

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410022286. X

A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/236 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 6 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1319550C

[22] 申请日 2004.4.7

[21] 申请号 200410022286. X

[73] 专利权人 贵州益佰制药股份有限公司
地址 550003 贵州省贵阳市白云大道 220
-1 号

[72] 发明人 叶湘武 夏晓辉 周云喜

[56] 参考文献

静滴丹参川芎嗪注射液治疗颈动脉附壁血栓临床观察 张朝辉,天津医药,第 20 卷第 7 期 1992

国家药品西药标准 国家药典委员会,12, 国家药典委员会 2002

国家药品西药标准 国家药典委员会,12 (118),国家药典委员会 2002

国家药品西药标准 国家药典委员会,12 (125),国家药典委员会 2002

国家药品西药标准 国家药典委员会,12, 118,国家药典委员会 2002

国家药品西药标准 国家药典委员会,12 册 118 页,国家药典委员会 2002

中药药剂学 雷载权,153. 154,上海科学技术出版社 1997

中药药剂学 雷载权,393,上海科学技术出版社 1997

审查员 王荣霞

[74] 专利代理机构 贵阳中新专利商标事务所
代理人 郭 防

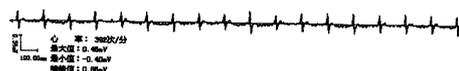
权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图 3 页

[54] 发明名称

用于治疗心血管疾病的中药制剂及其制备方法和质量控制方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于治疗心血管疾病的中药制剂及其制备方法和质量控制方法, 本发明由丹参和盐酸川芎嗪制成, 其中丹参具有祛瘀止痛、活血通经、除烦安神之功效, 能增加冠脉流量、降低心肌兴奋性和传导性, 改善微循环、抗血小板的聚集和血栓形成, 并能使血液粘度下降, 盐酸川芎嗪有抗血小板聚集, 扩张小动脉, 改善微循环、活血化瘀的作用, 并对已聚集的血小板有解聚作用, 二药合用, 对于治疗冠心病、心绞痛、心肌缺血、心肌梗塞、中风等具有良好的疗效。



本发明参芎注射液剂量组结扎后心电图

1、一种用于治疗心血管疾病的中药制剂，其特征在于：所用原料按照重量组分为：由丹参 10-1000 份、盐酸川芎嗪 0.1~500 份，再配以适当的辅料制成注射制剂或冻干粉针制剂，方法是：取丹参药材粉碎成粗粉，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉一次及一次以上，第一次含醇量为 50-75%，二次及二次以后的含醇量均为 75%-99.9%、回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物，取丹参提取物、盐酸川芎嗪混合均匀，再加入辅料制成。

2、按照权利要求 1 所述用于治疗心血管疾病的中药制剂，其特征在于：按照重量组分计算，用丹参 10-1000 份、盐酸川芎嗪 0.1~500 份和甘油 2~1000 份制备：取丹参药材粉碎成粗粉，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉一次及一次以上，第一次含醇量为 50-75%，二次及二次以后的含醇量均为 75%-99.9%，回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物，取丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，制成注射制剂或冻干粉针制剂。

3、按照权利要求 1 或 2 所述用于治疗心血管疾病的中药制剂，其特征在于：盐酸川芎嗪用磷酸川芎嗪替换。

4、如权利要求 1 或 2 所述用于治疗心血管疾病的中药制剂的制备方法，其特征在于：注射剂的工艺为：用丹参 10~1000 份、盐酸川芎嗪 0.1~500 份、甘油 2~1000 份，取丹参药材粉碎成粗粉，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉一次及一次以上，第一次

含醇量为 50-75%，二次及二次以后的含醇量均为 75%-99.9%，回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物，取丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，加注射用水至全量，调节药液 PH 值为 2-7，过滤，灌封、灭菌，即得。

5、按照权利要求 4 所述用于治疗心血管疾病的中药制剂的制备方法，其特征在于：按照重量组分计算，用丹参 10~1000 份、盐酸川芎嗪 0.1~500 份、甘油 2~1000 份和葡萄糖 10~1000 份制成注射制剂：取丹参药材粉碎成粗粉，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉一次及一次以上，第一次含醇量为 50-75%，二次及二次以后的含醇量均为 75%-99.9%、回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物，取葡萄糖用注射用水加热溶解，过滤，滤液与丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，加注射用水至全量，调节药液 PH 值为 2-7，过滤，灌封、灭菌，即得注射液制剂。

用于治疗心血管疾病的中药制剂及其制备方法和质量控制方法

技术领域：本发明涉及一种中药制剂，特别是涉及一种用于治疗心血管疾病的中药制剂，同时涉及该组合物的制备方法和质量控制方法，属于药品技术的领域。

技术背景：心血管病是一种死亡率极高的疾病。据世界卫生组织报告，全球每3个死亡的人中1个死于心血管疾病，且其死亡率还在不断增加。心血管疾病已引起国内外医学界的广泛重视。因此，发明一种疗效确切、安全方便、副作用小的治疗心血管疾病的药物显得十分重要。中国专利公报公开了03141365. X，含有川芎、丹参提取物的针剂心脑宁注射液的生产方法的专利申请，在这个专利中，其处方由川芎和丹参提取物组成。由于川芎中所含的川芎嗪是川芎的药物效应成分、是川芎能够治疗心脑血管疾病的主要有效成分，我们在利用这项技术进行研究时发现：由于川芎提取有效成分的过程中，产生的其它杂质成分对人体有不良后果、制作成为注射制剂后甚至副作用反应比较严重，同时，在没有比较严格的质量控制方法的前提下进行生产，得到的产品质量可靠性不高，治疗效果不明显；所以如何既有效提高药物的治疗作用，又避免制成产品时川芎中的其它杂质成分对人体产生的不良反应、如何提供一种经过反复实验的质量控制方法指导生产的进行就成为医药工作者研究的对象。

发明内容：本发明的目的在于提供一种用于治疗心血管疾病的中药制剂，这种制剂不但包括注射制剂，还包括口服制剂，如：片、颗粒、胶囊、滴丸、

软胶囊、颗粒剂、口服液体制剂等等；本发明的另一个目的在于公开制备这些治疗心血管疾病的中药制剂的方法；本发明的第三个目的还在于提供它的质量控制方法；以克服现有技术存在的问题。

本发明由丹参和盐酸川芎嗪制成。其中丹参具有祛瘀止痛、活血通经、除烦安神之功效。能增加冠脉流量、降低心肌兴奋性和传导性，改善微循环、抗血小板的聚集和血栓形成，并能使血液粘度下降。盐酸川芎嗪有抗血小板聚集，扩张小动脉，改善微循环、活血化瘀的作用，并对已聚集的血小板有解聚作用。二药合用，对于治疗冠心病、心绞痛、心肌缺血、心肌梗塞、中风等具有良好的疗效。临床上常把丹参氯化钠注射液和盐酸川芎嗪注射液配伍使用，以发挥协同作用，但丹参氯化钠注射液和盐酸川芎嗪注射液混合使用时，常产生沉淀，发生不良反应。本发明克服了以上缺点，即同时发挥丹参氯化钠注射液和盐酸川芎嗪注射液的治疗作用，又避免了产生不良反应。

本发明所述制剂按照重量组分计算由以组成：丹参 10-1000 份、盐酸川芎嗪 0.1~500 份，再配以适当的辅料制成医药上可接受的制剂。所述制剂包括：注射剂、冻干粉针、胶囊剂、软胶囊剂、片剂、颗粒剂、丸剂、微囊、微丸、浓缩丸、滴丸、缓释制剂、控释制剂、速释制剂、靶向制剂、口服液体制剂、糖浆剂、散剂、合剂、散剂、喷雾剂、酒剂、酊剂、锭剂、浸膏剂、流浸膏剂。

本发明针对现有技术，根据丹参中主要有效成分丹参素溶于水不溶于醇的特点，采用水作溶剂提取丹参。分别用水煎煮法和超声波提取法提取丹参，发现水煎煮法中丹参素含量为 0.31%，超声波提取法中丹参素含量为 0.198%，故本发明采用水煎煮法提取丹参。另在实验中发现，人参、丹参粉碎得越细，其煎煮过程中的生物利用率越高，但是在大生产过程中如果丹参粒度太大则易呈糊状不易滤出，从而影响药品的质量，经过实验对比后发现，在现有设备情况

下，人参、丹参粉碎成粗粉的药品质量最好。用石硫法对药液进行精制，可有效除去药液中的大部分鞣质、蛋白质、极性色素和糖类等杂质。由于药液经石硫法处理后药液中的无机盐含量较高，制成注射剂时易产生疼痛。所以本发明又采用乙醇醇沉法对药液进行再次精制，既克服了以上缺点，又进一步除去药液中的杂质，达到了精制的目的。

制剂工艺： 丹参 10-1000 份 盐酸川芎嗪 0.1~500 份

1、取丹参药材粉碎成粗粉，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉一次及一次以上，第一次含醇量为 50-75%，二次及二次以后的含醇量均为 75%-99.9%。回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物。

2、取丹参提取物、盐酸川芎嗪混合均匀，再按照常规方法可以制成不同的产品。

由于丹参中的丹参酮类化合物为脂溶性成分，所以我们在原处方的基础上加入甘油，可使药液中丹参酮类化合物的含量增加，从而增加药物的疗效。其制备工艺为：

丹参 10-1000 份 盐酸川芎嗪 0.1~500 份 甘油 2~1000 份

1、取丹参药材粉碎成粗粉，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉一次及一次以上，第一次含醇量为 50-75%，二次及二次以后的含醇量均为 75%-99.9%。回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物。

2、取丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，再按照不同的方法可以制成不同的制剂。

本发明中的盐酸川芎嗪可用磷酸川芎嗪替换，替换后的中药制剂及其药物作用不变。因为磷酸川芎嗪也具有抗血小板聚集，扩张小动脉，改善微循环、活血化瘀的作用。另外与盐酸川芎嗪比较更为稳定，不易升华。

本发明制成注射剂的工艺为：

丹参 10~1000 份 盐酸川芎嗪 0.1~500 份 甘油 2~1000 份

取丹参药材粉碎成粗粉，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉一次及一次以上，第一次含醇量为 50-75%，二次及二次以后的含醇量均为 75%-99.9%。回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物。取丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，加注射用水至全量，调节药液 PH 值为 2-7，过滤，灌封、灭菌，即得。

另外由于本中药注射液是低渗溶液，静脉注射到人体时会对人体产生刺激，而且还会影响药物的吸收，所以我们做成静脉注射液时还可加入渗透压调节剂。在比较了葡萄糖、氯化钠、甘露醇、山梨醇、木糖醇后发现：加入葡萄糖和氯化钠的药物安全性最好，但是加入氯化钠的药物有少量沉淀产生，其稳定性比加入葡萄糖的药物稍差。加入山梨醇、甘露醇、木糖醇的药物稳定性都较好，但山梨醇和甘露醇有利尿作用，实验过程中发现其对药物的吸收有影响。加入木糖醇的药物在实验过程中发现对肾脏有损害，估计是木糖醇转变为果糖，果糖经无氧酵解代谢引起的。故本发明中以葡萄糖作为渗透压调节剂。

丹参 10~1000 份 盐酸川芎嗪 0.1~500 份

甘油 2~1000 份 葡萄糖 10~1000 份

取丹参药材粉碎成粗粉，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉一次及一次以上，第一次含醇量为 50-75%，二次及二次以后的含醇量均为 75%-99.9%。回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物。取葡萄糖用注射用水加热溶解，过滤。滤液与丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，加注射用水至全量，调节药液 PH 值为 2-7，过滤，灌封、灭菌，即得。

本发明制成注射用冻干粉针剂的工艺为：

由于本发明中药液冷冻干燥后的外观不好，故在药液中加入赋形剂，所选用的赋形剂为葡萄糖、蔗糖、甘露醇、海藻糖、乳糖、甘氨酸、肌醇。结果发现以葡萄糖、甘氨酸作赋形剂的冻干制品有起泡和体积膨胀现象；分别以蔗糖、甘露醇、乳糖作赋形剂的冻干制品体积有缩小现象；分别以肌醇和海藻糖作赋形剂的冻干制品颜色不均匀；以乳糖和甘露醇作赋形剂的冻干制品颜色均匀，体积不变，外形较好。

丹参 10~1000 份 盐酸川芎嗪 0.1~500 份 甘油 2~1000 份
乳糖 10~500 份 甘露醇 20~800 份

取丹参药材粉碎成粗粉，用 50-85%的乙醇提取，回收乙醇即得丹参提取物。取丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，加注射用水至全量，调节药液 PH 值为 2-7，过滤，灌装，冷冻干燥，即得成品。

本发明制成滴丸的工艺为：

本发明做成滴丸时所选用的基质有：聚乙二醇 4000、硬脂酸钠、明胶、硬脂酸、蜂蜡、虫蜡、氢化油。实验后发现，以硬脂酸钠、明胶、硬脂酸作为基质的滴丸成型不好，以蜂蜡、虫蜡作为基质的滴丸溶散时限不符合规定，以氢化油作为基质的滴丸形状及溶散时限均符合规定，但其用量较大，影响药物的疗效。以聚乙二醇 4000 作为基质的滴丸外观、溶散时限等均符合规定。

丹参 10~1000 份 盐酸川芎嗪 0.1~500 份 聚乙二醇 400 20~1500 份

取丹参药材粉碎成粗粉，置超临界 CO₂ 萃取装置中，加 1-300ml 乙醇作夹带剂。萃取压力为 10-50MPa，温度为 25-75℃，得提取物，将提取物减压回收乙醇并浓缩成浸膏，再用真空干燥、喷雾干燥或冷冻干燥法干燥，粉碎成 80 目以上的细粉，即得丹参提取物，所得提取物与盐酸川芎嗪混合均匀。将聚乙二醇 400 熔融后加入以上药物粉末中混合均匀，滴入甲基硅油中冷却，即得滴丸剂。

本发明制成胶囊剂的工艺为：

本发明制成胶囊剂时可加入稀释剂。所选用的稀释剂为乳糖、蔗糖、甘露醇、淀粉、微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙。实验结果发现加入乳糖、蔗糖、甘露醇的药物在贮存过程中易吸潮；加入淀粉或磷酸钙的药物质量不稳定，温度稍高时易影响其崩解度；加入微晶纤维素的药物在充填时的装量差异不好；加入碳酸钙的药物质量稳定，各项指标都符合规定。

丹参 10~1000 份 盐酸川芎嗪 0.1~500 份 碳酸钙 5~200 份

取丹参药材粉碎成 80 目以上的细粉，与盐酸川芎嗪、碳酸钙混合均匀后，用乙醇制粒，充填，即得胶囊剂。

本发明制成片剂的工艺为：

本发明制成片剂时不易成形，故可加入粘合剂。所选用的粘合剂为：淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、葡萄糖。实验后发现：以甲基纤维素作粘合剂的药物压成片后易碎；以乙基纤维素作粘合剂的药物崩解度不好；以葡萄糖作粘合剂的药物再贮存过程中易吸潮；以淀粉作粘合剂的药物质量稳定，各项指标均符合规定。

丹参 10~1000 份 盐酸川芎嗪 0.1~500 份 淀粉 50-800 份

取部分丹参药材粉碎成 80 目以上的细粉，剩下的丹参粉碎成粗粉后用水煎煮法提取，滤取煎液并浓缩成浸膏，再用真空干燥、喷雾干燥或冷冻干燥法干燥，粉碎成 60 目以上的细粉，即得丹参提取物。取丹参粉、丹参提取物、盐酸川芎嗪与淀粉混合均匀，用水制粒，压片，再用 2-8% 薄膜包衣剂对素片进行包衣，即得片剂。

本发明制成软胶囊的工艺为：

本发明制成软胶囊时应加入增塑剂，所选用的增塑剂为甘油、豆油、吐温、

司盘、蜂蜡、单硬脂酸铝、乙基纤维素、聚乙二醇，实验结果表明，加入豆油、吐温、司盘、蜂蜡、单硬脂酸铝、乙基纤维素、聚乙二醇制成的软胶囊成型均不理想。比较后发现，以甘油作增塑剂的软胶囊外观最好，且各项指标均符合规定。

丹参 10~1000 份 盐酸川芎嗪 0.1~500 份 甘油 2~300 份

取丹参药材粉碎成粗粉，加入 20-95%的乙醇，用微波法进行提取。设定微波功率为 100-1000W，压力为 0.01-0.5MPa，提取时间为 10~200min。滤取提取液，减压回收乙醇并浓缩成浸膏，再用真空干燥、喷雾干燥或冷冻干燥法干燥，粉碎成 80 目以上的细粉，即得丹参提取物。所得提取物与盐酸川芎嗪、甘油混匀，制丸，即得软胶囊剂。

以上组成中，每份代表的是重量份。重量是以生药计算的，若以克为单位，以上组成可制成药物制剂 1000 剂，所述 1000 剂指，制成的成品药物制剂，如制成注射液 1000ml，软胶囊 1000 粒，滴丸 1000 粒，胶囊剂 1000 粒，片剂 1000 片，口服液 1000ml 等，作为冻干粉针可以制成 100-1000 支，作为颗粒剂可以制成 50-500 袋。

以上组成，若以克为单位，可制成 50-1000 次服用剂量的制剂，可每日 1-5 次，每次 1-20 剂，如 1-20 支、瓶、袋、粒或片，在使用时根据病人的情况确定用法用量，

以上重量配比的比例是经过科学筛选得到的，对于特殊病人，可以相应调整组成的量的配比，增加或减少不超过 100%，药效不变。

本发明制成制成口服液体制剂的工艺为：丹参 1000g、盐酸川芎嗪 500g、蔗糖 600g，取丹参用水煎煮三次，第一次加入 12000ml 水煎煮 3 小时，第二次加入 8000ml 水煎煮 2 小时，第三次加入 6000ml 水煎煮 1 小时，滤取煎液，合

并，减压浓缩，得提取物，将蔗糖溶于煮沸的热水中，投入上述提取物和盐酸川芎嗪，过滤，灌装，即得口服液体制剂。

本发明制成制成颗粒剂的工艺为：丹参 10g、盐酸川芎嗪 0.1g、蔗糖 10g，取丹参，用水煎煮法提取，加入乙醇使含醇量为 75%，冷藏过夜，回收乙醇并浓缩成浸膏，即得丹参浸膏。另取蔗糖粉碎成 100 目的细粉。取丹参浸膏、盐酸川芎嗪与蔗糖粉混合均匀并制粒，即得颗粒剂。

本发明还提供了参芎注射剂的质量控制方法：

性状：本品为浅黄色至黄色或棕色澄明液体。

鉴别：取本品，滴加三氯化铁试液，应显污绿色。

检查：PH 值应为 2~7。

热原 取本品，依照中国药典二部附录热原检查法检查，剂量按家兔体重每 1kg 注射 0.1~35ml，应符合规定。

其它 应符合中国药典注射剂项下有关的各项规定

含量测定：本发明选取丹参素、盐酸川芎嗪作为测定的指标：

丹参素 照高效液相色谱法测定

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基合硅胶为填充剂；甲醇-冰乙酸（5-55：95-45）为流动相，流速为 0.5-3.0ml/min，检测波长为 100-500nm，理论板数按丹参素峰计算应不低于 1000-10000。

对照品溶液的制备 取丹参素钠对照品适量，精密称定，加甲醇溶解制成每 1ml 含 40-200 μ g 的溶液，即得。1mg 丹参素钠相当于 0.875mg 丹参素。

供试品溶液的制备 精密吸取本品 2-25ml 置 10-50ml 容量瓶中用甲醇定容至刻度，振摇，用 0.1-0.8 μ m 微孔滤膜滤过，取滤液，即得供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 1-25 μ l，注入色谱仪，

记录色谱图，以外标法计算，本品每 ml 含丹参以丹参素计应不低于 0.02mg。

盐酸川芎嗪 照高效液相色谱法测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷键合硅胶为填充剂；甲醇-磷酸（5-55：45-95）为流动相，流速为 0.5-3.0ml/min，检测波长 100-500nm，理论板数按盐酸川芎嗪峰计算应不低于 1000-10000。

对照品溶液的制备 取盐酸川芎嗪标准品适量，精密称定，用甲醇溶解制成每 1ml 含 10-100 μ g 的溶液，即得。

供试品溶液的制备 精密量取注射液 0.5-5ml 置 5-500ml 的量瓶中，加甲醇稀释至刻度，振摇，用 0.1-0.8 μ m 微孔滤膜滤过，取滤液，即得供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 1-25 μ l、注入色谱仪，记录色谱图，以外标法计算，每 ml 含盐酸川芎嗪应不低于 0.1mg。

类别：抗血小板聚集，冠状动脉扩张药。

用法用量：静脉滴注，每次 1 瓶或 1 支。

规格：5-500ml。

本发明的药理药效：

以下通过药效实验说明本发明注射制剂的有益效果。

一、对结扎大鼠冠状动脉所致心肌缺血的影响：

大鼠50只，体重：197.9 \pm 5.3 g, 雌雄兼用，随机分为5组：对照组：等容量5%葡萄糖溶液，心脑宁组：药物按照中国专利03141365.X的方法制备，本发明参芎注射液高剂量组1.2ml/kg，本发明参芎注射液中剂量组0.6ml/kg，本发明参芎注射液低剂量组0.3ml/kg。动物以乌拉坦1g/kg ip麻醉，背位固定，记录心电，接人工呼吸机进行人工呼吸，打开胸腔，剪开心包，各组动物按各自药物和剂量iv，3min后结扎左冠状动脉前降支，全程记录心电30min，结扎后1h取

血,以ABBOTT-AEROSET 2000全自动大型生化分析仪(美国)检测磷酸肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH),经主动脉根部注入0.5%伊文斯蓝,将心脏冰冻30~40min并切成等厚度的5片,用扭力天平分别称取心脏染色区(非缺血区)和未染色区(缺血区)之重量,计算心肌缺血区的百分比。结果表明:结扎后对照组大鼠心电的QRS波均突然异常增高、加宽,心肌大范围缺血,生化检测表现为CK和LDH均异常增高,各给药组均能减少因结扎冠脉所致的心电和生化指标的异常改变,减小心肌缺血范围($P < 0.01$,表1,图1—图6)。

表1 对结扎大鼠冠状动脉所致心肌缺血的影响

组别	N	心肌缺血区 百分比 (%)	CK (u/L)	LDH (u/L)
对照组	10	41.27±2.41	41848.3±11757.7	21591.8±4887.7
心脑宁组	10	26.73±4.07	3031.80±1045.02	1814.00±588.85
参芎注射液	10	24.94±4.18	2996.90±787.84	1653.90±523.35
	10	25.27±4.09	3195.00±808.37	1804.80±480.93
	10	26.97±3.60	3254.10±950.92	1944.70±785.98

二、对大鼠垂体后叶素所致心肌缺血的影响

大鼠50只,体重:198.2±2.5g,雌雄兼用,随机分为如前5组,以乌拉坦1g/kg ip麻醉,背位固定,作胸前导联,记录正常心电,各组动物按各自药物和剂量iv,药后3min自舌下静脉快速注射垂体后叶素0.5u/kg(1ml/kg),全程记录注射垂体后叶素后10min的心电图,观察心率、S-T段、T波的变化。以注射垂体后叶素后30S出现S-T段升高和2min后T波低平为心肌缺血的指标,结果:对照组动物iv垂体后叶素后30S出现S-T段升高和2min后T波低平,表现为典型的心肌缺血特征,而各给药组心电图则无明显变化,结果显示本发明参芎注射

液具有明显的抗心肌缺血作用（图7—图13）。

三、小鼠耐缺氧试验

小鼠50只，体重：20.1±1.4g，雌雄各半，随机分为5组：参芎注射液高剂量组16ml/kg、参芎注射液中剂量组8ml/kg、参芎注射液低剂量组4ml/kg、心脑宁组：药物按照中国专利03141365.X的方法制备、对照组：等容量生理盐水。所有动物均灌胃给药，每日1次，连续5天。末次给药后1小时，各组动物均ip 硫酸异丙肾上腺素 20mg/kg, 15min后将动物放入200ml容量的广口瓶中，每瓶1只，加盖密闭后观察小鼠存活时间。

结果：本发明参芎注射液可明显提高小鼠常压耐缺氧的能力，与对照组比较， $P<0.01$ ， $P<0.05$ （表4）。

表4 本发明参芎注射液对小鼠耐缺氧能力的影响($X\pm S$)

组别	N	存活时间(min)	P值
对照组	10	6.23±1.95	
心脑宁组	10	9.00±2.01	<0.01
参芎注射液高剂量	10	11.52±2.32	<0.01
参芎注射液中剂量	10	11.45±1.62	<0.05
参芎注射液低剂量	10	10.27±1.95	<0.05

四、结论：与现有技术相比，本发明参芎注射液能减少因结扎冠脉所致的心电和生化指标的异常改变，减小心肌缺血范围，具有明显的抗心肌缺血缺氧的作用。且其减小心肌缺血范围和抗心肌缺血缺氧的作用较心脑宁佳。

附图说明：附图1是正常心电图，附图2是对照组结扎后心电图，附图3是心脑宁组结扎后心电图，附图4是本发明参芎注射液高剂量组结扎后心电图，附图5是本发明参芎注射液中剂量组结扎后心电图，附图6是本发明参芎注射液低剂量组结扎后心电图，附图7是正常的心电图，附图8是注射垂体2min后T波低平的图形，附图9是心脑宁组注射垂体2min后心电无明显变化的图形，附图10是证明

本发明参芎注射液高剂量组注射垂体2min后心电图无明显变化的图形，附图11是证明本发明参芎注射液中剂量组注射垂体2min后心电图无明显变化的图形，附图12是证明本发明参芎注射液低剂量组注射垂体2min后心电图无明显变化的图形。

具体实施方式：

本发明实施例 1：

丹参 200g 盐酸川芎嗪 20g 甘油 200ml

取丹参药材粉碎成粗粉，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉二次，第一次含醇量为 65%，第二次含醇量为 80%。回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物。取丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，加注射用水至 1000ml，调节药液 PH 值为 3.0-3.5，过滤，灌封、灭菌，即得参芎注射剂。

本发明实施例 2：

丹参 100g 盐酸川芎嗪 1g 甘油 10ml 葡萄糖 50g

取丹参药材粉碎，用水煎煮法提取，经石硫法处理后用乙醇醇沉三次，第一次含醇量为 60%，二、三次的含醇量均为 75%。回收乙醇，药液超滤后即得丹参提取物。取葡萄糖用注射用水加热溶解，过滤。滤液与丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，加注射用水至 1000ml，调节药液 PH 值为 4，过滤，灌封、灭菌，即得参芎注射剂。

本发明实施例 3：

丹参 300g 盐酸川芎嗪 50g 甘油 250ml 乳糖 125g 甘露醇 165g

取丹参药材粉碎成粗粉，用 50-85%的乙醇提取，回收乙醇即得丹参提取物。取丹参提取物、盐酸川芎嗪、甘油混合均匀，加注射用水至 1000ml，调节药液 PH 值为 7，过滤，灌装，冷冻干燥，即得参芎注射用冻干粉针。

本发明实施例 4：

丹参 300g 盐酸川芎嗪 100g 聚乙二醇 400 400g

取丹参药材粉碎成粗粉，置超临界 CO₂ 萃取装置中，加 200ml 乙醇作夹带剂。萃取压力为 20MPa，温度为 45℃，得提取物，将提取物减压回收乙醇并浓缩成浸膏，真空干燥，粉碎成 100 目的细粉，即得丹参提取物，所得提取物与盐酸川芎嗪混合均匀。将聚乙二醇 400 熔融后加入以上药物粉末中混合均匀，滴入甲基硅油中冷却，即得参芎滴丸。

本发明实施例 5:

丹参 300g 盐酸川芎嗪 35g 碳酸钙 50g

取丹参药材粉碎成 80 目以上的细粉，与盐酸川芎嗪、碳酸钙混合均匀后，用乙醇制粒，充填，即得参芎胶囊。

本发明实施例 6:

丹参 350g 盐酸川芎嗪 100g 淀粉 50-400 份

取丹参 200g 粉碎成 100 目的细粉，剩下的丹参粉碎成粗粉后用水煎煮法提取，滤取煎液并浓缩成浸膏，喷雾干燥，粉碎成 80 目的细粉，即得丹参提取物。取丹参粉、丹参提取物、盐酸川芎嗪与淀粉混合均匀，用水制粒，压片，再用 4% 薄膜包衣剂对素片进行包衣，即得片剂。

本发明实施例 7:

丹参 200g 盐酸川芎嗪 50g 甘油 120ml

取丹参药材粉碎成粗粉，加入 65% 的乙醇，用微波法进行提取。设定微波功率为 500W，压力为 0.2MPa，提取时间为 45min。滤取提取液，减压回收乙醇并浓缩成浸膏，真空干燥，粉碎成 120 目的细粉，即得丹参提取物。所得提取物与盐酸川芎嗪、甘油混匀，制丸，即得软胶囊剂。

本发明实施例 8:

丹参 1000g 盐酸川芎嗪 500g 蔗糖 600g

取丹参用水煎煮三次，第一次加入 12000ml 水煎煮 3 小时，第二次加入 8000ml 水煎煮 2 小时，第三次加入 6000ml 水煎煮 1 小时，滤取煎液，合并，减压浓缩，得提取物，将蔗糖溶于煮沸的热水中，投入上述提取物和盐酸川芎嗪，过滤，灌装，即得口服液体制剂。

本发明实施例 9:

丹参 10g 磷酸川芎嗪 0.1g 蔗糖 10g

取丹参，用水煎煮法提取，加入乙醇使含醇量为 75%，冷藏过夜，回收乙醇并浓缩成浸膏，即得丹参浸膏。另取蔗糖粉碎成 100 目的细粉。取丹参浸膏、磷酸川芎嗪与蔗糖粉混合均匀并制粒，即得颗粒剂。

本发明实施例 10:

参芎注射剂的质量控制方法:

性状: 本品为浅棕红色澄明液体。

鉴别: 取本品 1ml, 滴加三氯化铁试液 2-3 滴, 显污绿色。

检查: PH 值应为 3.0~3.5。

热原 取本品, 依照中国药典二部附录热原检查法检查, 剂量按家兔体重每 1kg 注射 0.3ml, 应符合规定。

其它 应符合中国药典注射剂项下有关的各项规定

含量测定: 丹参素 照高效液相色谱法测定

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷键合硅胶为填充剂; 甲醇-0.2%冰乙酸 (15: 85) 为流动相, 流速为 1.0ml/min, 检测波长为 280nm, 理论板数按丹参素峰计算应不低于 1500。

对照品溶液的制备 取丹参素钠对照品适量, 精密称定, 加甲醇溶解制成每

1ml 含 90 μ g 的溶液，即得。1mg 丹参素钠相当于 0.875mg 丹参素。

供试品溶液的制备 精密吸取本品 5ml 置 25ml 容量瓶中加甲醇定容至刻度，振摇，用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过，取滤液，即得供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入色谱仪，记录色谱图，以外标法计算，本品每 ml 含丹参以丹参素计应不低于 0.3mg。

盐酸川芎嗪 照高效液相色谱法测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷键合硅胶为填充剂；甲醇-0.4%磷酸（10：90）为流动相，流速为 1.0ml/min，检测波长 292nm，理论板数按盐酸川芎嗪峰计算应不低于 2000。

对照品溶液的制备 取盐酸川芎嗪标准品适量，精密称定，用甲醇溶解制成每 1ml 含 40 μ g 的溶液，即得。

供试品溶液的制备 精密量取注射液 1ml 置 50ml 的容量瓶中，加甲醇稀释至刻度，振摇，取稀释后的溶液 1ml 置 10ml 的容量瓶中加甲醇稀释至刻度，振摇，用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过，取滤液，即得供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 5 μ l，注入色谱仪，记录色谱图，以外标法计算，每 ml 含盐酸川芎嗪应不低于 15mg。

类别：抗血小板聚集，冠状动脉扩张药。

用法用量：静脉滴注，每次 1 支，用葡萄糖注射液或氯化钠注射液 250-500ml 稀释。

规格：5ml。

本发明实施例 11：

参芎注射剂的质量控制方法：

性状：本品为浅黄色至黄色澄明液体。

鉴别：取本品 2ml，滴加三氯化铁试液 2-3 滴，显污绿色。

检查：PH 值应为 3.5~5.5。

热原 取本品，依照中国药典二部附录热原检查法检查，剂量按家兔体重每1kg注射6ml，应符合规定。

其它应符合中国药典注射剂项下有关的各项规定

含量测定：丹参素 照高效液相色谱法测定

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷键合硅胶为填充剂；甲醇 0.2%-冰乙酸（15：85）为流动相，流速为 1.0ml/min，检测波长为 280nm，理论板数按丹参素峰计算应不低于 1500。

对照品溶液的制备 取丹参素钠对照品适量，精密称定，加甲醇溶解制成每 1ml 含 90 μ g 的溶液，即得。1mg 丹参素钠相当于 0.875mg 丹参素。

供试品溶液的制备 精密吸取本品 10ml 置 25ml 容量瓶中用甲醇定容至刻度，振摇，用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过，取滤液，即得供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入色谱仪，记录色谱图，以外标法计算，本品每 ml 含丹参以丹参素计应不低于 0.15mg。

盐酸川芎嗪 照高效液相色谱法测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷键合硅胶为填充剂；甲醇-0.4%磷酸（10：90）为流动相，流速为 1.0ml/min，检测波长 292nm，理论板数按盐酸川芎嗪峰计算应不低于 2000。

对照品溶液的制备 取盐酸川芎嗪标准品适量，精密称定，用甲醇溶解制成每 1ml 含 40 μ g 的溶液，即得。

供试品溶液的制备 精密量取注射液 1ml 置 25ml 的量瓶中，加甲醇稀释至刻度，振摇，用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过，取滤液，即得供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 $5\mu\text{l}$ 、注入色谱仪，记录色谱图，以外标法计算，每 ml 含盐酸川芎嗪应不低于 0.8mg 。

类别：抗血小板聚集，冠状动脉扩张药。

用法用量：静脉滴注，每次 1 瓶。

规格：100ml。

本发明实施例 12：

参芎注射剂的质量控制方法：

性状：本品为浅黄色至黄色澄明液体。

鉴别：取本品 4ml，滴加三氯化铁试液 2-3 滴，应显污绿色。

检查：PH 值应为 5.5~6.5。

热原 取本品，依照中国药典二部附录热原检查法检查，剂量按家兔体重每 1kg 注射 15ml，应符合规定。

其它 应符合中国药典注射剂项下有关的各项规定

含量测定：丹参素 照高效液相色谱法测定

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基合硅胶为填充剂；甲醇-0.4%冰乙酸（15：85）为流动相，流速为 $1.0\text{ml}/\text{min}$ ，检测波长为 280nm ，理论板数按丹参素峰计算应不低于 1500。

对照品溶液的制备 取丹参素钠对照品适量，精密称定，加甲醇溶解制成每 1ml 含 $90\mu\text{g}$ 的溶液，即得。1mg 丹参素钠相当于 0.875mg 丹参素。

供试品溶液的制备 取本品用 $0.45\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过，即得供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 $10\mu\text{l}$ ，注入色谱仪，记录色谱图，以外标法计算，本品每 ml 含丹参以丹参素计应不低于 0.03mg 。

盐酸川芎嗪 照高效液相色谱法测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷键合硅胶为填充剂；甲醇-0.4%磷酸（10：90）为流动相，流速为 1.0ml/min，检测波长 292nm，理论板数按盐酸川芎嗪峰计算应不低于 2000。

对照品溶液的制备 取盐酸川芎嗪标准品适量，精密称定，用甲醇溶解制成每 1ml 含 40 μg 的溶液，即得。

供试品溶液的制备 精密量取注射液 1ml 置 10ml 的量瓶中，加甲醇稀释至刻度，振摇，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，取滤液，即得供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 5 μl、注入色谱仪，记录色谱图，以外标法计算，每 ml 含盐酸川芎嗪应不低于 0.15mg。

类别：抗血小板聚集，冠状动脉扩张药。

用法用量：静脉滴注，每次 1 瓶。

规格：250ml。

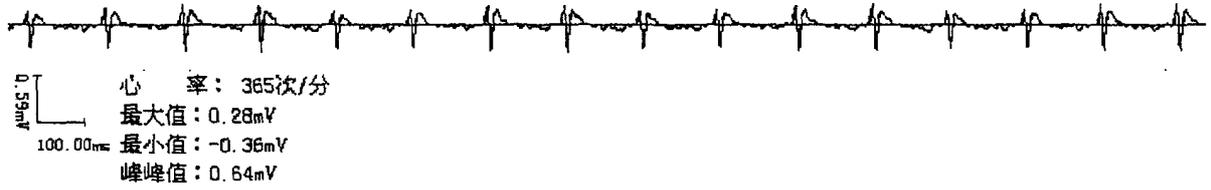


图1



图2

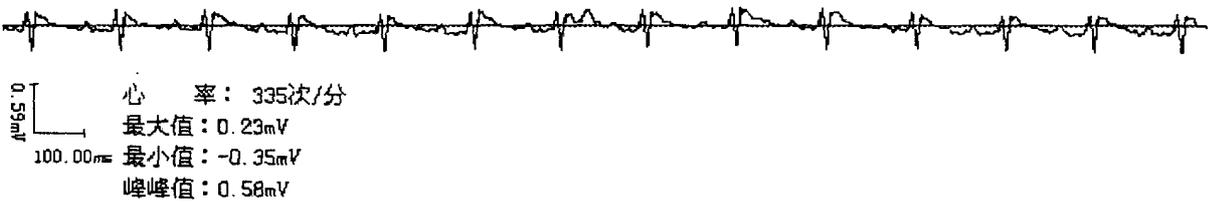


图3

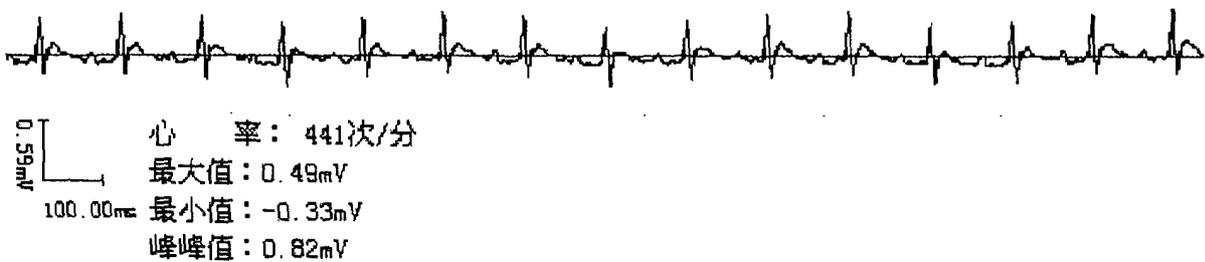


图4

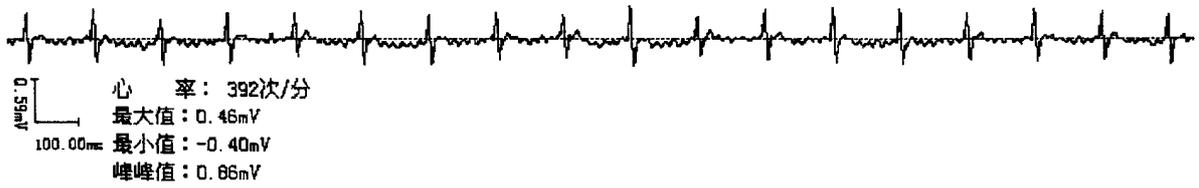


图5

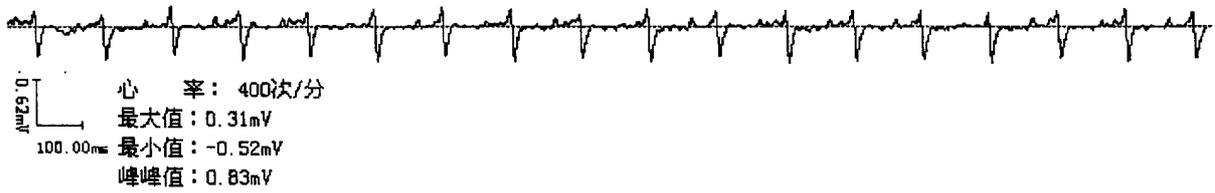


图6



图7

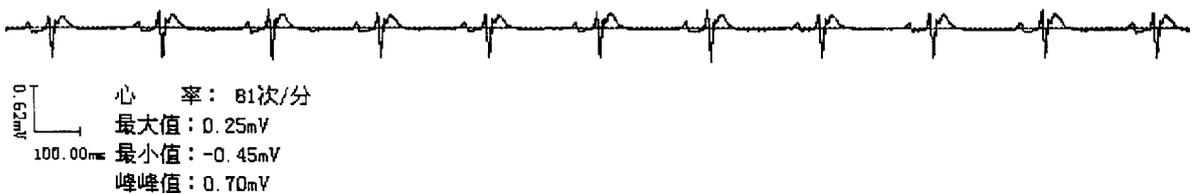


图8

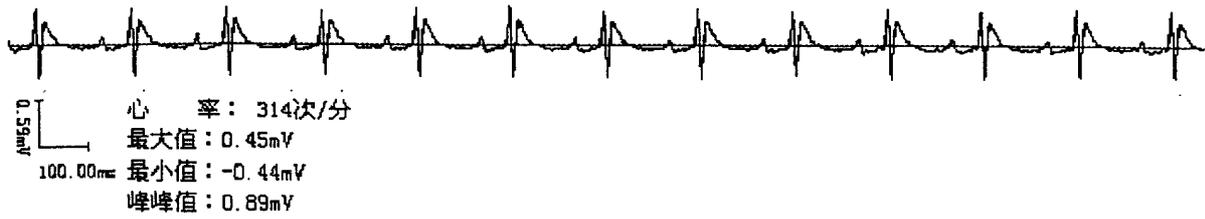


图9

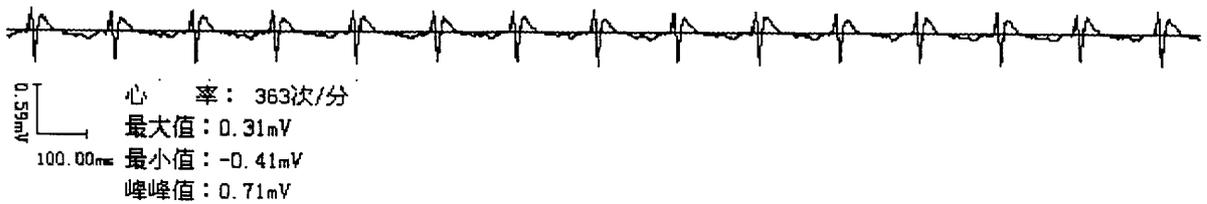


图10

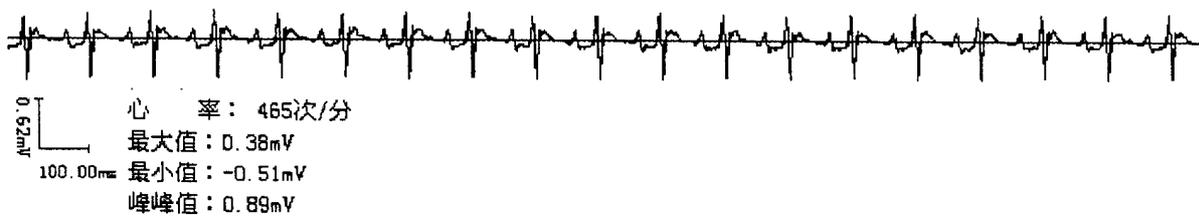


图11

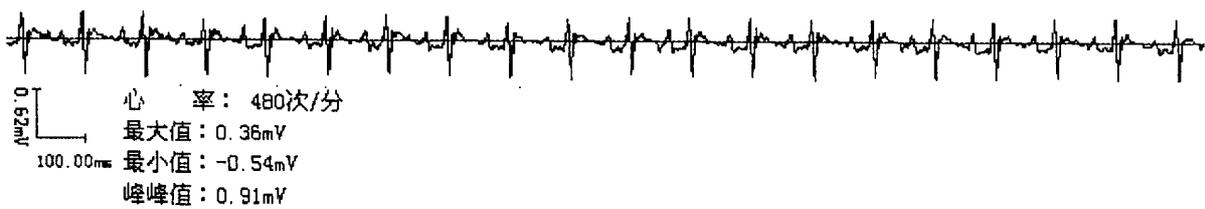


图12