



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103610795 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 06

(21) 申请号 201310657766. 2

(22) 申请日 2013. 12. 09

(73) 专利权人 百花医药集团股份有限公司

地址 563000 贵州省遵义市高新技术产业园

(72) 发明人 黄文荣 马静 周菲娅

(74) 专利代理机构 北京联创佳为专利事务所

(普通合伙) 11362

代理人 张梅

(51) Int. Cl.

A61K 36/74(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 9/48(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

A61K 36/46(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1593520 A, 2005. 03. 16, 说明书第 2 页第 8-20 行.

JP 特开 2002-255844 A, 2002. 09. 11, 全文.

CN 1593520 A, 2005. 03. 16, 说明书第 2 页第 8-20 行.

CN 101946849 A, 2011. 01. 19,

CN 1733116 A, 2006. 02. 15,

CN 1833686 A, 2006. 09. 20, 全文.

CN 101612188 A, 2009. 12. 30,

JP 特开 2010-248212 A, 2010. 11. 04,

孙世林. 复方杜仲颗粒制备工艺与质量标准研究. 《中国优秀博硕士学位论文全文数据库(硕士)工程科技 I 辑》. 2004, (第 03 期), 第 13-14、32 页, 尤其第 13-14 页第 3. 2. 1-3. 2. 2 节, 第 32 页第 2. 1 节.

阳元娥等. 夏枯草总黄酮超声提取工艺. 《食品研究与开发》. 2011, 第 32 卷(第 4 期), 第 31-34 页, 尤其摘要, 第 32 页第 2. 3 节.

审查员 刘明

(54) 发明名称

一种杜仲降压口服制剂的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了杜仲降压口服制剂的制备方法, 它由复方杜仲流浸膏、钩藤及辅料制备而成; 本发明根据杜仲降压口服制剂中各药物的性质, 及该药物在方中所起的作用, 对制剂的工艺进行了优化, 与现有技术相比, 本发明所述工艺制备的产品有效成分含量高, 临床疗效好。

权利要求书1页 说明书5页

1. 一种杜仲降压口服制剂的制备方法,其特征在于:按照重量组份计算,所述杜仲降压口服制剂由复方杜仲流浸膏按干膏计 150 份、钩藤 150 份制备而成;所述杜仲降压口服制剂这样制备:将钩藤粉碎成细粉,与复方杜仲流浸膏混合均匀,再加入常规辅料按照常规方法制成不同的口服制剂,即得;所述复方杜仲流浸膏按照重量组份计算,由炒杜仲 469 份、益母草 469 份、夏枯草 281 份、黄芩 281 份、钩藤 131 份制备而成;所述复方杜仲流浸膏这样制备:炒杜仲、夏枯草、钩藤粉碎,用 60%-80% 的乙醇超声提取 1-3 次,滤过,滤渣备用;滤液静置 12-48 小时,取上清液回收乙醇,浓缩成流浸膏;滤渣再用 5-8 倍量水煎煮 1-3 次,每次 0.5-2 小时,过滤,合并提取液,浓缩成流浸膏;另取益母草、黄芩用水煎煮提取 1-3 次,每次加入 6-8 倍量水煎煮 0.5-2 小时,提取液静置 12-48 小时,取上清液浓缩成流浸膏;上述流浸膏混合,即得。

2. 如权利要求 1 所述杜仲降压口服制剂的制备方法,其特征在于:所述复方杜仲流浸膏这样制备:炒杜仲、夏枯草、钩藤粉碎成 60 目的细粉,用 70% 的乙醇超声提取 2 次,第一次加入 8 倍量 70% 乙醇,第二次加入 6 倍量 70% 乙醇,每次 40 分钟,滤过,滤渣备用;滤液静置 24 小时,取上清液回收乙醇,浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;滤渣再用 6 倍量水煎煮两次,每次 1 小时,过滤,合并提取液,浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;另取益母草、黄芩用水煎煮提取 2 次,第一次加入 8 倍量水,第二次加入 6 倍量水,每次 1 小时,提取液静置 24 小时,取上清液浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;上述流浸膏混合,即得。

3. 根据权利要求 1 所述杜仲降压口服制剂的制备方法,其特征在于:所述口服制剂是指片剂或胶囊剂。

4. 根据权利要求 3 所述杜仲降压口服制剂的制备方法,其特征在于:所述片剂这样制备:取钩藤粉碎成细粉,与复方杜仲流浸膏混合均匀,60℃ 干燥,粉碎,用 60% 乙醇制粒,再加入干颗粒量 1% 的硬脂酸镁混匀,压片,包糖衣,即得片剂。

5. 根据权利要求 3 所述杜仲降压口服制剂的制备方法,其特征在于:所述胶囊剂这样制备:取钩藤粉碎成细粉,与复方杜仲流浸膏混合均匀,60℃ 干燥,粉碎,用 60% 乙醇制粒,再加入制成量 0.5% 的硬脂酸镁,混匀,装入胶囊,即得胶囊剂。

一种杜仲降压口服制剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种杜仲降压口服制剂的制备方法,属于药品技术的领域。

技术背景

[0002] 高血压是世界最常见的心血管疾病,也是最大的流行病之一。常引起脑、心、肾的损害,它是导致人类死亡主要疾病如冠心病、脑血管疾病的最重要危险因素。据统计,全球有 10 亿高血压患者,中国 1.3 亿(占 11.36%),每年新发患者 300~400 万例,美国 5000 万患者(占大于 20%)。因此,世界各国均高度重视对高血压病的防治和研究。

[0003] 现代医学认为高血压的治疗不仅是降低血压,更重要的是保护靶器官,降低心血管病的发生率、病死率和致残率。目前抗高血压药物可分为利尿药、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂(CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)和直接扩张血管的药物(主要是 α_1 受体阻滞剂)六类。但常用的降压药有副作用和严重的耐药性,甚至有些药物长期使用会有肾毒性。

[0004] 中医把高血压分为肝火亢盛型、阴虚阳亢型、阴阳两虚型、气虚痰浊型 4 个证型。主要治疗方法有疏风祛邪法,滋补肝肾平肝息风法,散寒解痉法,温阳祛寒息风解痉法,益气温阳利湿法,息风化痰法,清热凉肝息风法及调理阴阳法等方法来治疗。杜仲降压片又叫复方杜仲片,由复方杜仲流浸膏、钩藤制备而成,其中复方杜仲流浸膏又由杜仲(炒)、益母草、夏枯草、黄芩和钩藤制备而成。方中杜仲味甘,性温,归肝、肾经,具有补肝肾,强筋骨,安胎的功效;用于肝肾不足,腰膝酸痛,筋骨无力,头晕目眩,妊娠漏血,胎动不安。益母草味苦、辛,微寒,归肝、心包、膀胱经,具有活血调经,利尿消肿,清热解毒的功效;用于月经不调,痛经经闭,恶露不尽,水肿尿少,疮疡肿毒。夏枯草味辛、苦,性寒,归肝、胆经,具有清肝泻火,明目,散结消肿的功效;用于目赤肿痛,目珠夜痛,头痛眩晕,瘰癧,癭瘤,乳痛,乳癖,乳房胀痛。黄芩味苦,性寒,归肺、胆、脾、大肠、小肠经,具有清热燥湿,泻火解毒,止血,安胎的功效;用于湿温、暑湿,胸闷呕恶,湿热痞满,泻痢,黄疸,肺热咳嗽,高热烦渴,血热吐衄,痈肿疮毒,胎动不安。钩藤味甘,性凉,归肝、心包经,具有息风定惊,清热平肝的功效;用于肝风内动,惊痫抽搐,高热惊厥,感冒夹惊,小儿惊啼,妊娠子痫,头痛眩晕。现代药理研究证明,杜仲降压片具有补肾,平肝,清热等作用。对于治疗高血压疾病有确切的疗效。现有生产杜仲降压片的方法一般是采用(WS3-B-1185-92)上记载的方法,上述标准记载的提取方法为水煎煮法,比较简单,导致产品中含有大量的无效成分和杂质,使得杜仲降压片的临床疗效不够理想。

[0005] 发明内容:

[0006] 本发明所要解决的技术问题在于提供杜仲降压口服制剂的制备方法。

[0007] 为解决上述技术问题,本发明采用以下技术方案实现:

[0008] 一种杜仲降压口服制剂的制备方法,按照重量组份计算,由复方杜仲流浸膏按干膏计 150 份、钩藤 150 份制备而成;所述杜仲降压口服制剂这样制备:将钩藤粉碎成细粉,与复方杜仲流浸膏混合均匀,再加入常规辅料按照常规方法可以制成不同的口服制剂,即

得。

[0009] 前述杜仲降压口服制剂的制备方法中,所述复方杜仲流浸膏按照重量组份计算,由炒杜仲 469 份、益母草 469 份、夏枯草 281 份、黄芩 281 份、钩藤 131 份制备而成;

[0010] 所述复方杜仲流浸膏这样制备:炒杜仲、夏枯草、钩藤粉碎,用 60%–80% 的乙醇超声提取 1–3 次,滤过,滤渣备用;滤液静置 12–48 小时,取上清液回收乙醇,浓缩成流浸膏;滤渣再用 5–8 倍量水煎煮 1–3 次,每次 0.5–2 小时,过滤,合并提取液,浓缩成流浸膏;另取益母草、黄芩用水煎煮提取 1–3 次,每次加入 6–8 倍量水煎煮 0.5–2 小时,提取液静置 12–48 小时,取上清液浓缩成流浸膏;上述流浸膏混合,即得。

[0011] 具体地说,所述复方杜仲流浸膏这样制备:炒杜仲、夏枯草、钩藤粉碎成 60 目的细粉,用 70% 的乙醇超声提取 2 次,第一次加入 8 倍量 70% 乙醇,第二次加入 6 倍量 70% 乙醇,每次 40 分钟,滤过,滤渣备用;滤液静置 24 小时,取上清液回收乙醇,浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;滤渣再用 6 倍量水煎煮两次,每次 1 小时,过滤,合并提取液,浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;另取益母草、黄芩用水煎煮提取 2 次,第一次加入 8 倍量水,第二次加入 6 倍量水,每次 1 小时,提取液静置 24 小时,取上清液浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;上述流浸膏混合,即得。

[0012] 前述杜仲降压口服制剂的制备方法中,所述口服制剂是指片剂或胶囊剂。

[0013] 所述片剂这样制备:取钩藤粉碎成细粉,与复方杜仲流浸膏混合均匀,60℃ 干燥,粉碎,用 60% 乙醇制粒,再加入干颗粒量 1% 的硬脂酸镁混匀,压片,包糖衣,即得片剂。

[0014] 所述胶囊剂这样制备:取钩藤粉碎成细粉,与复方杜仲流浸膏混合均匀,60℃ 干燥,粉碎,用 60% 乙醇制粒,再加入制成量 0.5% 的硬脂酸镁,混匀,装入胶囊,即得胶囊剂。

[0015] 本发明所述药物处方中,杜仲具有补肝肾,强筋骨,安胎的功效,用于肝肾不足,腰膝酸痛,筋骨无力,头晕目眩,妊娠漏血,胎动不安,其主要有效成分为松脂醇二葡萄糖苷,具有降压及调节血脂的作用,还有抗肿瘤、补肾、增强机体免疫,抗氧化、抗衰老、抗肌肉骨骼老化、保胎等药理作用;益母草具有活血调经,利尿消肿,清热解毒的功效,主要成分为生物碱类、挥发油类,具有调经止血、保护心肌缺血再灌注损伤、抗血小板聚集、降低血液黏度等药理作用;钩藤具有息风定惊,清热平肝的功效。其主要有效成分钩藤碱和异钩藤碱,具有降压、镇痛、抗炎、抗肿瘤、镇静、抗氧化等多种作用功效;夏枯草具有清肝泻火,明目,散结消肿的功效,其主要有效成分有机酸类,具有降压、抗菌、抗病毒及抗炎和抗肿瘤等药理作用;黄芩具有清热燥湿,泻火解毒,止血,安胎的功效,主要成分为黄芩苷,主要具有清热燥湿,泻火解毒,止血安胎等药理作用。现有技术中,复方杜仲流浸膏一般是直接用水煎煮,但发明人经实验研究发现,钩藤、杜仲和夏枯草醇提有效成分提出率高于水提,水提其脂溶性有效成分不能被有效提取出来,本发明的提取方法使其药物的有效成分更好提取出来。

[0016] 申请人进行了下列实验,可证明本发明具有有效的效果;

[0017] 实验例 1:复方杜仲流浸膏制备工艺研究

[0018] 本发明制剂工艺:炒杜仲、夏枯草、钩藤粉碎成 60 目的细粉,用 70% 的乙醇超声提取 2 次,第一次加入 8 倍量 70% 乙醇,第二次加入 6 倍量 70% 乙醇,每次 40 分钟,滤过,滤渣备用;滤液静置 24 小时,取上清液回收乙醇,浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;滤渣再用 6 倍量水煎煮两次,每次 1 小时,过滤,合并提取液,浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;另取益母草、黄芩用水煎煮提取 2 次,第一次加入 8 倍量水,第

二次加入 6 倍量水,每次 1 小时,提取液静置 24 小时,取上清液浓缩成相对密度为 80℃时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;上述流浸膏混合,即得。

[0019] 原制剂工艺:取炒杜仲、益母草、夏枯草、黄芩、钩藤加水煎煮三次,每次 1 小时,合并煎液,滤过,静置 24 小时,吸取上清液,浓缩至相对密度为 1.35 ~ 1.38 (80℃) 的流浸膏,即得。

[0020] 分别检测其中松脂醇二葡萄糖苷、钩藤碱、异钩藤碱、异迷迭香酸苷的含量,结果见表 1:

[0021] 表 1

[0022]

项 目	原工艺制剂	本发明制剂
松脂醇二葡萄糖苷	0.31%	0.38%
钩藤碱	0.0035%	0.004%
异钩藤碱	0.0021%	0.0026
异迷迭香酸苷	0.085%	0.11%

[0023] 以上实验结果表明,本发明制剂工艺提取物中松脂醇二葡萄糖苷、钩藤碱、异钩藤碱、异迷迭香酸苷的含量更高,优于原制剂工艺。

[0024] 实验例 2:药效学研究

[0025] 1 样品制备

[0026] 原工艺提取物:取炒杜仲 469g、益母草 469g、夏枯草 281g、黄芩 281g、钩藤 131g、加水煎煮三次,每次 1 小时,合并煎液,滤过,静置 24 小时,吸取上清液,浓缩至相对密度为 1.35 ~ 1.38 (80℃) 的流浸膏,即得复方杜仲流浸膏。取钩藤 150g 粉碎成细粉,与复方杜仲流浸膏(按干膏汁) 150g、混合均匀,用纯化水制成 10% 浓度(g/ml) 的药液;

[0027] 本发明提取物:取炒杜仲 469g、夏枯草 281g、钩藤 131g 粉碎成 60 目的细粉,用 70% 的乙醇超声提取 2 次,第一次加入 8 倍量 70% 乙醇,第二次加入 6 倍量 70% 乙醇,每次 40 分钟,滤过,滤渣备用;滤液静置 24 小时,取上清液回收乙醇,浓缩成相对密度为 80℃时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;滤渣再用 6 倍量水煎煮两次,每次 1 小时,过滤,合并提取液,浓缩成相对密度为 80℃时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;另取益母草 469g、黄芩 281g 用水煎煮提取 2 次,第一次加入 8 倍量水,第二次加入 6 倍量水,每次 1 小时,提取液静置 24 小时,取上清液浓缩成相对密度为 80℃时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏;上述流浸膏混合,即得复方杜仲流浸膏;另取钩藤 150g 粉碎成细粉,与上述方法制成的复方杜仲流浸膏按干膏计 150g 混合均匀,用纯化水制成 10% 浓度(g/ml) 的药液。

[0028] 2 实验动物

[0029] 自发性高血压大鼠(SHR),人工照明 12h/d,按性别分笼饲养,每笼 5 只,自由饮水,喂以 21% 高蛋白块料,每日添加块料 1 次,换新鲜自来水 2 次。按体重和血压随机分组,即 A 组,(空白对照组,给予生理盐水),B 组(原工艺制剂,用药量为 0.1g/kg)、C 组(本发明制剂,用药量为 0.1g/kg)。

[0030] 3 实验方法

[0031] 3.1 单次给药的降压实验:SHR 雌雄兼用,体重(220±20)g。测压前将大鼠放入(37±1)℃电热恒温箱内加温,10min 后用 CRB-0 型大鼠电脑血压心率仪间接测定大鼠尾动脉收缩压(SBP)。正式实验前每天测压训练一次,约 2 周,待大鼠适应环境、血压稳定

后,实验时取 A、B、C、D、E 5 组。测定给药前及给药后 2, 4, 12, 24 h 的 SBP。采用 t 检验, 比较动物自身给药前后 SBP 均数差异的显著性。

[0032] 3.2 多次给药的降压实验 取 A、B、C 3 组, 每日给药 1 次。连续给药 20d, 每日测定 SBP (方法同前)。采用两组间 t 检验进行统计学处理, 比较各给药组与对照组 SBP 均数差异的显著性。

[0033] 4 实验结果

[0034] 4.1 单次给药的降压效果观察

[0035] SHR 给予药物制剂后, 药物组在 2h 时均能达峰值, 分别下降 (3.21 ± 1.20) kPa 和 (4.03 ± 2.85) kPa, 12h 仍未恢复到给药前水平。

[0036] 4.2 多次给药的降压效果观察

[0037] 连续给予药物制剂后, 血压缓慢下降, 其中, 本发明制剂与原工艺制剂组比较有显著性差异, 详见表 2。

[0038] 表 2 各组 SHR 连续给药 20d 的降压效果比较 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

[0039]

组别	有效数 (只)	无效数 (只)	有效率 (%)	20dSHR 平均下降值 (kPa)
A	0	10	0	0.00 ± 0.80
B	6	4	60	2.24 ± 0.41
C	8	2	80*	$3.19 \pm 0.55^*$

[0040] 注: 与 B 组比较, * $P < 0.05$

[0041] 结果表明, 药物组均能降低自发性高血压大鼠收缩压, 本发明制剂比原制剂相比, 效果更好 ($P < 0.05$)。

[0042] 以上实验研究结果表明, 本发明制剂组与原工艺制剂组均能有降压的作用; 其中本发明制剂的降压效果优于原工艺制剂。

[0043] 与现有技术相比, 本发明根据杜仲降压片方中各药物的性质, 以及该药物在组方中所起的作用, 对杜仲降压口服制剂的工艺进行了优化, 使得本药物更加精炼, 药效更加显著, 对于治疗高血压疾病有更好的治疗作用。与现有制剂比较, 本发明制剂有效成分含量高, 统计分析显示, 本发明所述药物制剂的临床疗效更好, 达到了发明的目的。

[0044] 具体实施方式:

[0045] 实施例 1:

[0046] 所述片剂这样制备:

[0047] 取炒杜仲 469g、夏枯草 281g、钩藤 131g 粉碎成 60 目的细粉, 用 70% 的乙醇超声提取 2 次, 第一次加入 8 倍量 70% 乙醇, 第二次加入 6 倍量 70% 乙醇, 每次 40 分钟, 滤过, 滤渣备用; 滤液静置 24 小时, 取上清液回收乙醇, 浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏; 滤渣再用 6 倍量水煎煮两次, 每次 1 小时, 过滤, 合并提取液, 浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏; 另取益母草 469g、黄芩 281g 用水煎煮提取 2 次, 第一次加入 8 倍量水, 第二次加入 6 倍量水, 每次 1 小时, 提取液静置 24 小时, 取上清液浓缩成相对密度为 80℃ 时为 1.35 ~ 1.38 的流浸膏; 上述流浸膏混合, 即得复方杜仲流浸膏;

[0048] 另取钩藤 150g 粉碎成细粉, 与上述方法制成的复方杜仲流浸膏按干膏计 150g 混

合均匀,60℃干燥,粉碎,用 60% 乙醇制粒,再加入干颗粒量 1% 的硬脂酸镁混匀,压片,包糖衣,即得片剂。

[0049] 用法与用量:口服,一次 5 片,一日 3 次。

[0050] 实施例 2:

[0051] 所述胶囊剂这样制备:

[0052] 取炒杜仲 469g、夏枯草 281g、钩藤 131g 粉碎成 60 目的细粉,用 70% 的乙醇超声提取 2 次,第一次加入 8 倍量 70% 乙醇,第二次加入 6 倍量 70% 乙醇,每次 40 分钟,滤过,滤渣备用;滤液静置 24 小时,取上清液回收乙醇,浓缩成相对密度为 80℃时为 1.35~1.38 的流浸膏;滤渣再用 6 倍量水煎煮两次,每次 1 小时,过滤,合并提取液,浓缩成相对密度为 80℃时为 1.35~1.38 的流浸膏;另取益母草 469g、黄芩 281g 用水煎煮提取 2 次,第一次加入 8 倍量水,第二次加入 6 倍量水,每次 1 小时,提取液静置 24 小时,取上清液浓缩成相对密度为 80℃时为 1.35~1.38 的流浸膏;上述流浸膏混合,即得复方杜仲流浸膏;

[0053] 另取钩藤 150g 粉碎成细粉,与上述方法制成的复方杜仲流浸膏按干膏计 150g 混合均匀,60℃干燥,粉碎,用 60% 乙醇制粒,再加入制成量 0.5% 的硬脂酸镁,混匀,装入胶囊,即得胶囊剂。

[0054] 用法与用量:口服,一次 5 粒,一日 3 次。