



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103239653 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 12

(21) 申请号 201210030826. 3

审查员 吕敏

(22) 申请日 2012. 02. 13

(73) 专利权人 陕西兴邦药业有限公司

地址 710201 陕西省西安市经济技术开发区
泾河工业园

(72) 发明人 肖军

(51) Int. Cl.

A61K 36/90 (2006. 01)

A61P 17/06 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1686521 A, 2005. 10. 26, 全文.

CN 101648936 A, 2010. 02. 17, 全文.

中华人民共和国卫生部药典委员会. 银屑冲剂. 《中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂(第十册)》. 1995, 167.

段静雨. 正交设计法优选菝葜乙醇提取工艺. 《亚太传统医药》. 2010, 第6卷(第4期), 16-18.

孙佑勤. 菝葜、土茯苓治疗银屑病108例疗效观察. 《北镇医学院学报》. 1982, (第1期), 46-50.

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

一种用于银屑病的中药组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于银屑病的中药组合物及其制备方法, 该中药组合物是由土茯苓、菝葜二味中药制备而成; 该药具有祛风解毒的功效, 主要用于银屑病. 与现有技术相比, 该药的工艺先进, 其临床药效学试验效果显著提高; 生物利用度高, 且无任何毒副作用。

1. 一种用于银屑病的中药组合物,其特征在于:所述中药组合物的配方组成为:

土茯苓 3375g 菝葜 3375g;

制备方法为:以上二味,菝葜粉碎成粗粉,渗漉二次,第一次用8倍量85%的乙醇,第二次用8倍量60%的乙醇进行渗漉,渗漉速度为5ml/min,合并以上渗漉液,在70℃时-0.08Mpa的条件下减压回收乙醇浓缩至60℃±1时测得相对密度为1.05-1.10的清膏备用;菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次,第一次加12倍量水,煎煮3小时,第二、三次各加10倍量水,分别煎煮2小时,合并煎液,滤过,滤液在80℃时-0.08Mpa的条件下减压浓缩至60℃±1时测得相对密度为1.05-1.10的清膏,与上述清膏合并,混合均匀,在进风温度为150℃-170℃出风温为70-75℃的条件下喷雾干燥,加入各剂型适宜辅料,混匀,按各剂型常规工艺制成胶囊剂、片剂或颗粒剂。

2. 根据权利要求1所述中药组合物胶囊剂,其特征在于:所述中药组合物的配方组成为:

土茯苓 3375g 菝葜 3375g;

制备方法为:以上二味,菝葜粉碎成粗粉,渗漉二次,第一次用8倍量85%的乙醇,第二次用8倍量60%的乙醇进行渗漉,渗漉速度为5ml/min,合并以上渗漉液,在70℃时-0.08Mpa的条件下减压回收乙醇浓缩至60℃±1时测得相对密度为1.05-1.10的清膏备用;菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次,第一次加12倍量水,煎煮3小时,第二、三次各加10倍量水,分别煎煮2小时,合并煎液,滤过,滤液在80℃时-0.08Mpa的条件下减压浓缩至60℃±1时测得相对密度为1.05-1.10的清膏,与上述清膏合并,混合均匀,在进风温度为150℃-170℃出风温为70-75℃的条件下喷雾干燥,加入适量淀粉,混匀,制粒,干燥,整粒,装胶囊,即得胶囊剂。

3. 根据权利要求1所述中药组合物片剂,其特征在于:所述中药组合物的配方组成为:

土茯苓 3375g 菝葜 3375g;

制备方法为:以上二味,菝葜粉碎成粗粉,渗漉二次,第一次用8倍量85%的乙醇,第二次用8倍量60%的乙醇进行渗漉,渗漉速度为5ml/min,合并以上渗漉液,在70℃时-0.08Mpa的条件下减压回收乙醇浓缩至60℃±1时测得相对密度为1.05-1.10的清膏备用;菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次,第一次加12倍量水,煎煮3小时,第二、三次各加10倍量水,分别煎煮2小时,合并煎液,滤过,滤液在80℃时-0.08Mpa的条件下减压浓缩至60℃±1时测得相对密度为1.05-1.10的清膏,与上述清膏合并,混合均匀,在进风温度为150℃-170℃出风温为70-75℃的条件下喷雾干燥,加入适量淀粉,混匀,制粒,干燥,整粒,加入适量硬脂酸镁,混匀,压片,即得片剂。

4. 根据权利要求1所述中药组合物颗粒剂,其特征在于:所述中药组合物的配方组成为:

土茯苓 3375g 菝葜 3375g;

制备方法为:以上二味,菝葜粉碎成粗粉,渗漉二次,第一次用8倍量85%的乙醇,第二次用8倍量60%的乙醇进行渗漉,渗漉速度为5ml/min,合并以上渗漉液,在70℃时-0.08Mpa的条件下减压回收乙醇浓缩至60℃±1时测得相对密度为1.05-1.10的清膏备用;菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次,第一次加12倍量水,煎煮3小时,第二、三次

各加 10 倍量水, 分别煎煮 2 小时, 合并煎液, 滤过, 滤液在 80℃ 时 -0.08Mpa 的条件下减压浓缩至 60℃ ±1 时测得相对密度为 1.05-1.10 的清膏, 与上述清膏合并, 混合均匀, 在进风温度为 150℃ -170℃ 出风温为 70-75℃ 的条件下喷雾干燥, 加入适量糊精, 混匀, 制粒, 干燥, 整粒, 装袋, 即得颗粒剂。

一种用于银屑病的中药组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于银屑病的中药组合物及其制备方法,属于制药技术领域。

技术背景

[0002] 银屑病是一种常见的皮肤病,严重影响患者的日常生活及工作。目前,治疗银屑病的中成药很多,但大多疗效不理想,治愈率低,且易复发。部颁标准《中药成方制剂》第十册 WS3-B-2033-95 项下“银屑冲剂”是一种纯中药制剂,该药经多年临床应用,在治疗银屑病方面取得了一定的疗效;但在临床的应用当中我们发现其疗效还不够理想,存在治愈率低,易复发,工艺较粗等缺陷;颗粒含糖粉,糖尿病病人不能服用,适应人群受到限制。

[0003] 为解决现有技术所存在的缺陷,在近几年的时间里,我们通过发掘祖国丰富的中医药资源,结合大量的临床药效学研究,我们在原来“银屑冲剂”工艺的基础上,通过大量的实验摸索,发现将原来工艺中的水提取改成菝葜用乙醇渗漉,药渣再与土茯苓加水煎煮后,其临床药效学实验效果显著提高,稳定性良好,且无任何毒副作用;我们按常规工艺制成了:胶囊剂、片剂和颗粒剂。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于:提供一种用于银屑病的中药组合物及其制备方法。

[0005] 为达到上述目的,本发明采用的技术方案为:

[0006] 组方配比:

[0007] 土茯苓 3375g 菝葜 3375g。

[0008] 制备方法为:以上二味,菝葜粉碎成粗粉,渗漉二次,第一次用 8 倍量 85% 的乙醇,第二次用 8 倍量 60% 的乙醇进行渗漉,渗漉速度为 5ml/min,合并以上渗漉液,减压回收乙醇(-0.08Mpa, 70℃)浓缩至相对密度为 1.05-1.10(60℃ ±1)的清膏备用;菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次,第一次加 12 倍量水,煎煮 3 小时,第二、三次各加 10 倍量水,分别煎煮 2 小时,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩(-0.08MPa, 80℃)至相对密度为 1.05-1.10(60℃ ±1)的清膏,与上述清膏合并,混合均匀,喷雾干燥(进风温度 150℃-170℃,出风温度 70-75℃),加入各剂型适宜辅料,混匀,按各剂型常规工艺制成胶囊剂、片剂或颗粒剂。本发明制备方法为:

[0009] 1、本发明胶囊剂:

[0010] 组方配比:

[0011] 土茯苓 3375g 菝葜 3375g;

[0012] 制备方法为:以上二味,菝葜粉碎成粗粉,渗漉二次,第一次用 8 倍量 85% 的乙醇,第二次用 8 倍量 60% 的乙醇进行渗漉,渗漉速度为 5ml/min,合并以上渗漉液,减压回收乙醇(-0.08Mpa, 70℃)浓缩至相对密度为 1.05-1.10(60℃ ±1)的清膏备用;菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次,第一次加 12 倍量水,煎煮 3 小时,第二、三次各加 10 倍量水,分别煎煮 2 小时,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩(-0.08MPa, 80℃)至相对

密度为 1.05-1.10(60℃ ±1) 的清膏,与上述清膏合并,混合均匀,喷雾干燥(进风温度 150℃ -170℃,出风温度 70-75℃),加入适量淀粉,混匀,制粒,干燥,整粒,装胶囊,即得胶囊剂。

[0013] 2、本发明片剂:

[0014] 土茯苓 3375g 菝葜 3375g;

[0015] 制备方法为:以上二味,菝葜粉碎成粗粉,渗漉二次,第一次用 8 倍量 85% 的乙醇,第二次用 8 倍量 60% 的乙醇进行渗漉,渗漉速度为 5ml/min,合并以上渗漉液,减压回收乙醇(-0.08Mpa,70℃)浓缩至相对密度为 1.05-1.10(60℃ ±1) 的清膏备用;菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次,第一次加 12 倍量水,煎煮 3 小时,第二、三次各加 10 倍量水,分别煎煮 2 小时,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩(-0.08MPa,80℃)至相对密度为 1.05-1.10(60℃ ±1) 的清膏,与上述清膏合并,混合均匀,喷雾干燥(进风温度 150℃ -170℃,出风温度 70-75℃),加入适量淀粉,混匀,制粒,干燥,整粒,加入适量硬脂酸镁,混匀,压片,即得片剂。

[0016] 3、本发明颗粒剂:

[0017] 土茯苓 3375g 菝葜 3375g;

[0018] 制备方法为:以上二味,菝葜粉碎成粗粉,渗漉二次,第一次用 8 倍量 85% 的乙醇,第二次用 8 倍量 60% 的乙醇进行渗漉,渗漉速度为 5ml/min,合并以上渗漉液,减压回收乙醇(-0.08Mpa,70℃)浓缩至相对密度为 1.05-1.10(60℃ ±1) 的清膏备用;菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次,第一次加 12 倍量水,煎煮 3 小时,第二、三次各加 10 倍量水,分别煎煮 2 小时,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩(-0.08MPa,80℃)至相对密度为 1.05-1.10(60℃ ±1) 的清膏,与上述清膏合并,混合均匀,喷雾干燥(进风温度 150℃ -170℃,出风温度 70-75℃),加入适量糊精,混匀,制粒,干燥,整粒,装袋,即得颗粒剂。

[0019] 本发明方案是经过发明人多次反复试验,不断改进总结出来的,上述中药组合物药物的制备方法为最佳制备方法,临床药效学实验效果显著提高。

[0020] 下面以本发明制备的中药胶囊剂对比部颁标准《中药成方制剂》第十册 WS3-B-2033-95 项下“银屑冲剂”,说明其主要药效学:

[0021] 主要药效学实验

[0022] 实验目的:通过对本发明胶囊剂和银屑冲剂的抗炎、细胞增殖和角化、止痒、抗敏和机体免疫等药理实验研究,将本发明胶囊剂和银屑冲剂进行对比,观察其药理作用的强弱。

[0023] 试验方法:本发明胶囊剂和银屑冲剂对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响;对小鼠皮肤毛细血管渗透性的影响;对小鼠阴道上皮细胞有丝分裂的影响;对小鼠尾部鳞片角化的影响;对磷酸组胺引起豚鼠致痒反应的影响;对小鼠溶血素含量的影响;对二硝基氟苯诱发迟发型超敏反应的影响。

[0024] 实验结果:本发明胶囊剂和银屑冲剂明显抑制二甲苯所致小鼠耳廓肿胀;对小鼠皮肤毛细血管通透性亢进有显著抑制作用;可明显抑制小鼠阴道上皮细胞有丝分裂的活性,具有抗增殖作用;对小鼠尾鳞片颗粒层形成数显著提高,明显促进小鼠尾背部皮肤鳞片的角化;能明显提高磷酸组胺引起豚鼠瘙痒的致痒阈;可明显降低小鼠溶血素含量;可明

显抑制二硝基氟苯诱发小鼠迟发型超敏反应。

[0025] 结论：本发明胶囊剂比银屑冲剂的抗炎、抑制细胞增殖、促进细胞的角化、止痒、抗过敏和提高机体免疫力等药理作用强，因此，本发明胶囊剂比银屑冲剂治疗银屑病的临床疗效好。

[0026] 试验药物的制备：

[0027] 1、本发明胶囊剂按照实施例 1 的方法制得。

[0028] 2、银屑冲剂为市场购买。

[0029] 一、对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响

[0030] 实验材料

[0031] 1、动物：昆明种小鼠，体重 18 ~ 22g。

[0032] 2、药物：银屑冲剂 27g 生药 / 袋；本发明胶囊剂大、中、小三个剂量组 6.75g 生药 / 粒。药物在实验前用生理盐水配置，灌胃给药。

[0033] 实验方法

[0034] 昆明种小鼠 50 只，雌雄各半，体重 18 ~ 22g，随机分成 5 组，每组 10 只。对照组灌胃同体积的生理盐水；本发明胶囊剂组分别灌胃给药 21.6、10.8、5.4g 生药 / kg；银屑冲剂组灌胃给药 21.6g 生药 / kg。连续给药 7d，每日 1 次，末次给药 1h 后，用 100% 二甲苯 0.03ml / 只涂于右耳内外两面，左耳不作任何处理，0.5h 后将小鼠乙醚麻醉处死，取下双耳用 9mm 直径大孔器分别在小鼠的同一部位打下圆耳片，称重。计算出小鼠耳肿胀度（小鼠耳肿胀度 = 右耳片重量 - 左耳片重量）。

[0035] 实验结果：见表 1

[0036] 表 1 对小鼠耳廓二甲苯所致肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	动物 (只)	剂量 (g/kg)	耳廓肿胀度 (mg)
对照组	10	—	19.18 ± 3.26
银屑冲剂组	10	21.6	15.49 ± 2.35 **
本发明胶囊剂组 (小)	10	5.4	15.37 ± 2.41 **
本发明胶囊剂组 (中)	10	10.8	14.15 ± 3.55 **
本发明胶囊剂组 (大)	10	21.6	12.88 ± 3.03 ** Δ

[0038] 与对照组相比 ** P < 0.01；与银屑冲剂组比 Δ P < 0.05。

[0039] 结果表明：本发明胶囊剂组和银屑冲剂组对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀具有显著的抑制作用，与对照组相比有极显著性差异 (P < 0.01)；本发明胶囊剂大剂量组与银屑冲剂组相比较有显著性差异 (P < 0.05)。可见，本发明胶囊剂组比银屑冲剂组抗炎作用强。

[0040] 二、对小鼠皮肤毛细血管渗透性的影响

[0041] 实验材料

[0042] 1、动物：昆明种小鼠，体重 18 ~ 22g。

[0043] 2、药物：银屑冲剂 27g 生药 / 袋；本发明胶囊剂大、中、小三个剂量组 6.75g 生药 / 粒。药物在实验前用生理盐水配置，灌胃给药。

[0044] 实验方法

[0045] 昆明种小鼠 50 只，雌雄各半，体重 18 ~ 22g，随机分成 5 组，每组 10 只。对照组

灌胃同体积的生理盐水；本发明胶囊剂组分别灌胃给药 21.6、10.8、5.4g 生药/kg；银屑冲剂组灌胃给药 21.6g 生药/kg。连续给药 7d，末次给药 1h 后，每尾静脉注射 0.5% 伊文思蓝 0.2ml/10g，15min 后在腹部脱毛处涂二甲苯 0.04ml/只，15min 后处死小鼠，取蓝染皮肤适当剪碎。置丙酮：生理盐水（7：3）液中，浸泡 48h。离心后取上清液于分光光度计波长 610nm 处比色测定吸收度（OD）值。实验结果：见表 2

[0046] 表 2 对小鼠皮肤毛细血管渗透性的影响($\bar{x} \pm s$)

	分组	动物（只）	剂量（g/kg）	吸收度值
	对照组	10	—	0.111±0.026
[0047]	银屑冲剂组	10	21.6	0.083±0.014**
	本发明胶囊剂组（小）	10	5.4	0.081±0.017**
	本发明胶囊剂组（中）	10	10.8	0.074±0.024**
	本发明胶囊剂组（大）	10	21.6	0.065±0.021**△

[0048] 与对照组相比** $P < 0.01$ ；与银屑冲剂组比 $\Delta P < 0.05$ 。

[0049] 结果：本发明胶囊剂组和银屑冲剂组对小鼠皮肤毛细血管通透性亢进有显著抑制作用，与对照组相比有极显著性的差异（ $P < 0.01$ ）；本发明胶囊剂大剂量组与银屑冲剂组相比较有显著性差异（ $P < 0.05$ ）。可见，本发明胶囊剂组比银屑冲剂组对水肿炎症渗出的抑制作用强。

[0050] 三、对小鼠阴道上皮细胞有丝分裂的影响

[0051] 实验材料

[0052] 1、动物：昆明种小鼠，体重 18～22g。

[0053] 2、药物：银屑冲剂 27g 生药/袋；本发明胶囊剂大、中、小三个剂量组 6.75g 生药/粒。药物在实验前用生理盐水配置，灌胃给药。

[0054] 实验方法

[0055] 昆明种雌性小鼠 50 只，体重 18～22g，随机分成 5 组，每组 10 只。对照组灌胃同体积的生理盐水；本发明胶囊剂组分别灌胃给药 21.6、10.8、5.4g 生药/kg；银屑冲剂组灌胃给药 21.6g 生药/kg。连续给药 7d，每日 1 次。自给药前 3d 开始腹腔注射己烯雌酚，每次 0.2mg/只，每日 1 次，连续注射 3d。为避免细胞有丝分裂的日夜节律对数据的影响，最后 1 次给药统一在上午 8:00，上午 9:00 腹腔注射秋水仙碱 3mg/kg，使有丝分裂停止于 M 期的中期而便于计数。于末次给药当天下午 2:00 处死小鼠，取阴道标本常规固定、包埋、HE 染色。用光学显微镜观察细胞有丝分裂，计数 500 个基底细胞中的有丝分裂数，算出每 100 个基底细胞的有丝分裂数为有丝分裂指数。实验结果：见表 3

[0056] 表 3 对小鼠阴道上皮细胞有丝分裂的影响($\bar{x} \pm s$)

[0057]

	分组	动物（只）	剂量（g/kg）	有丝分裂指数
	对照组	10	—	19.6±3.57
	银屑冲剂组	10	21.6	15.1±3.29**
	本发明胶囊剂组（小）	10	5.4	14.9±3.45**

[0058]

本发明胶囊剂组（中）	10	10.8	13.5±4.69**
本发明胶囊剂组（大）	10	21.6	11.9±3.36**△

[0059] 与对照组相比** $P < 0.01$ ；与银屑冲剂组比△ $P < 0.05$ 。[0060] 结果：本发明胶囊剂组和银屑冲剂组可明显抑制小鼠阴道上皮细胞有丝分裂的活性，具有明显的抗增殖作用，与对照组比较有极显著性差异（ $P < 0.01$ ）；本发明胶囊剂大剂量组与银屑冲剂组相比较有显著性差异（ $P < 0.05$ ）。可见，本发明胶囊剂组比银屑冲剂组抑制细胞增殖作用强。

[0061] 四、对小鼠尾部鳞片角化的影响

[0062] 实验材料

[0063] 1、动物：昆明种小鼠，体重 18～22g。

[0064] 2、药物：银屑冲剂 27g 生药 / 袋；本发明胶囊剂大、中、小三个剂量组 6.75g 生药 / 粒。药物在实验前用生理盐水配置，灌胃给药。

[0065] 实验方法

[0066] 昆明种小鼠 50 只，雌雄各半，体重 18～22g，随机分成 5 组，每组 10 只。对照组灌胃同体积的生理盐水；本发明胶囊剂组分别灌胃给药 21.6、10.8、5.4g 生药 / kg；银屑冲剂组灌胃给药 21.6g 生药 / kg。连续给药 7d，每日 1 次。末次给药次日脱颈椎处死小鼠，取尾部距离尾根约 2cm 处背面皮肤一长条，常规固定、包埋、HE 染色，在光学显微镜下观察每只小鼠的尾部鳞片。凡是一个鳞片有连接成行的颗粒层细胞者，称为有颗粒层的鳞片。计数每 100 个鳞片中的有颗粒层的鳞片数。

[0067] 实验结果：见表 4

[0068] 表 4 对小鼠尾部鳞片角化的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	动物（只）	剂量（g/kg）	颗粒层的鳞片数（%）
对照组	10	—	8.3±5.53
银屑冲剂组	10	21.6	16.1±6.39**
[0069] 本发明胶囊剂组（小）	10	5.4	16.4±6.81**
本发明胶囊剂组（中）	10	10.8	19.1±9.27**
本发明胶囊剂组（大）	10	21.6	22.2±6.13**△

[0070] 与对照组相比** $P < 0.01$ ；与银屑冲剂组比△ $P < 0.05$ 。[0071] 结果：本发明胶囊剂组和银屑冲剂组对小鼠尾鳞片颗粒层形成数显著提高，明显促进小鼠尾背部皮肤鳞片的角化，与对照组比较有极显著性差异（ $P < 0.01$ ）；本发明胶囊剂大剂量组与银屑冲剂组相比较有显著性差异（ $P < 0.05$ ）。可见，本发明胶囊剂组比银屑冲剂组促进皮肤鳞片角质化的作用强。

[0072] 五、对磷酸组胺引起豚鼠致痒反应的影响

[0073] 实验材料

[0074] 1、动物：豚鼠，体重 220～250g。

[0075] 2、药物：银屑冲剂 27g 生药 / 袋；本发明胶囊剂大、中、小三个剂量组 6.75g 生药 /

粒。药物在实验前用生理盐水配置,灌胃给药。

[0076] 实验方法

[0077] 健康豚鼠 50 只,雌雄各半,体重 220 ~ 250g,随机分成 5 组,每组 10 只。对照组灌胃同体积的生理盐水;本发明胶囊剂组分别灌胃给药 12.8、6.4、3.2g 生药/kg;银屑冲剂组灌胃给药 12.8g 生药/kg。连续给药 7d,每日 1 次。于给药第 7 天用剪刀剪去豚鼠股外侧毛,面积约 1cm²,用剃须刀剃净绒毛,再用粗砂纸擦伤至渗血。末次给药后 1h,开始在创面处滴 0.01%磷酸组织胺 0.05ml/只,此后每隔 3min 依 0.02%、0.03%、0.04%……递增浓度,每次均为 0.05ml/只。直至出现豚鼠回头舔擦伤处,以引起的豚鼠出现回头舔右股外侧所给予的磷酸组胺总量为致痒阈,求各组平均值。实验结果:见表 5

[0078] 表 5 对磷酸组胺引起豚鼠致痒反应的影响($\bar{x} \pm s$)

	分组	动物(只)	剂量(g/kg)	致痒阈(总量 μ g)
	对照组	10	—	55.6 ± 27.3
	银屑冲剂组	10	12.8	107.9 ± 50.2 * *
[0079]	本发明胶囊剂组(小)	10	3.2	111.5 ± 53.4 * *
	本发明胶囊剂组(中)	10	6.4	132.4 ± 69.7 * *
	本发明胶囊剂组(大)	10	12.8	159.9 ± 57.8 * * Δ

[0080] 与对照组相比 * * P < 0.01;与银屑冲剂组比 Δ P < 0.05。

[0081] 结果:本发明胶囊剂组和银屑冲剂组能明显提高磷酸组胺引起豚鼠瘙痒的致痒阈,与对照组比较有极显著性差异(P < 0.01);本发明胶囊剂大剂量组与银屑冲剂组相比较有显著性差异(P < 0.05)。可见,本发明胶囊剂组比银屑冲剂组的止痒作用强。

[0082] 六、对小鼠溶血素含量的影响

[0083] 实验材料

[0084] 1、动物:昆明种小鼠,体重 18 ~ 22g。

[0085] 2、药物:银屑冲剂 27g 生药/袋;本发明胶囊剂大、中、小三个剂量组 6.75g 生药/粒。药物在实验前用生理盐水配置,灌胃给药。。

[0086] 实验方法

[0087] 昆明种小鼠 50 只,雌雄各半,体重 18 ~ 22g,随机分成 5 组,每组 10 只。对照组灌胃同体积的生理盐水;本发明胶囊剂组分别灌胃给药 21.6、10.8、5.4g 生药/kg;银屑冲剂组灌胃给药 21.6g 生药/kg。连续给药 7d,末次给药次日处死动物。在处死动物前 4d,每只小鼠腹腔注射绵羊红细胞(SRBC)悬液 0.2ml(约 4 亿个细胞)进行免疫。摘眼球取血,放置 30min 后,2000r/min 离心 10min,用生理盐水将血清按 1 : 300 稀释。将稀释后的小鼠血清 1ml,SRBC 液 0.5ml 加入试管中,再加入经生理盐水 1 : 10 稀释的小鼠血清 1ml。对照组以等体积生理盐水代替小鼠血清。将试管置于 37℃水浴 10min 后,立即置于冰浴以终止反应,冷却后离心。取上清液 1ml、都氏液 3ml 加入试管中,混匀后静置 10min,在 540nm 处测定吸收度值。

[0088] 另在一试管中加 0.25ml SRBC 和都氏液 3.75ml,测定 SRBC 半数溶血时的吸收度值。

[0089] 样品半数溶血值 = (样品吸收度值 / SRBC 半数溶血时吸收度值) * 血清稀释倍数

[0090] 实验结果:见表 6

[0091] 表 6 对小鼠溶血素含量的影响($\bar{x} \pm s$)

[0092]

分组	动物(只)	剂量(g/kg)	样品半数溶血值(%)
对照组	10	—	354.2±49.5
银屑冲剂组	10	21.6	301.8±28.4**
本发明胶囊剂组(小)	10	5.4	300.5±29.1**
本发明胶囊剂组(中)	10	10.8	286.7±41.6**
本发明胶囊剂组(大)	10	21.6	272.4±32.5**△

[0093] 与对照组相比** $P < 0.01$;与银屑冲剂组比△ $P < 0.05$ 。

[0094] 结果:本发明胶囊剂组和银屑冲剂组可明显降低小鼠溶血素含量,与对照组相比有极显著性的差异($P < 0.01$);本发明胶囊剂大剂量组与银屑冲剂组相比较有显著性差异($P < 0.05$)。可见,本发明胶囊剂组比银屑冲剂组提高免疫作用强。

[0095] 七、对二硝基氟苯诱发迟发型超敏反应的影响

[0096] 实验材料

[0097] 1、动物:昆明种小鼠,体重 18 ~ 22g。

[0098] 2、药物:银屑冲剂 27g 生药/袋;本发明胶囊剂大、中、小三个剂量组 6.75g 生药/粒。药物在实验前用生理盐水配置,灌胃给药。

[0099] 实验方法

[0100] 昆明种小鼠 50 只,雌雄各半,体重 18 ~ 22g,随机分成 5 组,每组 10 只。

[0101] 各组小鼠腹部去毛,范围为 3cm×3cm,并用 1%的二硝基氟苯溶液 100 μl 均匀涂抹致敏,致敏当日开始灌胃给药。对照组灌胃同体积的生理盐水;本发明胶囊剂组分别灌胃给药 21.6、10.8、5.4g 生药/kg;银屑冲剂组灌胃给药 21.6g 生药/kg。连续给药 7d,每日 1 次,容量为 0.2ml/10g 体重。末次给药前将 1%的二硝基氟苯溶液 10 μl 均匀涂抹于小鼠右耳(两面)进行攻击,攻击 24h 后,处死动物,用直径 9mm 的打孔器将双耳同部位切下,用电子天平称重量,以左、右耳片重量之差为肿胀度,计算各组肿胀度。实验结果:见表 7

[0102] 表 7 对小鼠迟发型超敏反应的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	动物(只)	剂量(g/kg)	肿胀度(mg)
对照组	10	—	12.13±3.78
银屑冲剂组	10	21.6	8.18±2.06**
本发明胶囊剂组(小)	10	5.4	8.14±2.11**
本发明胶囊剂组(中)	10	10.8	7.12±3.05**
本发明胶囊剂组(大)	10	21.6	6.07±2.32**△

[0104] 与对照组相比** $P < 0.01$;与银屑冲剂组比△ $P < 0.05$ 。

[0105] 结果:本发明胶囊剂组和银屑冲剂组可明显抑制二硝基氟苯诱发小鼠迟发型超敏反应,与对照组比较有极显著性差异($P < 0.01$);本发明胶囊剂大剂量组与银屑冲剂组相比较有显著性差异($P < 0.05$)。可见,本发明胶囊剂组比银屑冲剂组抗皮肤过敏的免疫作用强。

[0106] 实验结果：本发明胶囊剂和银屑冲剂明显抑制二甲苯所致小鼠耳廓肿胀；对小鼠皮肤毛细血管通透性亢进有显著抑制作用；可明显抑制小鼠阴道上皮细胞有丝分裂的活性，具有抗增殖作用；对小鼠尾鳞片颗粒层形成数显著提高，明显促进小鼠尾背部皮肤鳞片的角化；能明显提高磷酸组胺引起豚鼠瘙痒的致痒阈；可明显降低小鼠溶血素含量；可明显抑制二硝基氟苯诱发小鼠迟发型超敏反应。

[0107] 结论：本发明胶囊剂比银屑冲剂的抗炎、抑制细胞增殖、促进细胞的角化、止痒、抗过敏和提高机体免疫力等药理作用强，因此，本发明胶囊剂比银屑冲剂治疗银屑病的临床疗效好。

[0108] 毒理实验：

[0109] 急性毒性实验结果表明：将本发明胶囊剂最大浓度、最大容积灌胃给药，在 24h 内连续给药 3 次，每次间隔 4h，累积药物总量达 120g 生药 /kg，相当于人临床拟用量的 155.6 倍。给药后 7d 内，小鼠活动、进食、排泄均正常，生长良好，毛色光亮，其平均体重均随试验时间的延长而增加。第 8d 处死后解剖每只小鼠肉眼观察心、肝、脾、肺、肾、脑、胸腺、胃、肠等均未发现颜色及形态异常，未能测出 LD₅₀。表明本发明胶囊剂无急性毒性反应。

[0110] 长期毒性实验结果表明：本发明胶囊剂组分为低、中、高剂量分别为 15、30、60g 生药 /kg/d，相当于临床剂量的 19.4、38.9、77.8 倍，灌胃给药 12 周后，本发明胶囊剂对动物的一般状况、血液学指标、血液生化指标均无明显的影响，系统解剖、脏器系数及组织病理学检查也未发现异常病理改变。停药 2 周也未见明显改变。本发明胶囊剂在长期毒性试验中，未发现明显毒性反应和延迟毒性反应。可见，本发明胶囊剂无毒性反应，长期用药安全可靠。

[0111] 本发明具体实施方式：

[0112] 本发明实施例 1：

[0113] 组方配比：

[0114] 土茯苓 3375g 菝葜 3375g；

[0115] 制备方法为：以上二味，菝葜粉碎成粗粉，渗漉二次，第一次用 8 倍量 85% 的乙醇，第二次用 8 倍量 60% 的乙醇进行渗漉，渗漉速度为 5ml/min，合并以上渗漉液，减压回收乙醇（-0.08Mpa，70℃）浓缩至相对密度为 1.05-1.10（60℃ ±1）的清膏备用；菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次，第一次加 12 倍量水，煎煮 3 小时，第二、三次各加 10 倍量水，分别煎煮 2 小时，合并煎液，滤过，滤液减压浓缩（-0.08MPa，80℃）至相对密度为 1.05-1.10（60℃ ±1）的清膏，与上述清膏合并，混合均匀，喷雾干燥（进风温度 150℃ -170℃，出风温度 70-75℃），加入适量淀粉，混匀，制粒，干燥，整粒，装胶囊，即得胶囊剂。

[0116] 本发明实施例 2：

[0117] 组方配比：

[0118] 土茯苓 3375g 菝葜 3375g；

[0119] 制备方法为：以上二味，菝葜粉碎成粗粉，渗漉二次，第一次用 8 倍量 85% 的乙醇，第二次用 8 倍量 60% 的乙醇进行渗漉，渗漉速度为 5ml/min，合并以上渗漉液，减压回收乙醇（-0.08Mpa，70℃）浓缩至相对密度为 1.05-1.10（60℃ ±1）的清膏备用；菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次，第一次加 12 倍量水，煎煮 3 小时，第二、三次各

加 10 倍量水,分别煎煮 2 小时,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩(-0.08MPa,80℃)至相对密度为 1.05-1.10(60℃±1)的清膏,与上述清膏合并,混合均匀,喷雾干燥(进风温度 150℃-170℃,出风温度 70-75℃),加入适量淀粉,混匀,制粒,干燥,整粒,加入适量硬脂酸镁,混匀,压片,即得片剂。

[0120] 本发明实施例 3:

[0121] 组方配比:

[0122] 土茯苓 3375g 菝葜 3375g;

[0123] 制备方法为:以上二味,菝葜粉碎成粗粉,渗漉二次,第一次用 8 倍量 85%的乙醇,第二次用 8 倍量 60%的乙醇进行渗漉,渗漉速度为 5ml/min,合并以上渗漉液,减压回收乙醇(-0.08Mpa,70℃)浓缩至相对密度为 1.05-1.10(60℃±1)的清膏备用;菝葜渗漉后药渣与土茯苓加水煎煮三次,第一次加 12 倍量水,煎煮 3 小时,第二、三次各加 10 倍量水,分别煎煮 2 小时,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩(-0.08MPa,80℃)至相对密度为 1.05-1.10(60℃±1)的清膏,与上述清膏合并,混合均匀,喷雾干燥(进风温度 150℃-170℃,出风温度 70-75℃),加入适量糊精,混匀,制粒,干燥,整粒,装袋,即得颗粒剂。