

[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 03141373.0

A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/489 (2006.01)
A61K 35/413 (2006.01)
A61K 36/258 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/236 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 10 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1279935C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 35/62 (2006.01)

A61K 35/55 (2006.01)

A61K 35/56 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

[22] 申请日 2003.6.6 [21] 申请号 03141373.0

[71] 专利权人 吉林华康药业股份有限公司

地址 133700 吉林省敦化市华康大街 10 号

[72] 发明人 胡君会 关家华 刘传贵 路 波

张士权 于永嘉

审查员 宋江秀

[74] 专利代理机构 北京华科联合专利事务所

代理人 王 为

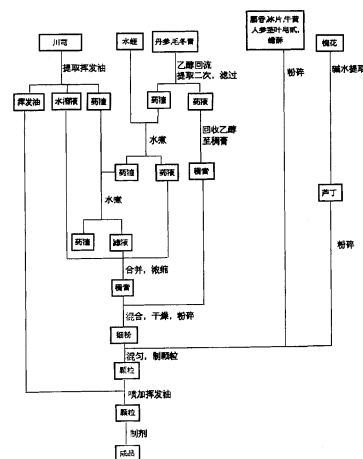
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称

血栓心脉宁的制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种制剂精致、服用量小、药效稳定且质量可控的血栓心脉宁的新的制备方法。其方法是将麝香、冰片、牛黄、人参茎叶皂甙、蟾酥粉碎成细粉，丹参、毛冬青用乙醇回流提取，浓缩成稠膏，川芎提取挥发油，水蛭与醇提药渣合并水煎，药渣与上述川芎药渣混合，水煎，浓缩成稠膏，并与醇提取膏混合，干燥，粉碎成细粉，槐花用饱和碳酸钙水溶液提取芦丁，粉成细粉，与上述各细粉混匀，制成颗粒，干燥，喷加川芎挥发油，制得血栓心脉宁活性成分，制成制剂。



1、一种血栓心脉宁的制备方法，其特征在于，经过如下步骤：

- a.将麝香、冰片、牛黄、人参茎叶皂甙、蟾酥粉碎成细粉，
- b.丹参、毛冬青用乙醇回流提取二次，合并滤液，回收乙醇，浓缩成稠膏，药渣备用，
- c.川芎提取挥发油，收集挥发油，蒸馏后水溶液另器收集，药渣备用，
- d.水蛭与上述醇提药渣合并水煎，滤过，滤液放置，药渣与上述川芎药渣混合，水煎，滤过，滤液与上述各煎液合并，浓缩成稠膏，并与醇提取膏混合，干燥，粉碎成细粉，
- e.槐花用饱和碳酸钙水溶液提取芦丁，粉成细粉，与上述各细粉混匀，制成颗粒，干燥，喷加川芎挥发油，混匀，制得血栓心脉宁活性成分，
- f.活性成分与药物可接受的载体混合制成制剂。

2、权利要求1的制备方法，其特征在于，

步骤b中的乙醇含量为70~90%，回流提取二次，每次2~3小时，加醇量为生药量的4~8倍，步骤c中川芎加3~6倍量水提取挥发油，

步骤d中水蛭与醇提药渣合并加6~10倍量水，煎煮1.5~3小时，滤过，滤液放置，药渣与上述川芎药渣混合，加6~10倍量水，煎煮1.5~3小时，滤过，滤液与上述各煎液合并，浓缩至60℃测时相对密度为1.23~1.36的稠膏，与醇提取膏混合，于50~80℃干燥，粉碎成细粉。

3、权利要求1或2所述的制备方法，其特征在于，步骤b中所用乙醇的浓度为70%~90%，醇提方法为回流提取，醇提液低温回收乙醇，浓缩至60℃测时相对密度为1.23~1.36的稠膏。

4、权利要求1或2所述的制备方法，其特征在于，步骤c中川芎加3~6倍量水提取的挥发油，在步骤e喷入药粉中。

5、权利要求1或2所述的制备方法，其特征在于，步骤d中的水提液低温浓缩成稠膏，60℃测时相对密度为1.23~1.36。

6、权利要求1或2所述的制备方法，其特征在于，其中的干燥为低温真空干燥或喷雾干燥。

7、权利要求1的制备方法，其特征在于，制成片剂、胶囊剂、口服液、口含片、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、滴剂或滴丸剂。

8、权利要求1的制备方法，其特征在于，制成片剂、胶囊剂或颗粒剂。

血栓心脉宁的制备方法

技术领域:

本发明涉及一种中药的制备方法，特别是一种血栓心脉宁新的制备方法。

背景技术:

心脑血管疾病是中老年人常见病、多发病，是人类主要死因之一。祖国医学认为，中风、胸痹均是临床常见严重危害人群健康的疾病，其产生的原因是多方面的。中风的发生，主要原因在于患者平素气血两虚，及心、肝、肾三脏阴阳失调，加以忧思恼怒或饮酒饮食，或房室劳累，或外邪侵袭等诱因，以致气血运行受阻，肌肤的筋脉失于濡养，或阴亏于下，肝阳暴张，阳化风动，血随气逆，挟痰挟火，横窜经隧，蒙蔽清窍，从而形成上实下虚，阴阳互不维系的危急证候。胸痹的发生主要是由于年老体衰、劳倦内伤、使心、肾、脾虚损，加之饮食失节、情志内伤、寒邪侵袭，形成痰阻、气滞、血瘀、寒凝等病变，引致心脉瘀阻而胸痛。中风、胸痹总的病机是本虚标实，在本为肝肾不足，气血衰少，在标为风火相煽，痰湿壅盛，气血郁阻同时又有兼寒兼热的区别，急性发病时多以标实为急，其中瘀血兼痰浊痹阻脉络为其基本病机，常兼化热倾向。

血栓心脉宁是由川芎、槐米、丹参、水蛭、毛冬青、牛黄、麝香、人参茎叶皂甙、冰片、蟾酥制成的具有开窍醒神，活血化瘀之功效，适用于脑血栓，冠状动脉粥样硬化性心脏病，心绞痛等症的治疗。文献报道，血栓心脉宁胶囊具有改善脑、心缺血作用，增加脑血流量，降低血脂、血粘度、红细胞压积和血小板聚集率（ $P<0.01$ ），用血栓心脉宁胶囊采取随机对照法，治疗脑血栓 158 例，治与愈显效率为 62.1%，总有效率为 96.3%，与对照组低分子右旋糖酐加维脑路通（117 例）相比有显著差异（ $P<0.01$ ），无毒副作用。但该产品现有的制备方法比较复杂，制剂服用量大，常温下不稳定的缺点。原工艺如下：

- 1、丹参、川芎、毛冬青等以 60%乙醇提取 2 次，提取液过滤回收乙醇，减压浓缩成膏状。干燥，粉碎备用；
- 2、水蛭以 70%乙醇提取回流 3 次，减压回收乙醇并浓缩至稠膏状。低温干燥，粉碎备用；
- 3、槐花米以石灰水提取芦丁，以酸调 PH 值 4~5 之间。冷却、沉淀、抽滤、干燥、粉碎备用；
- 4、蟾酥以球磨机研极细粉，过 160 目筛备用；

5、麝香、冰片、牛黄、蟾酥与群药粉套研均匀，分装。

上述应出药粉 1000g±3%。规格为 1×0.5g（胶囊剂）

发明内容：

本发明的目的在于提供一种制剂精致、服用量小、药效稳定且质量可控的血栓心脉宁的新的制备方法，以克服现有技术的不足。

本发明的制备方法如下：

- 1、将麝香、冰片、牛黄、人参茎叶皂甙、蟾酥粉碎成细粉，
- 2、丹参、毛冬青用乙醇回流提取二次，合并滤液，回收乙醇，浓缩成稠膏，药渣备用，
- 3、川芎提取挥发油，收集挥发油，蒸馏后水溶液另器收集，药渣备用，
- 4、水蛭与醇提药渣合并水煎，滤过，滤液放置，药渣与上述川芎药渣混合，水煎，滤过，滤液与上述各煎液合并，浓缩成稠膏，并与醇提取膏混合，干燥，粉碎成细粉，
- 5、槐花用饱和碳酸钙水溶液提取芦丁，粉成细粉，与上述各细粉混匀，制成颗粒，干燥，喷加川芎挥发油，制得血栓心脉宁活性成分，
- 6、该活性成分可直接制成制剂，也可加入药物可接受得载体制成制剂。

优选的制备方法如下：

- 1、将麝香、冰片、牛黄、人参茎叶皂甙、蟾酥粉碎成细粉，
- 2、丹参、毛冬青用 70~90%乙醇回流提取二次，每次 2~3 小时，加醇量为生药量的 4~8 倍，滤过，合并滤液，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.23~1.36（60℃测）的稠膏，药渣备用，
- 3、川芎加 3~6 倍量水提取挥发油，收集挥发油，蒸馏后水溶液另器收集，药渣备用，
- 4、水蛭与醇提药渣合并加 6~10 倍量水，煎煮 1.5~3 小时，滤过，滤液放置，药渣与上述川芎药渣混合，加 6~10 倍量水，煎煮 1.5~3 小时，滤过，滤液与上述各煎液合并，浓缩至相对密度 1.23~1.36（60℃测）稠膏时，与醇提取膏混合，于 50~80℃干燥，粉碎成细粉，
- 5、槐花用饱和碳酸钙水溶液提取芦丁，粉成细粉，与上述各细粉混匀，制成颗粒，干燥，喷加川芎挥发油，混匀，制得血栓心脉宁活性成分，
- 6、该活性成分可直接制成制剂，也可加入药物可接受得载体制成制剂。

本发明的中药制剂，在制备成药剂时可加入药物可接受的载体，所述药物可接受的载体可以是：淀粉、蔗糖、乳糖、甘露糖醇、硅衍生物、纤维素类及其衍生物、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、土温 80、琼脂、碳酸钙、碳酸氢钙、表面活性剂、聚乙二醇、环糊

精、 β -环糊精、磷脂类材料、高岭土、滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁等。

本发明的中药制剂可以是任何可药用的剂型，这些剂型包括：片剂、糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、胶囊剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服液、口含剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、膏剂、丹剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、注射剂、栓剂、软膏剂、硬膏剂、霜剂、喷雾剂、滴剂、贴剂。本发明优选的是口服剂型，如：胶囊剂、片剂、口服液、颗粒剂、丸剂、散剂、丹剂、膏剂，最优选的是片剂、胶囊剂。

本发明的制剂在使用时根据病人的情况确定用法用量，可每日服三次，每次 1-8 粒/或片。

本发明根据各药味的不同理化性质分别采用醇提和水提的方法，并将川芎提取挥发油，提高了药材有效成分的出率，提取和干燥均采用低温，防止了对不耐受高温的有效成分的破坏，且工艺易于操作，无特殊设备和化学试剂，生产安全，工艺条件基本稳定，无“三废”处理问题，适于工业化大生产。

附图说明：

图 1 为本发明的工艺流程图。

以下通过实验数据说明本发明的有益效果：

实验例 1：

血栓心脉宁性质考察

按照上述工艺操作，制备三批血栓心脉宁，并对醇提膏收率，挥发油量，水提膏收率，粉碎出粉率，含量测定进行测试，结果见表 1。

表 1、血栓心脉宁中试数据

批号	投药量 (g)	醇提得干膏量 (g)	醇提得膏收率 (%)	挥发油得量 (ml)	水煮得干膏量 (g)	水煮得膏率 (%)	麝香等五味粉碎出粉量 (g)	粉碎出粉率 (%)	丹参酮 II A 含量 (μ g/g)
990410	16675	975	13.00	16.20	2170	15.78	394	92.71	175.4
990418	16675	990	13.20	16.50	2000	14.55	397	93.41	174.4
990422	16675	1000	13.33	16.40	1980	14.40	398	93.65	172.8

血栓心脉宁提取物性质如下：① 性状：为棕色颗粒，气清香，味微苦。② 具有丹参、川芎、槐花、冰片、牛黄、人参茎叶皂苷的特征鉴别。③ 每 1g 提取物含丹参酮 II A 不少于 162.5 μ g。

实验例 2：血栓心脉宁治疗中风试验报告摘要

治疗组：本发明实施例 1 方法制备的片剂，口服，每日三次，每次 2 片（0.4g），四周为一疗程，观察一疗程。

对照组：原工艺生产的胶囊剂，口服，每日三次，每次 4 粒（0.5g），四周为一疗程，观察一疗程。

结果：采用随机分组与原剂型对照方法治疗中风，经临床 100 例观察，60 例对照试验结果表明，血栓心脉宁片对中风病风痰瘀血痹阻脉络证显愈率为 51%，总有效率为 91%，对照组显愈率为 46.66%，总有效率为 89%，两组比较无显著性差异，本药能明显改善中风风痰瘀血痹阻脉络证候，在改善头晕目眩、舌苔方面与对照组统计学差异，有显著性意义，并具有改善血液流变状态的作用，用后血压有所下降，在正常范围可能对血压有一定的调节作用。头部 CT 证实病灶改善与对照组无显著性差异，对急性期与恢复期疗效无显著性差异。治疗组 100 例治疗前后血常规、尿常规、便常规、肝功、肾功较治疗前无异常改变，表明疗程期间对肝、肾、血液系统及消化系统无不良反应，临床观察也未发现其他不良反应，说明本品临床使用安全有效。

实验例 3：血栓心脉宁治疗胸痹试验报告摘要

治疗组：本发明实施例 1 方法制备的片剂，口服，每日三次，每次 2 片（0.4g），四周为一疗程，观察一疗程。

对照组：原工艺生产的胶囊剂，口服，每日三次，每次 4 粒（0.5g），四周为一疗程，观察一疗程。

结果：采用随机分组与原剂型对照方法治疗胸痹心血瘀阻证 100 例，与原剂型血栓心脉宁胶囊对照 60 例，结果血栓心脉宁片剂组显效 50 例，占 50%，有效 44 例，占 44%，无效 6 例，占 6%，总有效率 94%，对照组显效 23 例，占 38.33%，有效 31 例，占 51.67%，无效 6 例，占 10%，总有效率 90%，观察组疗效较对照组好，但统计学处理无意义，且本品对中医证候积分、舌、脉、血液变等均有良好的治疗作用，本品工艺先进，用量小，服用、携带方便，价格低廉，患者易于接受。

具体实施方式：

以下通过实施例对本发明做进一步的说明。

实施例 1：片剂的制备

川芎 500g 丹参 500g 槐花 250g 毛冬青 250g 水蛭 125 g

麝香 1.25g 冰片 2.50g 牛黄 12.5g 人参茎叶皂甙 25g 蟾酥 1.25g

将麝香、冰片、牛黄、人参茎叶皂甙、蟾酥粉碎成细粉，丹参、毛冬青用 70 乙醇回流提取二次，每次 2 小时，加醇量为生药量的 4 倍，滤过，合并滤液，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.23~1.36（60℃测）的稠膏，药渣备用，川芎加 3 倍量水提取挥发油，收集挥发油，蒸馏后水溶液另器收集，药渣备用，水蛭与醇提药渣合并加 6 倍量水，煎煮 1.5 小时，滤过，滤液放置，药渣与上述川芎药渣混合，加 6 倍量水，煎煮 1.5 小时，滤过，滤液与上述各煎液合并，浓缩至相对密度 1.23~1.36（60℃测）稠膏时，与醇提取膏混合，于 60℃真空干燥，粉碎成细粉，槐花用饱和碳酸钙水溶液提取芦丁，粉成细粉，与上述各细粉混匀，制成颗粒，干燥，加入适量滑石粉、硬脂酸镁、羧甲淀粉钠，并喷加川芎挥发油，混匀，压制成 1000 片，包薄膜衣，收率 98%。

实施例 2：片剂的制备

川芎 500g 丹参 500g 槐花 250g 毛冬青 250g 水蛭 125 g

麝香 1.25g 冰片 2.50g 牛黄 12.5g 人参茎叶皂甙 25g 蟾酥 1.25g

将麝香、冰片、牛黄、人参茎叶皂甙、蟾酥粉碎成细粉，丹参、毛冬青用 90%乙醇回流提取二次，每次 3 小时，加醇量为生药量的 8 倍，滤过，合并滤液，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.23~1.36（60℃测）的稠膏，药渣备用，川芎加 6 倍量水提取挥发油，收集挥发油，蒸馏后水溶液另器收集，药渣备用，水蛭与醇提药渣合并加 10 倍量水，煎煮 3 小时，滤过，滤液放置，药渣与上述川芎药渣混合，加 10 倍量水，煎煮 3 小时，滤过，滤液与上述各煎液合并，浓缩至相对密度 1.23~1.36（60℃测）稠膏时，与醇提取膏混合，喷雾干燥，粉碎成细粉，槐花用饱和碳酸钙水溶液提取芦丁，粉成细粉，与上述各细粉混匀，制成颗粒，低温真空干燥，加入适量滑石粉、硬脂酸镁、羧甲淀粉钠，并喷加川芎挥发油，混匀，压制成 1000 片，包薄膜衣，收率 98%。

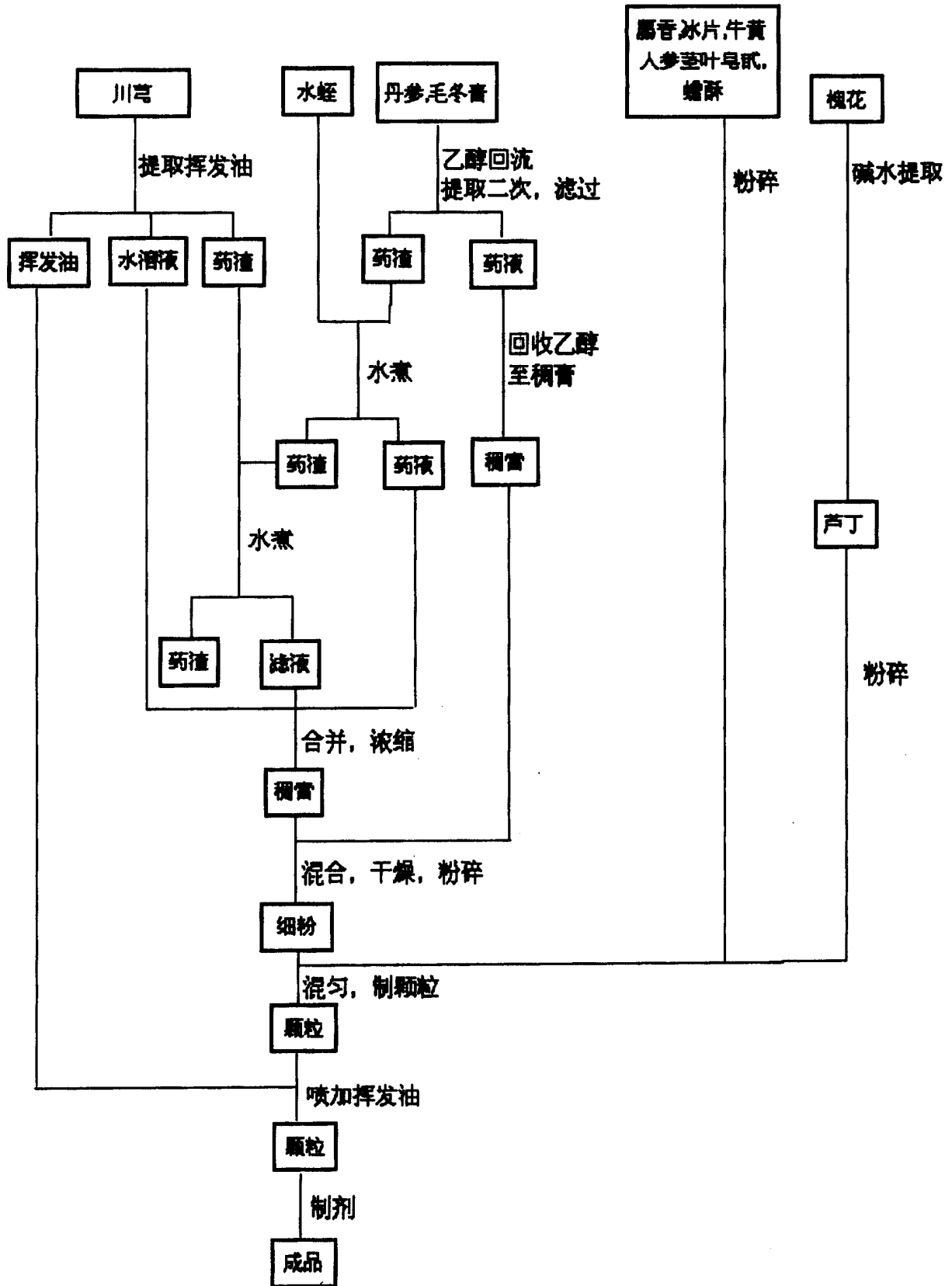


图 1