



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102688184 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 16

(21) 申请号 201210151403. 7

(22) 申请日 2012. 05. 15

(73) 专利权人 清华大学

地址 100084 北京市海淀区 100084-82 信箱

(72) 发明人 韩慧婉 季梁 李衍达 丁明玉

(74) 专利代理机构 北京众合诚成知识产权代理
有限公司 11246

代理人 陈波

(51) Int. Cl.

A61K 31/7034(2006. 01)

A61K 9/08(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

A61K 31/365(2006. 01)

A61K 31/137(2006. 01)

审查员 孔越

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

改善大鼠血液流变障碍用的含有麻黄碱注射液的制备方法

(57) 摘要

改善大鼠血液流变障碍用的含有麻黄碱注射液的制备方法,属于改善生物血液障碍药物制备领域,其特征在于,在有效成分中由纯度至少为98%的瑟丹酸内酯、由纯度至少为98%的瑟丹酸内酯、纯度至少为98%的天麻素、纯度至少为98%的麻黄碱,在体积百分比为5%的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯水溶液中共同按比例搅拌而成,瑟丹酸内酯、天麻素和麻黄碱的组合物在5%的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯水溶液中的浓度为5mg/ml。相对于临床相应常用药尼莫酮而言,在血液粘度,红细胞最大变形指数,红细胞最大聚集指数和血小板聚集率上均有明显改善。

1. 改善大鼠血液流变障碍的含有麻黄碱注射液的制备方法,其特征在于,

称取纯度至少为 98% 的瑟丹酸内酯 0.16g、纯度至少为 98% 的天麻素 0.024g、纯度至少为 98% 的麻黄碱 0.24g,加在体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯 85ml 中,搅拌均匀,使所述的瑟丹酸内酯、天麻素和麻黄碱的组合物在体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯水溶液中的浓度为 5mg/ml。

2. 改善大鼠血液流变障碍的含有麻黄碱注射液制备方法,其特征在于,

称取纯度至少为 98% 的瑟丹酸内酯 0.16g、纯度至少为 98% 的天麻素 0.01g、纯度至少为 98% 的麻黄碱 0.24g,在体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯 82ml 中,搅拌均匀,使所述的瑟丹酸内酯、天麻素和麻黄碱的组合物在体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯水溶液中的浓度为 5mg/ml。

改善大鼠血液流变障碍用的含有麻黄碱注射液的制备方法

技术领域

[0001] 改善血液流变障碍用的含有麻黄碱的注射液的制备方法,属于防治脑缺血药物的制造技术领域。

背景技术

[0002] 申请号为 200880001478.9,名为“一种防治脑缺血性脑卒中的药物组合物及其制备方法”的中国发明专利提示了一种用于防治缺血性脑卒中的药物组合物,是由瑟丹酸内酯、蒿本内酯和天麻素共同组合成的。其中,天麻素是纯度为 98 % 以上的市售产品,瑟丹酸内酯和蒿本内酯的纯度均在 98 % 以上,相应地提出了纯度为 99.17% 的瑟丹酸内酯及纯度为 98.32% 的蒿本内酯的制备方法。其实验结果表明该三种成分的配伍可以有效地减少缺血性脑梗塞的范围(用脑梗塞百分数表示)和肢体偏瘫的程度(用行为症状评分表示)。即作为注射剂治疗给药时,大鼠脑梗塞面积百分比在 13.03% —18.58 % 之间;行为评分在 1.50 分—2.30 分之间;作为口服剂预防给药时,大鼠脑梗塞面积百分比在 21.36% —21.67% 之间,行为评分在 3.36 分—4.33 分之间。其药效好于常用临床用药脉络宁(注射剂)和川芎嗪(注射剂和口服剂)。但缺少改善身体微循环(用血液流变学指标表示)的实验数据。

[0003] 在目前检索到的文献中,未发现药物组合物中有采用麻黄碱、天麻素与瑟丹酸内酯来配伍的。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提取并配制一种对改善血液流变障碍用的含有麻黄碱的注射液制备方法。

[0005] 本发明是一种改善血流变障碍用的含有麻黄碱的注射液的制备方法:

[0006] 其特征之一,称取纯度至少为 98% 的瑟丹酸内酯 0.16g、纯度至少为 98% 的天麻素 0.024g、纯度至少为 98% 的麻黄碱 0.24g,在体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯 85ml,搅拌均匀,使所述的瑟丹酸内酯、天麻素和麻黄碱的组合物在体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯水溶液中的浓度为 5mg/ml。

[0007] 其特征之二,称取纯度至少为 98% 的瑟丹酸内酯 0.16g、纯度至少为 98% 的天麻素 0.01g、纯度至少为 98% 的麻黄碱 0.24g,加入体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯 82ml,搅拌均匀,使所述的瑟丹酸内酯、天麻素和麻黄碱的组合物在体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯水溶液中的浓度为 5mg/ml。

[0008] 实验证明,上述两种受试物均能改善血液流变学指标,从而发挥抗脑缺血作用。与临床用药尼膜同相当。其中实施例 1 好于实施例 2。

具体实施方式

[0009] 一、受试物配制:

[0010] 实施例 1:称取 98% 纯度的瑟丹酸内酯 0.16g, 98% 纯度的天麻素 0.024g,98% 纯

度的麻黄碱 0.24g, 加入体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯 85ml, 搅拌均匀, 使所述的瑟丹酸内酯、天麻素和麻黄碱的组合物在 5% (体积比) 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯水溶液中的浓度为 5mg/ml。

[0011] 实施例 2: 称取 98% 纯度的瑟丹酸内酯 0.16g, 98% 纯度的天麻素 0.01g, 98% 纯度的麻黄碱 0.24g, 加入体积百分比为 5% 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯 82ml, 搅拌均匀, 使所述的瑟丹酸内酯、天麻素和麻黄碱的组合物在 5% (体积比) 的聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯水溶液中的浓度为 5mg/ml。

[0012] 所述的瑟丹酸内酯按申请号 200880001478.9、名称为一种防治脑缺血性脑卒中的药物组合物及其制备方法的发明专利申请所述的方法配制, 天麻素和麻黄碱为市售产品。

[0013] 二、试验方法:

[0014] 实验由首都医科大学宣武医院完成。

[0015] 模型制造: 实验用大鼠以 25% 乌拉坦 1.5 g/kg 腹腔注射麻醉, 在大鼠头顶骨部位, 前囟中心向前 2mm, 向右 2.5mm 处, 用牙科钻打一直径约 2mm 的骨窗, 将测量电极插入软脑膜下 2mm, 测定结扎前脑组织血流量 (rCBF), 然后结扎双侧颈总动脉, 分别测定结扎后 10min、60min 及 120min 时 rCBF。血流量以 ml/100g/min 计。并计算相对血流量。检测原理根据氢气清除法。

[0016]

$$\text{相对血流量} = \frac{\text{结扎后各时间点的实测值}}{\text{结扎前的实测值}} \times 100\%$$

[0017] 实验动物处死前, 经腹主动脉取血 0.8ml, 抗凝, 用血液粘度仪进行检测, 以高切 (200S^{-1})、中切 (30S^{-1}) 和低切 (5S^{-1}) 时血液粘度表示全血粘度 (见表 1); 另取抗凝血以 2000 转离心 8min, 其上清液即为血浆, 取 0.8ml 血浆用血液粘度仪测试 100S^{-1} 时的血浆粘度 (见表 2)。以红细胞最大变形指数 (MAXDI) 表示红细胞变形性 (见表 3); 以红细胞最大聚集指数 (MAXD) 表示红细胞聚集性 (见表 3)。

[0018] 大脑中动脉血栓模型的制备: 按 Tamura 等的方法改进而成。实验动物采用 $350\text{g} \pm 20\text{g}$ SD 大白鼠, 以水合氯醛 $0.35\text{g}/\text{kg}$ 腹腔注射麻醉。大鼠右侧卧位固定, 在眼外眦和外耳道连线中点作一长 1.5cm 的弧形切口, 暴露颞骨, 用牙科钻在颞骨与颞鳞骨接合处向鼻侧 1mm 处作一直径 2.5mm 的骨窗, 暴露大脑中动脉, 将吸有 $10\mu\text{l}$ 50% FeCl_3 液的小片滤纸敷在大脑中动脉上, 手术在体视显微镜下进行。待 30min 后大脑中动脉变黑, 取下滤纸, 用生理盐水冲洗局部组织, 逐层缝合。假手术组不敷 FeCl_3 , 余同模型组。

[0019] 实验分组: 实验动物采用 SD 大白鼠, 体重为 $350 \pm 20\text{g}$ 。实验共分 5 组: 空白对照组和模型对照组给予生理盐水, 给药量均为 $0.04\text{ml}/100\text{g}$ 体重; 阳性对照药为临床治疗脑缺血常用药尼膜同的 0.02% 灭菌注射液, 由德国拜耳公司生产, 批号 CBWLL11B。给药剂量为 $8\mu\text{g}/100\text{g}$, 给药量为 $0.04\text{ml}/100\text{g}$ 体重; 实施例 1 组、实施例 2 组, 给药量均为 $0.16\text{ml}/100\text{g}$ 体重。

[0020] 给药方法: 实施例 1、尼膜同于造模前、造模后 10 min、造模后 1h 共舌下静脉注射给药 3 次; 实施例 2 术前预防给药 3 日, 每日 1 次, 末次给药后 0.5h 造模, 术后给药方法同实施例 1。

[0021] 实验数据统计采用均数 \pm 标准差 ($\bar{X} \pm SD$) 表示。实验结果经组间比较, 进行 t 检验。结果以 p 值表示。均数是表示一组数据之间的平均数。标准差是表示一组数据离散程度的指标。t 检验是对回归参数的显著性进行检验, p 值为结果可信程度的递减指标。P<0.05 为组间有显著性差异, P<0.01 为组间有非常显著性差异。

[0022] 三、药效:

[0023] 两个实施例均能改善血液流变学指标。例如, 能升高红细胞变形性, 降低红细胞聚集性, 降低血小板聚集率。能降低全血粘度和血浆粘度。提示对血液流变学的改善作用是其抗脑缺血作用的机制之一。其中实施例 1 好于实施例 2。表现如下(详见表 1-3):

[0024] 1. 大鼠形成大脑中动脉血栓后, 可引起红细胞变形性降低, 红细胞聚集性升高, 血小板聚集率升高, 全血粘度(高切 $200S^{-1}$ 、中切 $30 S^{-1}$ 和低切 $5 S^{-1}$) 及血浆粘度($100 S^{-1}$) 均较正常组有所增加, 说明在脑缺血的发生过程中, 血液流变学呈粘、浓、凝、聚状态的变化。

[0025] 2. 实施例 1 对 24 小时大脑中动脉血栓模型鼠血液粘度和血液流变学的改善作用比实施例 2 好, 并且在以下指标上具有显著性差异:

[0026] 24h 全血还原粘度(高切): 实施例 1 组明显低于实施例 2 组, P<0.05; 24h 全血还原粘度(低切): 实施例 1 组明显低于实施例 2 组, P<0.05。

[0027] 表 1. 受试物对 24h 大脑中动脉血栓模型血液粘度的影响($\bar{X} \pm SD$)

[0028]

组别	剂量 (ml/100g)	动物数	全血粘度			血浆粘度 ($100S^{-1}$)
			高切($200S^{-1}$)	中切($30S^{-1}$)	低切($1S^{-1}$)	
空白对照组	—	8	4.47 \pm 0.49**	6.07 \pm 0.78**	25.20 \pm 5.51**	1.28 \pm 0.06**
模型对照组	—	8	5.54 \pm 0.53	7.92 \pm 0.92	38.49 \pm 7.38	1.54 \pm 0.06
阳性药尼膜同组	0.04	8	4.79 \pm 0.23**	6.66 \pm 0.44**	29.72 \pm 4.73*	1.37 \pm 0.06**
实施例 1 组	0.16	8	5.11 \pm 0.57	7.17 \pm 0.81	33.01 \pm 5.92	1.38 \pm 0.04**
实施例 2 组	0.16	8	4.69 \pm 0.54*	6.51 \pm 0.88*	28.99 \pm 5.70*	1.39 \pm 0.06**

[0029] 注: 各组与模型组相比, * P<0.05 ; **P<0.01

[0030] 表 2. 受试物对 48h 大脑中动脉血栓模型血液粘度的影响($\bar{X} \pm SD$)

[0031]

组别	剂量 (ml/100g)	动物数	全血粘度			血浆粘度 ($100S^{-1}$)
			高切($200S^{-1}$)	中切($30S^{-1}$)	低切($1S^{-1}$)	
空白对照组	—	8	4.47 \pm 0.49**	6.07 \pm 0.78**	25.20 \pm 5.51**	1.28 \pm 0.06**
模型对照组	—	8	5.61 \pm 0.63	7.85 \pm 0.83	35.71 \pm 4.71	1.47 \pm 0.06
阳性药尼膜同组	0.04	8	5.07 \pm 0.35	7.02 \pm 0.53*	30.90 \pm 3.63	1.36 \pm 0.07*
实施例 1 组	0.16	8	5.00 \pm 0.41	7.26 \pm 1.05	32.26 \pm 4.51#	1.42 \pm 0.08
实施例 2 组	0.16	8	5.42 \pm 0.32	7.75 \pm 0.36	37.51 \pm 3.40	1.46 \pm 0.16

[0032] 注: 各组与模型组相比, *P<0.05 ; **P<0.01 ; 实施例 1 与实施例 2 相比, # P<0.05

[0033] 表 3. 受试物对 24h 大脑中动脉血栓模型血液流变学的影响($\bar{X} \pm SD$)

组别	剂量 (ml/100g)	动物数	红细胞最大变形 指数	红细胞最大聚 集指数	血小板聚集率 (%)
[0034] 空白对照组	—	8	1.28±0.14**	5.39±0.43**	40.75±8.55**
模型对照组	—	8	0.92±0.17	6.80±0.38	58.37±7.86
阳性药尼膜同组	0.04	8	1.24±0.08**	5.74±0.27**	40.12±8.65**
实施例 1 组	0.16	8	1.26±0.11**#	5.92±0.59**	40.62±15.99*
实施例 2 组	0.16	8	1.11±0.13**	6.04±0.98**	37.25±9.51**

[0035] 注：各组均与模型组相比，*P<0.05；**P<0.01；实施例 1 组与实施例 2 组相比，# P<0.05。