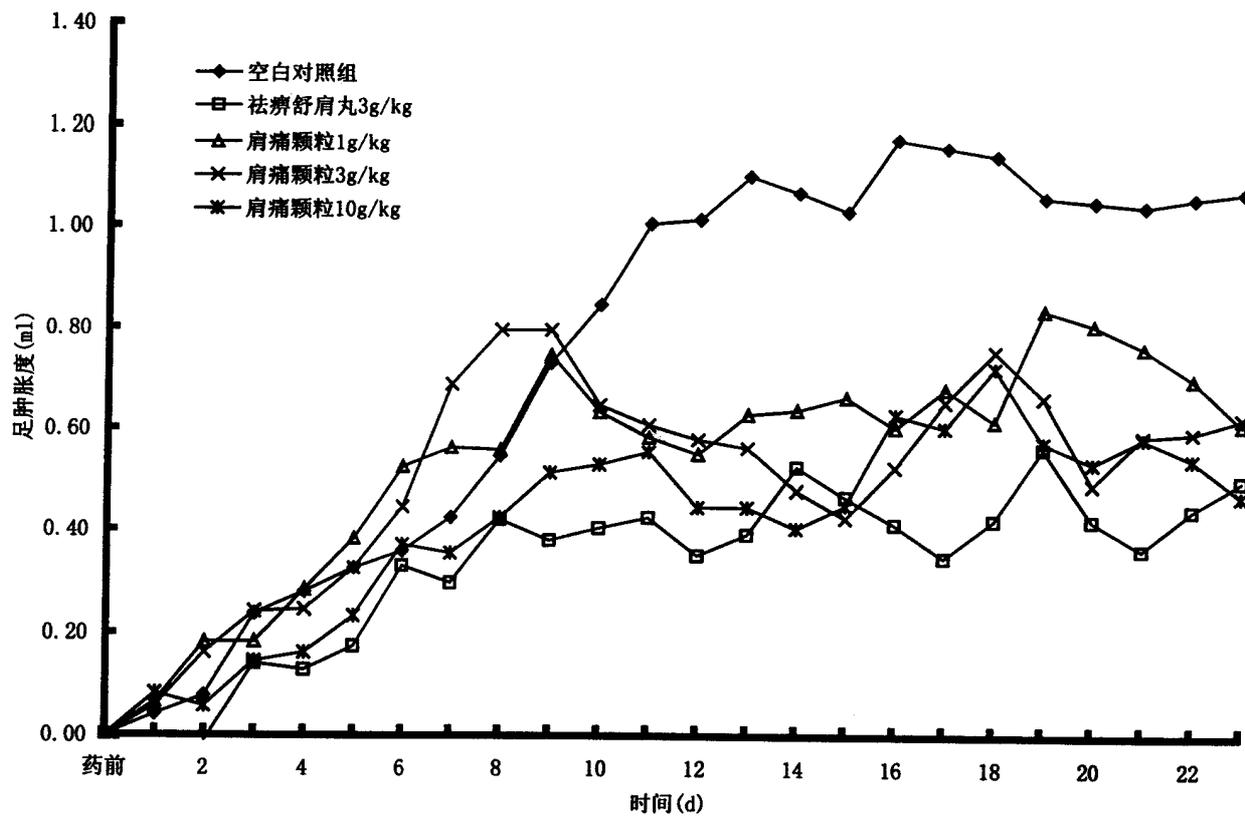


图4 肩痛颗粒对佐剂性继发足肿的影响