

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510050192.8

A61K 35/78

A61K 9/16

A61K 9/20

A61K 9/48

A61P 9/10

[43] 公开日 2005 年 12 月 21 日

[11] 公开号 CN 1709404A

[22] 申请日 2005.6.21

[21] 申请号 200510050192.8

[71] 申请人 浙江杭州鑫富药业股份有限公司

地址 311305 浙江省杭州市临安经济开发区

[72] 发明人 过鑫富

[74] 专利代理机构 杭州浙科专利事务所

代理人 吴秉中

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 一种防治中风疾病的中成药及其生产方法、用途

[57] 摘要

一种防治中风疾病的中成药，具体涉及一种以植物中草药为原料制成的防治中风疾病的中成药，该发明还涉及该中成药的生产方法及用途。所述的防治中风疾病的中成药，由包括下述重量配比的原料药制成：益母草 5-60，三七 0.5-5，黄芪 5-70，姜黄 1.5-20，川芎 1.5-20，红花 1.5-18，丹参 2.5-30，赤芍 2.5-20，当归 2.5-30，白芍 2.5-30，川牛膝 3-20。所述的防治中风疾病的中成药用于防治血瘀气虚性中风病，无毒副作用，能够显著治疗血瘀气虚性中风病，在急性期疗效显著，对恢复期及后遗症期也有良好效果。

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

1. 一种防治中风疾病的中成药,其特征不在于由包括下述重量配比的原料药制成:

益母草 5-60	三七 0.5-5	黄芪 5-70	姜黄 1.5-20
川芎 1.5-20	红花 1.5-18	丹参 2.5-30	赤芍 2.5-20
当归 2.5-30	白芍 2.5-30	川牛膝 3-20	

2. 如权利要求1所述的防治中风疾病的中成药,其特征不在于其中各原料药的优化配比为:

益母草 8-30	三七 1-4	黄芪 8-35	姜黄 3-15
川芎 4-15	红花 4-15	丹参 4-20	赤芍 4-15
当归 5-15	白芍 4-8	川牛膝 4-10	

3. 如权利要求1所述的防治中风疾病的中成药,其特征不在于其中各原料药的优化配比为:

益母草 12-18	三七 2-3	黄芪 10-20	姜黄 7-11
川芎 6-10	红花 6-10	丹参 6-10	赤芍 6-10
当归 7-11	白芍 4-8	川牛膝 4-8	

4. 如权利要求1所述的防治中风疾病的中成药,其特征不在于其中各原料药的优化配比为:

益母草 15	三七 3	黄芪 15	姜黄 10
川芎 9	红花 9	丹参 9	赤芍 10
当归 10	白芍 6	川牛膝 6	

5. 权利要求1~4所述的防治中风疾病的中成药,其特征不在于所说的中成药剂型是任何一种药剂学上所说的剂型。

6. 如权利要求5所述的防治中风疾病的中成药,其特征不在于该中成药剂型为固体制剂,具体为颗粒剂、胶囊剂或片剂。

7. 权利要求 1~4 所述的防治中风疾病的中成药的生产方法,其特征 在于包括以下工艺步骤:

(a) 将所述重量配比的三七粉碎成细粉;

(b) 将所述重量配比的丹参用 85%乙醇回流提取 2 次,药渣备用,取乙醇提取液,回收乙醇,并浓缩成浸膏,加入等量 β -环糊精,研磨法包结,干燥后得包结物备用;

(c) 将所述重量配比的姜黄、当归,用水蒸汽采取蒸馏法提取挥发油 8 小时,挥发油得率约为 1~3%,母液滤过,留用;

(d) 在搅拌下缓缓将步骤 (c) 中所得的挥发油滴入 40~50°C 的 6 倍量 β -环糊精饱和水溶液中,该水溶液中 β -环糊精与水的重量比为 1:50,并以 200~300 转/分的速度继续搅拌 4 小时,取出,冷藏 12 小时,滤取包结物,干燥后备用;

(e) 取丹参药渣及所述重量配比的益母草、黄芪、川芎、红花、赤芍、白芍、川牛膝,混合水煎提取 2 次,每次加水量为上述原料药的 10 倍,煎煮 1.5 小时;

(f) 将步骤 (e) 中的二次煎液与步骤 (c) 中所得的姜黄、当归母液合并、滤过、浓缩至相对密度为 1.05~1.10,取出,放冷,加乙醇沉淀,使乙醇含量达 60%,放置 24 小时后,滤过,取乙醇溶液,回收乙醇并浓缩成相对密度为 1.30~1.35,减压干燥,得干浸膏备用;

(g) 将上述步骤 (b) 和步骤 (d) 所得的两种包结物与步骤 (f) 所得的干浸膏混合粉碎成细粉,加入步骤 (a) 所得的三七粉混合均匀,即得中成药散剂。

8. 权利要求 1~4 所述的防治中风疾病的中成药的用途,其特征 在于该中成药在制备治疗血瘀气虚性中风病药物中的应用。

一种防治中风疾病的中成药及其生产方法、用途

技术领域

本发明涉及一种防治中风疾病的药物组合物，特别是涉及一种以植物中草药为原料制成的防治中风疾病的中成药，该发明还涉及该中成药的生产方法及用途。

背景技术

脑血管疾病在世界和我国都属于三大死亡原因之一，具有发病率高、致残率高和病死率高的“三高”特点。中风是脑血管疾病的俗称，多见于老年人。近十几年来，中风的发病率愈来愈高。我国每年新发完全性脑中风120~150万人，死亡者80~100万人，存活者中约75%致残，5年内复发率高达41%。美国每年有50万人发病，其中15万人死亡。存活者中需要医疗照顾的200余万人。可见对中风疾病的防治研究是一项长期的、重要的工作。

目前市售中成药中，针对中风病肝阳、风火、风痰、痰热、腑实兼夹血瘀症者居多，针对血瘀气虚症者较少，效果也不理想。然而血瘀气虚症的发病较为多见，约占总数的61.8~67.1%。西药疗效虽快，但疗效短，副作用大。本发明基于这种现状，研制出一种防治中风疾病的纯中药制剂，该制剂在急性期疗效显著，对恢复期及后遗症期也有良好效果。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术中存在的问题，提供一种防治中风疾病的纯中药制剂，该制剂在血瘀气虚性中风病的急性期疗效显著，对恢复期及后遗症期也有良好效果的。本发明还涉及其制备方法、用途。

所述的防治中风疾病的中成药，由包括下述重量配比的原料药制成：

益母草 5-60 三七 0.5-5 黄芪 5-70 姜黄 1.5-20

川芎 1.5-20	红花 1.5-18	丹参 2.5-30	赤芍 2.5-20
当归 2.5-30	白芍 2.5-30	川牛膝 3-20	

所述的防治中风疾病的中成药，其特征在于其中各原料药的优化配比为：

益母草 8-30	三七 1-4	黄芪 8-35	姜黄 3-15
川芎 4-15	红花 4-15	丹参 4-20	赤芍 4-15
当归 5-15	白芍 4-8	川牛膝 4-10	

所述的防治中风疾病的中成药，其特征在于其中各原料药的优化配比为：

益母草 12-18	三七 2-3	黄芪 10-20	姜黄 7-11
川芎 6-10	红花 6-10	丹参 6-10	赤芍 6-10
当归 7-11	白芍 4-8	川牛膝 4-8	

所述的防治中风疾病的中成药，其特征在于其中各原料药的优化配比为：

益母草 15	三七 3	黄芪 15	姜黄 10
川芎 9	红花 9	丹参 9	赤芍 10
当归 10	白芍 6	川牛膝 6	

所述的防治中风疾病的中成药的生产方法，包括以下工艺步骤：

(a) 将所述重量配比的三七粉碎成细粉；

(b) 将所述重量配比的丹参用 85%乙醇回流提取 2 次，药渣备用，取乙醇提取液，回收乙醇，并浓缩成浸膏，加入等量 β -环糊精，研磨法包结，干燥后得包结物备用；

(c) 将所述重量配比的姜黄、当归，用水蒸汽采取蒸馏法提取挥发油 8 小时，挥发油得率约为 1~3%，母液滤过，留用；

(d) 在搅拌下缓缓将步骤 (c) 中所得的挥发油滴入 40~50℃的 6 倍量 β -环糊精饱和水溶液中，该水溶液中 β -环糊精与水的重量比为 1:50，并以 200~300 转/分的速度继续搅拌 4 小时，取出，冷藏 12 小时，滤取包结物，干燥后备用；

(e) 取丹参药渣及所述重量配比的益母草、黄芪、川芎、红花、赤芍、白芍、川牛膝，混合水煎提取2次，每次加水量为上述原料药的10倍，煎煮1.5小时；

(f) 将步骤(e)中的二次煎液与步骤(c)中所得的姜黄、当归母液合并、滤过、浓缩至相对密度为1.05~1.10，取出，放冷，加乙醇沉淀，使乙醇含量达60%，放置24小时后，滤过，取乙醇溶液，回收乙醇并浓缩成相对密度为1.30~1.35，减压干燥，得干浸膏备用；

(g) 将上述步骤(b)和步骤(d)所得的两种包结物与步骤(f)所得的干浸膏混合粉碎成细粉，加入步骤(a)所得的三七粉混合均匀，即得中成药散剂。

所述的防治中风疾病的中成药，所说的中成药剂型是任何一种药剂学上所说的剂型。

所述的防治中风疾病的中成药剂型为固体制剂，具体为颗粒剂、胶囊剂或片剂，不同剂型的辅料和生产工艺为现有公知技术，在此不再赘述。

所述的防治中风疾病的中成药的用途，其特征在于该中成药在制备治疗血瘀气虚性中风病药物中的应用。

本发明所述的防治中风疾病的中成药制备所需的原料药包括：益母草、三七、红花、川芎、当归、白芍、赤芍、丹参、黄芪、姜黄、川牛膝。

从组成分析，有9味活血化瘀药，其中有活血通经、养血活血、凉血活血之分，各司其职，辅以白芍、黄芪，益气，相辅相成，配伍合理。

益母草具有抗血栓形成和溶栓作用，能明显降低血液黏度，在20种活血化瘀药物中作用最强。

三七总皂甙能降低血清胆固醇，对软脑膜微循环具有保护作用。

红花有活血散瘀之效，主要用于瘀血凝结等病症。李时珍认为能行男子血脉，通女子经水、多则行血、少则养阴。

川芎具有活血搜风、行气止痛之效，本方使用川芎也是取其辛香走散的性能。

当归有补血活血、润燥滑肠之效，为血瘀常用之药。

白芍有敛阴平肝、和血止痛之功，有养血敛阴柔肝止痛之功。

赤芍取其行血通经活血散瘀之作用。

选用丹参，因其苦寒之品，功能凉血行血、血热而滞者亦之，有参之名，无参之用，用于活血通络。

黄芪为补气助阳之药，可以补血益损、运阳利水、和血温经、固气摄脱，有扩张全身末梢血管以及降压作用。

上述中成药组合物用于防治血瘀气虚性中风病，无毒副作用，能够显著治疗血瘀气虚性中风病，在急性期疗效显著，对恢复期及后遗症期也有良好效果。

本专利申请中涉及的配比均以重量计。

具体实施方式

以下进一步详细说明本发明的有益效果，并给出具体实施方式。

临床试验

为了评价本发明组合物的有效性和安全性，以已知公认有效的同类药物消栓通络片为对照品，进行了随机、双盲临床试验。

1 材料与方法

1.1 样品：按本发明实施例 1 配方生产得到的颗粒剂，以下均简称受试物；对照品为消栓通络片。

1.2 受试者选择：受试者均为年龄在 40-70 岁之间，西医诊断为脑梗塞，中医诊断中风病中经络、辨证符合血瘀气虚症的住院病人或门诊患者。

1.3 试验方法：随机、双盲、阳性药物平行对照。治疗组用受试物颗粒剂，1 次 10g，1 日 3 次，温开水冲服，同时服用消栓通络片糊精模拟剂，1 日 3 次，1 次 5 粒，温开水服用。对照组用消栓通络片，1 日 3 次，1 次 5 粒，温开水服用，同时服用受试物糊精模拟剂，1 次 10g，1 日 3 次，温开水冲服。疗程为 21 天。

1.4 观察指标：主要观察中风计分和中医症候计分，次要观察指标为各种症状、体征、血液流变学和CT等指标，安全性指标为谷丙转氨酶（ALT）、肌酐（Cr）、尿素氮（BUN）、血常规、尿常规、粪常规、心电图。

1.5 评价标准：有效性评价标准包括中风计分、症候计分、综合疗效，安全性评价标准为不良反应发生率、肝肾心功能等。

2 疗效判定标准及治疗结果

2.1 疗效判定标准

2.1.1 主要采用中风病计分方法：根据《中药新药临床研究指导原则》第一辑P35，结合中风病中经络血瘀气虚主证，主要评定神情、语言、运动功能、中舌不下斜、偏身麻木的恢复程度（做为总疗效的评价依据）。同时，对一些非中风病特有的血虚气虚症，也采用计分法进行疗效观察评定，有利于对血瘀气虚症的全面观察。（注：其中神志一项改为神情观察，因为中经络者神志变化者较少，而神情变化者较多，不可忽略，故列为主要观察范围，更实际些。）

神情状态：神情正常0分；神情淡漠1分；少言寡语呆视2分；神情呆滞，反应迟钝3分；嗜睡4分。

语言表达：正常0分；一般表达，命名不能1分；说话成句而表达不全2分；不能说单词、词组3分；语言不能或基本不能4分。

口舌歪斜：正常0分；轻度舌斜（舌中线不正）1分；轻度口舌歪斜2分；中度3分；重度4分。

偏身麻木：无麻木0分；局部轻度麻木1分；上肢或下肢轻度麻木2分；上肢或下肢麻木重持续3分；半身麻木4分。

上肢肩关节：正常0分；上举正常，但肌力差1分；上举平肩或略过肩2分；上举不到肩3分；不能动或前后略摆动4分。

上肢指关节：正常0分；手指分别动作有效而肌力差1分；握拳伸指2分；屈指、

握不成拳、不会伸 3 分；不会动 4 分。

下肢髋关节：正常 0 分；抬高 45° 以上 1 分；不足 45° 者 2 分；摆动能平移 3 分；不能动 4 分。

下肢趾关节：正常 0 分；伸屈自如但力弱 1 分；伸屈不全 2 分；略动 3 分；不会动 4 分。

综合功能：生活能自理，自由交谈 0 分；独立生活，简单劳动而部分功能不全 1 分；可行走，部分自理，尚需人辅助 2 分；可站立迈步，须人随时照料 3 分；卧床 4 分；

2.1.2 症候计分法：除上述有关血瘀阻络所发致主要症候外，对于次症的疗效观察按下述标准评定。

面色：正常（面色红润，有光泽）0 分；睑下青黑或轻度面色发白 1 分；口唇紫暗或中度面色光白 2 分；面色晦暗，口唇紫黑或重度面色淡白，无光泽 3 分。

舌质：正常淡红 0 分；舌有瘀点或舌质淡 1 分；舌有瘀斑或舌体胖大 2 分；舌质绛或有齿痕 3 分。

疼痛：正常不痛 0 分；肢体轻度痛 1 分；肢体中度痛 2 分；肢体重度痛 3 分。

气短乏力

正常：体力基本恢复到病前状态 0 分；轻度：稍感疲乏无力，偶有气短现象 1 分；中度：介乎两者之间 2 分；重度：经常出现疲乏无力现象 3 分。

口流涎

正常：不出现 0 分；轻度：偶有口角流涎、量少 1 分；中度：介乎两者之间 2 分；重度：经常口角流涎 3 分。

自汗出

正常：不出现 0 分；轻度：偶有自汗、少量 1 分；中度：介乎两者之间 2 分；重度：经常自汗出 3 分；

心悸

正常：不出现 0 分；轻度：偶尔或活动后出现 1 分；中度：介乎两者之间 2 分；重度：经常出现 3 分。

手足肿胀

正常：不出现 0 分；轻度：偶有手足肿胀 1 分；中度：介乎两者之间 2 分；重度：持续出现，按之有压痕 3 分。

头晕

正常：不出现 0 分；轻度：偶有轻度头晕 1 分；中度：介乎两者之间 2 分；重度：经常头晕，甚而不能站立 3 分。

2.1.3 疗效评定标准：

(1) 总疗效：按中风病计分法进行评定。疗前满分为 35 分，起点分最高不超过 18 分。其疗效评定采用尼莫地平法（治疗前积分－治疗后积分÷治疗前积分）×100% 以百分数表示。

基本痊愈：≥85%。症状基本消失；

显效：≥50%。症状明显改变

有效：≥20%。症状有所改善

无效：<20%。症状无改善

(2) 症候疗效：也可按上述方法评定，仅做为疗效评价的参考项目。

(3) 其他有关检测指标的疗效判定：包括 CT，血液流变学检查、三脂检查等，按该项的正常值标准逐项评定，也可做为疗效判定的参考项目。

2.2 治疗结果

(1) 综合疗效比较见表 1

表 1 两组综合疗效比较(例%)

组别	例数	基本治愈		显效		有效		无效		总有效率 %	愈显率 %
		N	%	N	%	N	%	N	%		
治疗组	300	25	8.33	128	42.67	113	37.67	34	11.33	88.67	51.00
对照组	110	9	8.18	28	25.45	45	40.91	28	25.45	74.54	33.64

经 Ridit 检验, $u=3.5$, $P < 0.01$, 有显著差异, 治疗组优于对照组。

(2) 治疗前后两组主要症状总积分的比较表 2

表 2 治疗前后两组症状总积分的比较 ($\bar{X} \pm SD$)

组别	例数	疗前	疗后	组内比较		组间比较	
				t	p	t	p
治疗组	300	13.83 ± 6.09	6.53 ± 5.77	16.26 < 0.01		2.91 < 0.01	
对照组	110	12.65 ± 5.57	6.3 ± 5.4	8.58 < 0.01			

两组病例主要症状总积分组内比较经统计学处理, 有显著性差异, 组间比较, 治疗组优于对照组。

(3) 治疗前后两组次要症状总积分的比较表 3

表 3 治疗前后两组次要症状总积分的比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	疗前	疗后	组内比较		组间比较	
				t	p	t	p
治疗组	300	10.49 ± 4.87	4.22 ± 5.20	15.29 < 0.01		1.35 > 0.05	
对照组	110	9.87 ± 4.48	4.45 ± 4.62	8.89 < 0.01			

两组病例次要症状总积分组内比较, 经统计学处理, 有显著性差异。组间比较, 治疗组与对照组相似。

(4) 治疗前后两组舌、脉变化见表 4

表 4 两组治疗前后舌、脉比较

组别	例数	舌质		舌苔		脉象			
		暗淡	瘀斑	薄白	白腻	沉细	细缓	细涩	
治疗组	300	疗前	166	134	198	102	117	142	41
		疗后	204	96	241	59	145	137	18
对照组	110	疗前	74	36	79	31	35	57	15
		疗后	79	31	89	21	41	55	14

从表 4 看治疗组病例, 经治疗后舌质、舌苔、脉象部分有改善趋势。

(5) 病情与疗效的关系见表 5

表 5 病情与疗效的关系

病情例数	愈		显		有		无		总有效率	愈显率
	N	%	N	%	N	%	N	%		
217	21	9.68	100	46.08	77	35.48	19	8.76	91.24	55.76
74	4	5.41	27	36.49	31	41.89	12	16.22	83.78	41.89
9	0	0	1	11.11	5	55.56	3	33.33	66.67	11.11

(6) 病和与疗效关系见表 6

表 6 病和与疗效关系

病情例数	例数	愈		显		有		无		总有效率	愈显率
		N	%	N	%	N	%	N	%		
≤3天	136	16	11.76	68	50.00	42	30.88	10	7.35	92.55	61.76
4-7天	99	8	8.08	37	37.37	43	43.43	11	11.11	88.88	45.45
8-15天	65	1	1.54	23	35.38	28	43.08	13	20.00	80.00	36.92

经 Ridit 检验, $\chi^2_{k-1}=7.74, P<0.05$, 各组间疗效有显著差异, ≤3 天病程疗效优于 4-7 天。

(7) 血液流变学检查治疗组治疗前后比较见表 7

表 7 血液流变学检查治疗组治疗前后比较 ($\bar{x} \pm SD$)

项目	例数	疗前	疗后	组内	
全血比粘度	高切值	110	6.58±1.32	5.76±1.35	4.56<0.05
	低切值	110	10.21±2.28	9.65±2.10	1.86<0.05
血浆比粘度	110	1.82±0.2	0.18±0.08	1.45>0.05	
红细胞压积	110	48.16±5.1	47.10±3.65	1.55>0.05	

从表 7 可见全血比粘度, 治疗组治疗前后均有显著性差异, 可能与该药的活血化痰作用有关, 能促使病症恢复。

(8) 血三脂检查治疗组治疗前后比较见表 8

表 8 血三脂检查治疗组治疗前后比较 ($\bar{x} \pm SD$)

项目	例数	疗前	疗后	组内
胆固醇	187	5.11±1.41	5.18±1.24	0.51>0.05
甘油三脂	187	1.61±0.63	1.52±0.78	0.06>0.05
高密脂	187	1.15±0.31	1.13±0.21	0.76>0.05

从表 8 可见用药前后做血三脂检查结果, 经统计学处理无显著性差异。

(9) 头部 CT 检查治疗组治疗前后比较。

经治疗组病人头部 CT 结果来扯, 治疗后头部 CT 未见有明显改变。

2.3 安全性观察结果

(1) 血常规检查治疗组前后比较

治疗前后血常规检查结果未发现异常变化。

(2) 尿常规、便常规治疗组治疗前后比较，从病例来看，对少数不严重异常的病人，不有加重和其它异常改变，正常者未见异常。

(3) 心电检查治疗组治疗前后变化比较

部分病人有心电图改变，但用药后未见有加重，对正常心电图的病人未发现异常改变。

(4) 肝功能肾功能检查治疗前后比较见表 9, 10

表 9 肝功能检查治疗前后比较 ($\bar{x} \pm SD$)

项目	例数	疗前	疗后	组内
转氨酶	103	15.61±11.24	14.31±10.21	0.56>0.05
总蛋白	103	68.64±5.15	69.15±4.14	0.78>0.05
胆红素	103	10.95±±2.11	11.01±2.15	0.20>0.05

表 10 肾功能检查治疗前后比较 ($\bar{x} \pm SD$)

项目	例数	疗前	疗后	组内
尿素氮	117	5.15±1.32	5.05±1.10	0.63>0.05

从表 9, 10 可以看出治疗组用药对肝功能、肾功能检查结果，经统计学处理治疗前后无差异。说明本品使用安全可靠。

收缩压、舒张压治疗组治疗前后比较见表 11

表 11 收缩压、舒张压治疗组治疗前后比较

项目	例数	疗前	疗后	组内
收缩压	186	138.75±47.56	133.92±46.71	0.986>0.05
舒张压	186	86.27±15.12	84.98±14.83	0.83>0.05

经检验，收缩压、舒张压治疗前后对比， $p>0.05$ ，无显著性差异，说明该药对血压无影响。

2.4 不良反应

通过对 300 例治疗临床观察，除有三例服药后胃部不适感外，未见有其他腹泻，

药物过敏等不良反应。

实施例 1:

按照下列重量配比:

益母草 15	三七 3	黄芪 15	姜黄 10
川芎 9	红花 9	丹参 9	赤芍 10
当归 10	白芍 6	川牛膝 6	

称取相应重量的原料药:

益母草 500g	三七 100g	黄芪 500g	姜黄 330g
川芎 300g	红花 300g	丹参 300g	赤芍 330g
当归 330g	白芍 200g	川牛膝 200g	

按前述生产方法制得中成药散剂,并根据现有公知的辅料和生产工艺制成颗粒剂 100 包, 10.0g/包。

本发明也可以根据现有公知的辅料和生产工艺制成胶囊剂、片剂,其使用有效量与颗粒剂相同。

申请人还就按实施例 2、实施例 3 的重量配比制得的药物进行了大鼠药效试验,结果均具有显著的疗效。

实施例 2

益母草 12	三七 2	黄芪 18	姜黄 8
川芎 9	红花 10	丹参 8	赤芍 6
当归 11	白芍 8	川牛膝 8	

实施例 3

益母草 18	三七 2	黄芪 15	姜黄 8
川芎 8	红花 10	丹参 8	赤芍 10
当归 10	白芍 5	川牛膝 6	