

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2008 年 2 月 21 日 (21.02.2008)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2008/019588 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 36/9068 (2006.01) A61K 36/233 (2006.01)
A61K 36/899 (2006.01) A61K 35/56 (2006.01)
A61K 36/8888 (2006.01) A61K 35/02 (2006.01)
A61K 36/718 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 36/71 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 36/54 (2006.01) A61K 125/00 (2006.01)
A61K 36/484 (2006.01) A61K 135/00 (2006.01)

(74) 代理人: 北京太兆天元知识产权代理有限公司(BEIJING TAIZHAO TIANYUAN INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市海淀区知春路6号锦秋国际大厦A座701, Beijing 100088 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2007/002362

(22) 国际申请日: 2007 年 8 月 7 日 (07.08.2007)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200610104276.X

2006 年 8 月 9 日 (09.08.2006) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 厦门桂龙投资管理有限公司(XIAMEN GUILONG INVESTMENT MANAGEMENT CO., LTD) [CN/CN]; 中国福建省厦门市湖滨北路10号新港广场11层, Fujian 36012 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 王秉岐(WANG, Bingqi) [CN/CN]; 中国福建省厦门市湖滨北路10号新港广场11层, Fujian 361012 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

(54) Title: A CHINESE MEDICINE COMPOSITION FOR TREATING DEPRESSION, NEURASTHENIA AND PROCESS THEREOF

(54) 发明名称: 一种治疗抑郁症、神经衰弱的中药组合物及其制备方法

(57) Abstract: A Chinese medicine composition for treating depression, insomnia and neurasthenia, its process, quality detection method and uses. The Chinese medicine composition is prepared by using rhizoma zingiberis recens, caulis bambusae in taenia, rhizoma pinelliae preparata, rhizoma coptidis, radix paeoniae alba, ramulus cinnamomi, radix glycyrrhizae preparata, radix bupleuri, concha ostreae, and os draconis.

(57) 摘要:

一种治疗抑郁症、失眠症和神经衰弱症的中药组合物, 其制备方法、质量检测方法和用途。该中药组合物是使用生姜、竹茹、法半夏、黄连、白芍、桂枝、炙甘草、柴胡、牡蛎和龙骨制备而成。



WO 2008/019588 A1

一种治疗抑郁症、神经衰弱的中药组合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种中药组合物及其制备方法和质量控制方法，特别涉及一种治疗失眠、抑郁、神经衰弱的中药组合物及其制备方法和质量检测方法。

背景技术

失眠、抑郁、神经衰弱是指由于某些长期存在的精神因素引起脑功能活动过度紧张，从而产生了精神活动能力的减弱。其主要临床特点是易于兴奋又易于疲劳。常伴有各种躯体不适感和睡眠障碍，不少患者病前具有某种易感素质或不良个性。繁忙的生活，紧张的工作，各种不愉快的烦恼，都会使人们的大脑神经机能处于高速或超高速运行状态，导致神经机能紊乱，从而出现一系列的临床症状，如失眠多梦、头晕目眩、健忘、烦躁、倦怠乏力等症，长时间的失眠还会导致其它严重疾患。现代医学中虽然对失眠的治疗药品不乏数十种，但其服用后多有依赖性、成瘾性，且服药后还有副作用。

发明内容

本发明目的在于提供一种中药组合物及其制备方法；本发明另一目的在于提供该中药组合物制剂的质量检测方法；本发明目的还在于提供该中药组合物的用途。

本发明目的是通过如下技术方案实现的：

本发明中药组合物的原料药组成如下：

牡 蛎 4-35 重量份	龙骨 4-35 重量份	柴 胡 2-20 重量份
法半夏 5-30 重量份	竹茹 5-30 重量份	炙甘草 1-12 重量份
黄 连 0.5-3 重量份	生姜 2-20 重量份	桂 枝 2-20 重量份
白 芍 2-20 重量份		

本发明上述十味原料药的优选重量配比如下：

牡蛎 8 重量份	龙骨 30 重量份	柴胡 6 重量份
----------	-----------	----------

法半夏 25 重量份

竹茹 28 重量份

炙甘草 3 重量份

黄连 1 重量份

生姜 14 重量份

桂枝 5 重量份

白芍 17 重量份。

本发明十味原料药的优选重量配比如下：

牡蛎 20 重量份

龙骨 20 重量份

柴胡 10 重量份

法半夏 15 重量份

竹茹 15 重量份

炙甘草 6 重量份

黄连 2 重量份

生姜 10 重量份

桂枝 10 重量份

白芍 10 重量份。

本发明十味原料药的优选重量配比如下：

牡蛎 28 重量份

龙骨 7 重量份

柴胡 16 重量份

法半夏 7 重量份

竹茹 10 重量份

炙甘草 10 重量份

黄连 1.5 重量份

生姜 5 重量份

桂枝 18 重量份

白芍 3 重量份。

上述本发明中药组合物在十味原料药的基础上还可以再加入如下重量份的五味子、丹参、炒枣仁、大枣、炒大黄由十五味原料药组成：

五味子 1-14 重量份

丹参 5-30 重量份

炒枣仁 2-20 重量份

大枣 1-12 重量份

炒大黄 1-10 重量份。

优选重量配比分别为：

五味子 3 重量份

丹参 9 重量份

炒枣仁 15 重量份

大枣 10 重量份

炒大黄 3 重量份；

五味子 7 重量份

丹参 15 重量份

炒枣仁 10 重量份

大枣 6 重量份

炒大黄 4.5 重量份；

或五味子 12 重量份

丹参 25 重量份

炒枣仁 3 重量份

大枣 4 重量份

炒大黄 8 重量份。

本发明中药组合物的十味或十五味原料药，加入常规辅料，按照常规工艺，制成临床可接受的剂型，如：胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂。

本发明药物组合物制备方法任选如下一种：

A. 取原料药,加水煎煮 2-4 次,第一次加 8-12 倍的原料药总重量的水,煎煮 1-3 小时,第二次加 8-12 倍的原料药总重量的水,煎煮 0.5-1.5 小时,第三次加 8-12 倍的原料药总重量的水,煎煮 0.5-1 小时;煎煮过程中同时收集挥发油,合并煎液,滤过,滤液浓缩至 80℃-90℃相对密度为 1.2,加乙醇使含醇量为 60%,搅拌,静置 10-16 小时,取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃-70℃相对密度为 1.30-1.35 的稠膏,加入常规辅料,按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂。

B. 取原料药,混匀,粉碎成 10~20 目粗颗粒,加 5~7 倍的原料药总重量的水,用微波萃取方法连续 60℃以下萃取 2-4 次,萃取液进行离心分离,浸液浓缩至相对密度为 1.30~1.35,加入常规辅料,按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂。

本发明药物组合物制备方法优选如下一种:

A. 取原料药,加水煎煮三次,第一次加 10 倍的原料药总重量的水,煎煮 2 小时,第二次加 8 倍的原料药总重量的水,煎煮 1 小时,第三次加 8 倍的原料药总重量的水,煎煮 0.5 小时;煎煮过程中同时收集挥发油,合并煎液,滤过,滤液浓缩至 80℃相对密度为 1.2,加乙醇使含醇量为 60%,搅拌,静置 12 小时,取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃相对密度为 1.30~1.35 的稠膏,加入常规辅料,按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂。

B. 取原料药,混匀,粉碎成 15 目粗颗粒,加 6 倍的原料药总重量的水,用微波萃取方法连续 60℃以下萃取 2 次,萃取液进行离心分离,浸液浓缩至相对密度为 1.35,加入常规辅料,按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂。

本发明所述的重量份和体积份的关系是:克/毫升。

本发明的质量检测方法包括如下鉴别方法和/或含量测定方法
鉴别方法包括如下鉴别中的一种或几种:

A、取本药物组合物日用剂量的 1/3-1/2,相当于生药量 21~42g,

研细，加乙醇 30ml，室温浸渍 1 小时，时时振摇，滤过，滤液蒸干，残渣加水 20ml 使溶解，用水饱和的正丁醇振摇提取 3 次，每次 20ml，合并正丁醇提取液，用正丁醇饱和的水洗涤 1 次，弃去水层，正丁醇液置水浴上蒸干，残渣加乙醇 1ml 使溶解，加氧化铝 0.6g 在水浴上搅匀，干燥，装入预先装填好的粒度为 200—300 目、重量为 1g、内径为 10—15mm 的中性氧化铝吸附柱上，以 60ml 乙醇洗脱中性氧化铝吸附柱，收集洗脱液，蒸干，残渣加乙醇 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取芍药苷对照品，加乙醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述两种溶液各 10 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以 40: 5: 10: 0.2 氯仿—乙酸乙酯—甲醇—甲酸为展开剂，展开，取出，晾干，喷以 5% 香草醛硫酸溶液，加热至斑点显色清晰；供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点；

B、取本药物组合物日用剂量的 1/3—1/2，相当于生药量 21~42g，研细，加乙醇 20ml，室温浸渍 1 小时，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取黄连对照药材 50mg，加甲醇 10ml，置水浴上加热回流 10 分钟，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 1ml 使溶解，作为对照药材溶液；再取盐酸小檗碱对照品，加甲醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述三种溶液各 2 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以 7: 1: 2 正丁醇—冰醋酸—水为展开剂，展开，取出，晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；在与对照品色谱相应的位置上，显相同的一个黄色荧光斑点；

C、取本药物组合物日用剂量的 1/3—1/2，相当于生药量 21~42g，研细，加乙醇 30ml，加热回流 30 分钟，放冷，滤过，取 10ml，蒸干，残渣加水 10ml 使溶解，再加盐酸 1ml，置水浴上加热 30 分钟，立即冷却，用乙醚振摇提取 2 次，每次 10ml，合并乙醚提取液，挥去乙醚，残渣加醋酸乙酯 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取大黄对照药材 0.5g，用与供试品溶液制备的相同方法制成对照药材溶液；再取大黄酚、大

黄素对照品，加甲醇制成每 1ml 各含 0.5mg 的混合溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述溶液各 5 μ l，分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 H 薄层板上，以 15: 5: 1 的 30—60℃ 石油醚—甲酸乙酯—甲酸的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同的 5 个橙黄色荧光斑点，在与对照品色谱相应的位置上，显相同的橙黄色荧光斑点；置氨气中熏，日光下检视，斑点变为红色。

质量控制方法中的含量测定方法包括如下：

照高效液相色谱法测定；色谱条件与系统适用性试验；用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；14: 86 乙腈—0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液为流动相；检测波长为 230nm；理论板数按芍药苷峰计算应不低于 1500；对照品溶液的制备：精密称取芍药苷对照品适量，加 50%乙醇制成每 1ml 含 0.1mg 溶液，即得；供试品溶液的制备：取本药物组合物日用剂量的 1/6~1/9，相当于生药量 5.3~16.1g，研细，混匀，置三角瓶中，精密加入 50%乙醇 50ml，称定重量，超声处理 30 分钟，放冷，再称定重量，用 50%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过，即得；测定法：分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入液相色谱仪，测定，即得，含芍药苷 ($C_{23}H_{28}O_{11}$) 不得少于 16.0~24.0mg/日用剂量。

本发明药物组合物不同制剂的日用剂量(每日服用剂量或每日使用剂量)因制剂不同而不同，但不同制剂的日用剂量中含相当生药材量(生药量 64~96g)相同。本发明质量检测方法以日用剂量为计量单位。

本发明药物组合物具有疏肝解郁、涤痰散结、凝神定志的作用，适用于肝郁气滞引起的心烦郁闷、胸胁胀满、失眠焦虑、饮食无味；及痰浊扰心、心肾不交之少寐多梦、心烦燥扰、体倦乏力等神经衰弱症，临床实验共设观察组病例 308 例，对照组病例 112 例。临床观察表明：本发明药物组合物对神经衰弱症有明显的疗效，与对照组夜宁冲剂比较，总疗效明显优于夜宁冲剂 ($P<0.01$)。从分型证治来看，本

发明药物组合物对痰浊扰心型，心肾不交型以及心脾两虚型均有较高的疗效，而痰浊扰心型的疗效明显优于夜宁冲剂 ($P < 0.05$)，说明本发明药物组合物与夜宁冲剂对这两型疗效都比较满意，但从有效率的百分比来看，本发明药物组合物较优，而且用药量小，便于服用。从症状改善的疗效来看，本发明药物组合物对失眠、多梦的疗效明显优于夜宁冲剂 ($P < 0.01$)，而对烦躁、头晕、脑胀、健忘的改善优于夜宁冲剂。

下述实验和实施例用于进一步说明但不限于本发明。

实验例 1 治疗失眠症及神经衰弱症的临床研究实验

一、实验方法

观察组：308 例，其中男 138 例，女 170 例，年龄 21—65 岁，平均年龄 44.8 岁，病程 1 个月至 30 余年，平均 5.20 年。中医分型为心脾两虚型 70 例，心肾不交型 108 例，心胆气虚型 13 例，痰浊扰心型 117 例。

对照组：112 例，其中男 51 例，女 61 例，年龄 29—65 岁，平均年龄 46.87 岁，病程 1 个月至 26 年，平均 4.12 年，中医分型为心脾两虚型 36 例，心肾不交型 46 例，心胆气虚型 4 例，痰浊扰心型 26 例。

病例选择：病例选择以失眠多梦为主证的神经衰弱症，并排除严重的心、肝、肾、脑等器质性病变。中医辨证属于 (1) 痰浊扰心型：失眠多梦，并有头身沉重、胸闷、目眩、舌淡红、苔腻、脉滑。(2) 心肾不交型：心烦不寐、多梦、头晕、耳鸣、心悸、健忘、口干少津、腰酸梦遗或口舌生疮、舌尖红、脉细数。(3) 心胆气虚型：失眠并心悸胆怯、气短倦怠、舌淡、脉细数。(4) 心脾两虚型：失眠多梦并心悸分健忘，头晕目眩、神疲、面色少华、苔薄白、脉细弱。

观察组：实施例 1 制备的颗粒剂，每次一袋 (6 克)，每日 2~3 次。

对照组：夜宁冲剂，每次 20 克，日服 2 次，早晚各服 1 次。

疗程及注意事项：两组患者均以 7 天一疗程，每病例需服完一疗程才计入统计病例，有服用本药间禁服安眠类药物，以免影响观察结

果的准确性。

观察指标：所有病例均以失眠多梦为主证，结合舌象、脉象共同作为观察指标，并进行分级观察。神经衰弱的其它症状为次证。诸如头晕、脑胀、烦躁易怒、健忘心悸、神疲乏力等，对次证的变化以（—）（+）（++）表示。（—）为正常，（+）为正常，（++）为重度。

失眠分级：（1）0级：无症状。（2）I级：入睡困难，约需半小时入睡，或睡眠时间短，醒后感觉身体较轻松，或寐而不酣、时醒时寐、醒后易入睡。（3）II级：入睡困难，辗转反侧，需半小时以上方可入睡、早醒、醒后感觉昏昏欲睡，疲乏无力或睡眠浅，时醒时寐，醒后较难入睡。（4）III级：彻夜难眠或眠而多梦，是睡非睡或睡眠不足3—4小时，虽有睡眠但乏力，头晕脑胀等症状无明显改善。

做梦分级：（1）0级：无梦或少梦。（2）I级：做梦较多。（3）II级：做梦多，醒后仍思睡。（4）III级：梦境纷纭，醒后昏昏欲睡。

治疗结果

疗效判定标准：

- 1、治愈：失眠做梦为0级。
- 2、显效：失眠做梦改善二级以上，或失眠做梦改善一级，次证有半数以上消失。
- 3、有效：失眠做梦改善一级以上，次证消失不足半数。
- 4、无效：失眠做梦无改善。

二、实验结果：

1、总疗效见表1

两组总疗效比较表 1: 例 (%)

组别	17	治愈	显效	有效	无效	有效率	P
观察组	308	30 (9.74)	103 (33.44)	149 (48.38)	26 (8.44)	91.56	<0.01
对照组	112	2 (1.79)	22 (19.64)	58 (51.79)	30 (26.78)	73.22	

结果表明：观察组疗效与对照组比较有极显著差异，观察组即实

实施例 1 制备的颗粒剂疗效明显优于对照组夜宁冲剂。

2、临床主要证型的疗效比较：见表 2

临床主要证型的疗效比较表 2

组别	心脾两虚型		心肾不交型		心胆气虚型		痰浊扰心型	
	例数	有效率%	例数	有效率%	例数	有效率%	例数	有效率%
观察组	62/70	88.57	98/108	90.74	10/13	76.92	98/117	83.76
对照组	28/36	77.78	38/46	82.60	2/4	50.00	16/26	61.54
P 值	> 0.05		> 0.05		> 0.05		> 0.05	

结果表明观察组即实施例 1 制备的颗粒剂对各型（痰浊扰心型、心肾不交型、心脾两虚型、心胆气虚型）神经衰弱症疗效明显，且疗效明显优于夜宁冲剂。

3、症状改善程度比较：见表 3

两组症状改善程度比较表 3

症状	观察组		对照组	
	例数	有效率 (%)	例数	有效率 (%)
失眠	282/308	91.56*	82/112	73.21
多梦	282/308	91.56*	82/112	73.21
烦躁	233/275	84.73	78/100	78.00
神疲	232/287	80.84	86/98	87.76
乏力	230/287	80.14	86/98	87.76
心悸	237/283	83.75	72/84	85.71
头晕	229/295	77.63	66/106	62.26
脑胀	209/280	74.64	58/90	64.44
健忘	146/227	64.32	60/98	61.22
易怒	163/220	74.09	60/70	85.71

*P < 0.01

结果表明，对失眠症和多梦症的疗效，观察组和对照组比较有极

显著差异,说明实施例1制备的颗粒剂对失眠症和多梦症的治疗效果,明显优于夜宁冲剂。

4、副作用的观察:服用后观察组和对照组均未出现任何毒副反应。

实验例2 治疗抑郁症的临床研究实验

一、实验材料:

实验药物:本发明颗粒剂(即实施例7制备的颗粒剂),用水配制成8%、4%的混悬液,对昆明种小鼠灌胃给药;赛乐特,批号9908056,中美史克制药有限公司生产。

二、实验方法

1、小鼠强迫游泳时间实验

选取 $19.6 \pm 1.1\text{g}$ 小鼠,雌雄各半,分组与给药按表4剂量每日灌胃一次,连续20天。小鼠末次给药后1小时放入敞口玻璃缸内(高19cm,直径12cm,水深8cm,水温 $22 \sim 23^\circ\text{C}$),从小鼠入水开始计时6分钟,记录后4分钟内的累计不动时间。结果见表4,各给药组可显著缩短小鼠强迫游泳不动时间。

表4 对小鼠强迫游泳时间的影响

组别	剂量 (/kg × d)	动物数 (n)	4' 内不动时间累计/S ($\bar{X} \pm \text{SD}$)
对照组		10	151.0 ± 48.6
赛乐特	$5\text{mg} \times 20$	10	$81.9 \pm 31.9^{**}$
本发明颗粒剂	$1\text{g} \times 20$	10	$103.2 \pm 39.5^*$
本发明颗粒剂	$2\text{g} \times 20$	10	$96.1 \pm 36.2^*$

t 检验:与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2、大鼠强迫游泳时间实验

选取 $178 \pm 6\text{g}$ 雄性大鼠,分组与给药按表5剂量每日灌胃一次,连续20天。第19天给药后1小时,将大鼠单个放入敞口玻璃缸内(高40cm,直径80cm,水深15cm,水温 $24 \sim 26^\circ\text{C}$),大鼠入水15分钟后

取出，32℃烘干；第20天给药后1小时，测定大鼠5分钟游泳过程中累计不动时间。结果见表5，各给药组可显著缩短大鼠强迫游泳不动时间。

表5 对大鼠强迫游泳时间的影响

组别	剂量 (/kg × d)	动物数 (n)	5' 内不动时间累计 / S ($\bar{X} \pm SD$)
对照组		10	191.3 ± 47.4
赛乐特	4mg × 20	10	86.8 ± 27.2**
本发明颗粒剂	0.8g × 20	10	146.9 ± 29.2*
本发明颗粒剂	1.6g × 20	10	134.6 ± 25.5*

t 检验：与对照组比较 *P<0.05, **P<0.01。

三、实验结果

通过上述对鼠抗抑郁效应的影响实验，显示本发明颗粒剂可明显缩短大、小鼠强迫游泳不动时间，提高动物情绪、增强动物行为。这些实验结果说明本发明颗粒剂可用于治疗以焦虑不安、失眠多梦、心烦躁扰、体倦乏力为症状的抑郁症，有良好的抗抑郁作用。

下述实施例均能实现上述实验例的效果。

具体实施方式

实施例1： 颗粒剂的制备

桂枝 10kg	白芍 10kg	牡蛎 20kg
龙骨 20kg	柴胡 10kg	法半夏 15kg
五味子 7kg	竹茹 15kg	丹参 15kg
炒枣仁 10kg	炙甘草 6kg	大枣 6kg
黄连 2kg	生姜 10kg	炒大黄 4.5kg

以上15味原料药，加水煎煮三次，第一次加1605升水，煎煮2小时，第二次加1284升水，煎煮1小时，第三次加1284升水，煎煮0.5小时；煎煮过程中同时收集挥发油，合并煎液，滤过，滤液浓缩至80℃相对密度为1.2，加乙醇使含醇量为60%，搅拌，静置12小时，

取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃相对密度为 1.30—1.35 的稠膏，真空干燥，粉碎成细粉。按细粉、乳糖、糊精 1: 1: 1 的比例混合，加入乙醇，制成颗粒，干燥，喷入上述挥发油，混匀，制成颗粒剂，单位制剂为每袋，每袋 6 克。

实施例 2: 颗粒剂的制备

桂枝 5kg	白芍 17 kg	牡蛎 8 kg
龙骨 30 kg	柴胡 6 kg	半夏 25 kg
五味子 3 kg	竹茹 28 kg	丹参 9 kg
炒枣仁 15 kg	炙甘草 3 kg	大枣 10 kg
黄连 1 kg	生姜 14 kg	炒大黄 3 kg

以上 15 味原料药，加水煎煮三次，第一次加 1770 升水，煎煮 2 小时，第二次加 1416 升水，煎煮 1 小时，第三次加 1416 升水，煎煮 0.5 小时；煎煮过程中同时收集挥发油，合并煎液，滤过，滤液浓缩至 80℃相对密度为 1.2，加乙醇使含醇量为 60%，搅拌，静置 12 小时，取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃相对密度为 1.30—1.35 的稠膏，真空干燥，粉碎成细粉。取细粉 1 份，乳糖 1 份，糊精 1 份，加入乙醇，制成颗粒，干燥，喷入上述挥发油，混匀，制成颗粒剂，单位制剂为每袋，每袋 6 克。

实施例 3: 胶囊剂的制备

牡蛎 20kg	龙骨 20 kg	柴胡 10 kg
法半夏 15kg	竹茹 15kg	炙甘草 6kg
黄连 2kg	生姜 10kg	桂枝 10kg
白芍 10kg		

以上十味原料药，加水煎煮三次，第一次加 1416 升水，煎煮 2 小时，第二次加 1416 升水，煎煮 1 小时，第三次加 1133 升水，煎煮 1 小时；煎煮过程中同时收集挥发油，合并煎液，滤过，滤液浓缩至 80℃相对密度为 1.2，加乙醇使含醇量为 60%，搅拌，静置 12 小时，取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃相对密度为 1.30—1.35 的稠膏，真空干

燥，粉碎成细粉，加入常规辅料，按照常规工艺，制成胶囊剂，单位制剂为每粒，每粒 0.5 克。

实施例 4: 丸剂的制备

牡蛎 28kg	龙骨 7kg	柴胡 16kg
法半夏 7kg	竹茹 10kg	炙甘草 10kg
黄连 1.5kg	生姜 5kg	桂枝 10 kg
白芍 10 kg		

取原料药，混匀，粉碎成 15 目粗颗粒，加水 6 升，用微波萃取方法连续 60℃ 以下萃取 3 次，萃取液进行离心分离，浸液浓缩至相对密度为 1.30~1.35，加入常规辅料，按常规方法制成丸剂。

实施例 5: 片剂的制备

桂枝 10kg	白芍 10kg	牡蛎 20kg
龙骨 20kg	柴胡 10kg	法半夏 15kg
五味子 7kg	竹茹 15kg	丹参 15kg
炒枣仁 10kg	炙甘草 6kg	大枣 6kg
黄连 2kg	生姜 10kg	炒大黄 4.5kg

取原料药，混匀，粉碎成 17 目粗颗粒，加水 7 升，用微波萃取方法连续 60℃ 以下萃取 4 次，萃取液进行离心分离，浸液浓缩至相对密度为 1.30~1.35，加入常规辅料，按常规方法制成片剂，单位制剂为每片，每片 0.5 克。

实施例 6: 口服液的制备

牡蛎 28kg	龙骨 7kg	柴胡 16kg
法半夏 7kg	竹茹 10kg	炙甘草 10kg
黄连 1.5kg	生姜 5kg	桂枝 18kg
白芍 3kg		

取原料药，混匀，粉碎成 20 目粗颗粒，加水 7 升，用微波萃取方法连续 60℃ 以下萃取 2 次，萃取液进行离心分离，浸液浓缩至相对密度为 1.30~1.35，加入常规辅料，按常规方法制成口服液体剂，单

位制剂为每瓶，每瓶 10 毫升。

实施例 7: 颗粒剂的制备

牡蛎 8kg	龙骨 30kg	柴胡 6kg
法半夏 25kg	竹茹 28kg	炙甘草 3kg
黄连 1kg	生姜 14kg	桂枝 5 kg
白芍 17 kg		

以上十味原料药，加水煎煮 3 次，第一次加 1644 升水，煎煮 1.5 小时，第二次加 1370 升水，煎煮 1 小时，第三次加 1096 升水，煎煮 1 小时；煎煮过程中同时收集挥发油，合并煎液，滤过，滤液浓缩至 80℃相对密度为 1.2，加乙醇使含醇量为 60%，搅拌，静置 12 小时，取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃相对密度为 1.30—1.35 的稠膏，真空干燥，粉碎成细粉。取细粉 1 份，乳糖 1 份，糊精 1 份，加入乙醇，制成颗粒，干燥，喷入上述挥发油，混匀，制成颗粒剂，单位制剂为每袋，每袋 6 克。

实施例 8: 质量检测中的鉴别方法

A、取实施例 1 的药物组合物颗粒剂 6g，相当于生药量 32g 研细，加乙醇 30ml，室温浸渍 1 小时，时时振摇，滤过，滤液蒸干，残渣加水 20ml 使溶解，用水饱和的正丁醇振摇提取 3 次，每次 20ml，合并正丁醇提取液，用正丁醇饱和的水洗涤 1 次，弃去水层，正丁醇液置水浴上蒸干，残渣加乙醇 1ml 使溶解，加氧化铝 0.6g，在水浴上搅匀，干燥，装入预先装填好的粒度为 200—300 目、重量为 1g、内径为 10—15mm 的中性氧化铝吸附柱上，以 60ml 乙醇洗脱中性氧化铝吸附柱，收集洗脱液，蒸干，残渣加乙醇 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取芍药苷对照品，加乙醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述两种溶液各 10 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以 40: 5: 10: 0.2 氯仿 - 乙酸乙酯 - 甲醇 - 甲酸为展开剂，展开，取出，晾干，喷以 5% 香草醛硫酸溶液，加热至斑点显色清晰；供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点；

B、取实施例 1 的药物组合物颗粒剂 6g，相当于生药量 32g 研细，加乙醇 20ml，室温浸渍 1 小时，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取黄连对照药材 50mg，加甲醇 10ml，置水浴上加热回流 10 分钟，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 1ml 使溶解，作为对照药材溶液；再取盐酸小檗碱对照品，加甲醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述三种溶液各 2 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以 7: 1: 2 正丁醇—冰醋酸—水为展开剂，展开，取出，晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；在与对照品色谱相应的位置上，显相同的一个黄色荧光斑点；

C、取实施例 1 的药物组合物颗粒剂 6g，相当于生药量 32g 研细，加乙醇 30ml，加热回流 30 分钟，放冷，滤过，取 10ml，蒸干，残渣加水 10ml 使溶解，再加盐酸 1ml，置水浴上加热 30 分钟，立即冷却，用乙醚振摇提取 2 次，每次 10ml，合并乙醚提取液，挥去乙醚，残渣加醋酸乙酯 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取大黄对照药材 0.5g，用与供试品溶液制备的相同方法制成对照药材溶液；再取大黄酚、大黄素对照品，加甲醇制成每 1ml 各含 0.5mg 的混合溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述溶液各 5 μ l，分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 H 薄层板上，以 15: 5: 1 的 30—60℃ 石油醚—甲酸乙酯—甲酸的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同的 5 个橙黄色荧光斑点，在与对照品色谱相应的位置上，显相同的橙黄色荧光斑点；置氨气中熏，日光下检视，斑点变为红色。

实施例 9： 质量检测中的含量测定方法

照高效液相色谱法测定；色谱条件与系统适用性试验；用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；14: 86 乙腈—0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液为流动相；检测波长为 230nm；理论板数按芍药苷峰计算应不低于 1500；对照品溶液的制备：精密称取芍药苷对照品适量，加 50%乙醇制成每

1ml 含 0.1mg 溶液, 即得; 供试品溶液的制备: 取实施例 2 的药物组合物颗粒剂装量差异项下的内容物, 研细, 混匀, 取约 2g, 相当于生药量 10.7g 精密称定, 置三角瓶中, 精密加入 50%乙醇 50ml, 称定重量, 超声处理 30 分钟, 放冷, 再称定重量, 用 50%乙醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 用 $0.45\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 即得; 测定法: 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 $10\mu\text{l}$, 注入液相色谱仪, 测定, 即得; 含芍药苷 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$ 不得少于 16.0mg/日用剂量。

实施例 10: 质量检测方法

A、取实施例 1 的药物组合物颗粒剂 6g, 相当于生药量 32g 加乙醇 30ml, 室温浸渍 1 小时, 时时振摇, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加水 20ml 使溶解, 用水饱和的正丁醇振摇提取 3 次, 每次 20ml, 合并正丁醇提取液, 用正丁醇饱和的水洗涤 1 次, 弃去水层, 正丁醇液置水浴上蒸干, 残渣加乙醇 1ml 使溶解, 加氧化铝 0.6g, 在水浴上搅匀, 干燥, 装入预先装填好的粒度为 200—300 目、重量为 1g、内径为 10—15mm 的中性氧化铝吸附柱上, 以 60ml 乙醇洗脱中性氧化铝吸附柱, 收集洗脱液, 蒸干, 残渣加乙醇 1ml 使溶解, 作为供试品溶液; 另取芍药苷对照品, 加乙醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液, 作为对照品溶液; 照薄层色谱法试验, 吸取上述两种溶液各 $10\mu\text{l}$, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以 40: 5: 10: 0.2 氯仿—乙酸乙酯—甲醇—甲酸为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 喷以 5%香草醛硫酸溶液, 加热至斑点显色清晰; 供试品色谱中, 在与对照品色谱相应的位置上, 显相同颜色的斑点;

B、取实施例 1 的药物组合物颗粒剂 6g, 相当于生药量 32g 研细, 加乙醇 20ml, 室温浸渍 1 小时, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加甲醇 1ml 使溶解, 作为供试品溶液; 另取黄连对照药材 50mg, 加甲醇 10ml, 置水浴上加热回流 10 分钟, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加甲醇 1ml 使溶解, 作为对照药材溶液; 再取盐酸小檗碱对照品, 加甲醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液, 作为对照品溶液; 照薄层色谱法试验, 吸取上述三种溶液各 $2\mu\text{l}$, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以 7: 1: 2 正丁醇—冰醋酸—水

为展开剂,展开,取出,晾干,置 365nm 紫外光灯下检视;供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点;在与对照品色谱相应的位置上,显相同的一个黄色荧光斑点;

C、取实施例 1 的药物组合物颗粒剂 6g,相当于生药量 32g 研细,加乙醇 30ml,加热回流 30 分钟,放冷,滤过,取 10ml,蒸干,残渣加水 10ml 使溶解,再加盐酸 1ml,置水浴上加热 30 分钟,立即冷却,用乙醚振摇提取 2 次,每次 10ml,合并乙醚提取液,挥去乙醚,残渣加醋酸乙酯 1ml 使溶解,作为供试品溶液;另取大黄对照药材 0.5g,用与供试品溶液制备的相同方法制成对照药材溶液;再取大黄酚、大黄素对照品,加甲醇制成每 1ml 各含 0.5mg 的混合溶液,作为对照品溶液;照薄层色谱法试验,吸取上述溶液各 5 μ l,分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 H 薄层板上,以 15: 5: 1 的 30—60℃ 石油醚—甲酸乙酯—甲酸的上层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,置 365nm 紫外光灯下检视;供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同的 5 个橙黄色荧光斑点,在与对照品色谱相应的位置上,显相同的橙黄色荧光斑点;置氨气中熏,日光下检视,斑点变为红色;

照高效液相色谱法测定;色谱条件与系统适用性试验;用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;14: 86 乙腈—0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液为流动相;检测波长为 230nm;理论板数按芍药苷峰计算应不低于 1500;对照品溶液的制备:精密称取芍药苷对照品适量,加 50%乙醇制成每 1ml 含 0.1mg 溶液,即得;供试品溶液的制备:取实施例 1 的药物组合物颗粒剂 2g,相当于生药量 10.7g 研细,混匀,取约 2g,精密称定,置三角瓶中,精密加入 50%乙醇 50ml,称定重量,超声处理 30 分钟,放冷,再称定重量,用 50%乙醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过,即得;测定法:分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l,注入液相色谱仪,测定,即得;含芍药苷 $C_{23}H_{28}O_{11}$ 不得少于 20.0mg/日用剂量。

实施例 11: 质量检测方法

A、取实施例 3 的药物组合物胶囊剂 4g，相当于生药量 32g 加乙醇 30ml，室温浸渍 1 小时，时时振摇，滤过，滤液蒸干，残渣加水 20ml 使溶解，用水饱和的正丁醇振摇提取 3 次，每次 20ml，合并正丁醇提取液，用正丁醇饱和的水洗涤 1 次，弃去水层，正丁醇液置水浴上蒸干，残渣加乙醇 1ml 使溶解，加氧化铝 0.6g，在水浴上搅匀，干燥，装入预先装填好的粒度为 200—300 目、重量为 1g、内径为 10—15mm 的中性氧化铝吸附柱上，以 60ml 乙醇洗脱中性氧化铝吸附柱，收集洗脱液，蒸干，残渣加乙醇 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取芍药苷对照品，加乙醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述两种溶液各 10 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以 40: 5: 10: 0.2 氯仿 - 乙酸乙酯 - 甲醇 - 甲酸为展开剂，展开，取出，晾干，喷以 5% 香草醛硫酸溶液，加热至斑点显色清晰；供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点；

B、取实施例 3 的药物组合物胶囊剂 4g，相当于生药量 32g 研细，加乙醇 20ml，室温浸渍 1 小时，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取黄连对照药材 50mg，加甲醇 10ml，置水浴上加热回流 10 分钟，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 1ml 使溶解，作为对照药材溶液；再取盐酸小檗碱对照品，加甲醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述三种溶液各 2 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以 7: 1: 2 正丁醇 - 冰醋酸 - 水为展开剂，展开，取出，晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；在与对照品色谱相应的位置上，显相同的一个黄色荧光斑点；

C、取实施例 3 的药物组合物胶囊剂 4g，相当于生药量 32g 研细，加乙醇 30ml，加热回流 30 分钟，放冷，滤过，取 10ml，蒸干，残渣加水 10ml 使溶解，再加盐酸 1ml，置水浴上加热 30 分钟，立即冷却，用乙醚振摇提取 2 次，每次 10ml，合并乙醚提取液，挥去乙醚，残渣加醋酸乙酯 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取大黄对照药材 0.5g，

用与供试品溶液制备的相同方法制成对照药材溶液；再取大黄酚、大黄素对照品，加甲醇制成每 1ml 各含 0.5mg 的混合溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述溶液各 5 μ l，分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 H 薄层板上，以 15: 5: 1 的 30—60℃ 石油醚—甲酸乙酯—甲酸的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同的 5 个橙黄色荧光斑点，在与对照品色谱相应的位置上，显相同的橙黄色荧光斑点；置氨气中熏，日光下检视，斑点变为红色；

照高效液相色谱法测定；色谱条件与系统适用性试验；用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；14: 86 乙腈—0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液为流动相；检测波长为 230nm；理论板数按芍药苷峰计算应不低于 1500；对照品溶液的制备：精密称取芍药苷对照品适量，加 50%乙醇制成每 1ml 含 0.1mg 溶液，即得；供试品溶液的制备：取实施例 3 的药物组合物胶囊剂 1.34g，相当于生药量 10.7g 研细，混匀，精密称定，置三角瓶中，精密加入 50%乙醇 50ml，称定重量，超声处理 30 分钟，放冷，再称定重量，用 50%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过，即得；测定法：分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入液相色谱仪，测定，即得；含芍药苷 $C_{23}H_{28}O_{11}$ 不得少于 24.0mg/日用剂量。

实施例 12： 质量检测方法

A、取实施例 5 的药物组合物片剂 8g，相当于生药量 32g 加乙醇 30ml，室温浸渍 1 小时，时时振摇，滤过，滤液蒸干，残渣加水 20ml 使溶解，用水饱和的正丁醇振摇提取 3 次，每次 20ml，合并正丁醇提取液，用正丁醇饱和的水洗涤 1 次，弃去水层，正丁醇液置水浴上蒸干，残渣加乙醇 1ml 使溶解，加氧化铝 0.6g，在水浴上搅匀，干燥，装入预先装填好的粒度为 200—300 目、重量为 1g、内径为 10—15mm 的中性氧化铝吸附柱上，以 60ml 乙醇洗脱中性氧化铝吸附柱，收集洗脱液，蒸干，残渣加乙醇 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取芍药苷

对照品，加乙醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述两种溶液各 10 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以 40: 5: 10: 0.2 氯仿—乙酸乙酯—甲醇—甲酸为展开剂，展开，取出，晾干，喷以 5% 香草醛硫酸溶液，加热至斑点显色清晰；供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点；

B、取实施例 5 的药物组合物片剂 8g，相当于生药量 32g 研细，加乙醇 20ml，室温浸渍 1 小时，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取黄连对照药材 50mg，加甲醇 10ml，置水浴上加热回流 10 分钟，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇 1ml 使溶解，作为对照药材溶液；再取盐酸小檗碱对照品，加甲醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述三种溶液各 2 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以 7: 1: 2 正丁醇—冰醋酸—水为展开剂，展开，取出，晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；在与对照品色谱相应的位置上，显相同的一个黄色荧光斑点；

C、取实施例 5 的药物组合物片剂 8g，相当于生药量 32g 研细，加乙醇 30ml，加热回流 30 分钟，放冷，滤过，取 10ml，蒸干，残渣加水 10ml 使溶解，再加盐酸 1ml，置水浴上加热 30 分钟，立即冷却，用乙醚振摇提取 2 次，每次 10ml，合并乙醚提取液，挥去乙醚，残渣加醋酸乙酯 1ml 使溶解，作为供试品溶液；另取大黄对照药材 0.5g，用与供试品溶液制备的相同方法制成对照药材溶液；再取大黄酚、大黄素对照品，加甲醇制成每 1ml 各含 0.5mg 的混合溶液，作为对照品溶液；照薄层色谱法试验，吸取上述溶液各 5 μ l，分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 H 薄层板上，以 15: 5: 1 的 30—60℃ 石油醚—甲酸乙酯—甲酸的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置 365nm 紫外光灯下检视；供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同的 5 个橙黄色荧光斑点，在与对照品色谱相应的位置上，显相同的橙黄色荧光斑点；置氨气中熏，日光下检视，斑点变为红色；

照高效液相色谱法测定；色谱条件与系统适用性试验：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；14: 86 乙腈—0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液为流动相；检测波长为 230nm；理论板数按芍药苷峰计算应不低于 1500；对照品溶液的制备：精密称取芍药苷对照品适量，加 50%乙醇制成每 1ml 含 0.1mg 溶液，即得；供试品溶液的制备：取实施例 5 的药物组合片剂 2.7g，相当于生药量 10.7g 研细，混匀，精密称定，置三角瓶中，精密加入 50%乙醇 50ml，称定重量，超声处理 30 分钟，放冷，再称定重量，用 50%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，即得；测定法：分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μl ，注入液相色谱仪，测定，即得；含芍药苷 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$ 不得少于 18.0mg/日用剂量。

权 利 要 求

1、一种治疗抑郁症、失眠症或神经衰弱症的中药组合物，其特征在于该中药组合物的原料药组成为：

牡蛎 4-35 重量份	龙骨 4-35 重量份	柴 胡 2-20 重量份
法半夏 5-30 重量份	竹茹 5-30 重量份	炙甘草 1-12 重量份
黄连 0.5-3 重量份	生姜 2-20 重量份	桂 枝 2-20 重量份
白芍 2-20 重量份。		

2、如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于该中药组合物的原料药组成为：

牡蛎 8 重量份	龙骨 30 重量份	柴胡 6 重量份
法半夏 25 重量份	竹茹 28 重量份	炙甘草 3 重量份
黄连 1 重量份	生姜 14 重量份	桂枝 5 重量份
白芍 17 重量份。		

3、如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于该中药组合物的原料药组成为：

牡蛎 20 重量份	龙骨 20 重量份	柴胡 10 重量份
法半夏 15 重量份	竹茹 15 重量份	炙甘草 6 重量份
黄连 2 重量份	生姜 10 重量份	桂枝 10 重量份
白芍 10 重量份。		

4、如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于该中药组合物的原料药组成为：

牡蛎 28 重量份	龙骨 7 重量份	柴胡 16 重量份
法半夏 7 重量份	竹茹 10 重量份	炙甘草 10 重量份
黄连 1.5 重量份	生姜 5 重量份	桂枝 18 重量份
白芍 3 重量份。		

5、如权利要求 1、2、3 或 4 所述的中药组合物，其特征在于该药物组合物还加入如下重量份的原料药：

五味子 1-14 重量份 丹参 5-30 重量份
炒枣仁 2-20 重量份 大枣 1-12 重量份
炒大黄 1-10 重量份。

6、如权利要求 5 所述的中药组合物，其特征在于该药物组合物加入的原料药为：

五味子 3 重量份 丹参 9 重量份
炒枣仁 15 重量份 大枣 10 重量份
炒大黄 3 重量份。

7、如权利要求 5 所述的中药组合物，其特征在于该药物组合物加入的原料药为：

五味子 7 重量份 丹参 15 重量份
炒枣仁 10 重量份 大枣 6 重量份
炒大黄 4.5 重量份。

8、如权利要求 5 所述的中药组合物，其特征在于该药物组合物加入的原料药为：

五味子 12 重量份 丹参 25 重量份
炒枣仁 3 重量份 大枣 4 重量份
炒大黄 8 重量份。

9、如权利要求 1、2、3、4、6、7 或 8 所述的中药组合物的制备方法，其特征在于该方法任选如下一种：

A. 取原料药，加水煎煮 2-4 次，第一次加原料药总重量 8-12 倍的水，煎煮 1-3 小时，第二次加 8-12 倍的原料药总重量的水，煎煮 0.5-1.5 小时，第三次加 8-12 倍的原料药总重量的水，煎煮 0.5-1 小时；煎煮过程中同时收集挥发油，合并煎液，滤过，滤液浓缩至 80℃-90℃相对密度为 1.2，加乙醇使含醇量为 60%，搅拌，静置 10-16 小时，取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃-70℃相对密度为 1.30-1.35 的稠膏，加入常规辅料，按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂；

B. 取原料药, 混匀, 粉碎成 10~20 目粗颗粒, 加 5~7 倍的原料药总重量的水, 用微波萃取方法连续 60℃ 以下萃取 2-4 次, 萃取液进行离心分离, 浸液浓缩至相对密度为 1.30~1.35, 加入常规辅料, 按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂。

10、如权利要求 5 所述的中药组合物的制备方法, 其特征在于该方法任选如下一种:

A. 取原料药, 加水煎煮 2-4 次, 第一次加 8-12 倍的原料药总重量的水, 煎煮 1-3 小时, 第二次加 8-12 倍的原料药总重量的水, 煎煮 0.5-1.5 小时, 第三次加 8-12 倍的原料药总重量的水, 煎煮 0.5-1 小时; 煎煮过程中同时收集挥发油, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩至 80℃ - 90℃ 相对密度为 1.2, 加乙醇使含醇量为 60%, 搅拌, 静置 10-16 小时, 取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃ - 70℃ 相对密度为 1.30—1.35 的稠膏, 加入常规辅料, 按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂;

B. 取原料药, 混匀, 粉碎成 10~20 目粗颗粒, 加 5~7 倍的原料药总重量的水, 用微波萃取方法连续 60℃ 以下萃取 2-4 次, 萃取液进行离心分离, 浸液浓缩至相对密度为 1.30~1.35, 加入常规辅料, 按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂。

11、如权利要求 9 所述的中药组合物的制备方法, 其特征在于胶囊剂的制备方法任选如下一种:

A. 取原料药, 加水煎煮三次, 第一次加 10 倍的原料药总重量的水, 煎煮 2 小时, 第二次加 8 倍的原料药总重量的水, 煎煮 1 小时, 第三次加 8 倍的原料药总重量的水, 煎煮 0.5 小时; 煎煮过程中同时收集挥发油, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩至 80℃ 相对密度为 1.2, 加乙醇使含醇量为 60%, 搅拌, 静置 12 小时, 取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃ 相对密度为 1.30 的稠膏, 加入常规辅料, 按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂;

B. 取原料药, 混匀, 粉碎成 15 目粗颗粒, 加 6 倍的原料药总重量

的水,用微波萃取方法连续 60℃以下萃取 2 次,萃取液进行离心分离,净浸液浓缩至相对密度为 1.35,加入常规辅料,按常规方法制成胶囊剂、丸剂、片剂、颗粒剂、口服液体制剂或注射剂。

12、如权利要求 10 所述的中药组合物的制备方法,其特征在于胶囊剂的制备方法任选如下一种:

A. 取原料药,加水煎煮三次,第一次加 10 倍的原料药总重量的水,煎煮 2 小时,第二次加 8 倍的原料药总重量的水,煎煮 1 小时,第三次加 8 倍的原料药总重量的水,煎煮 0.5 小时;煎煮过程中同时收集挥发油,合并煎液,滤过,滤液浓缩至 80℃相对密度为 1.2,加乙醇使含醇量为 60%,搅拌,静置 12 小时,取上清液回收乙醇并浓缩至 60℃相对密度为 1.30 的稠膏,加入常规辅料,按常规方法制成胶囊剂;

B. 取原料药,混匀,粉碎成 15 目粗颗粒,加水 6 倍的原料药总重量的,用微波萃取方法连续 60℃以下萃取 2 次,萃取液进行离心分离,净浸液浓缩至相对密度为 1.35,加入常规辅料,按常规方法制成胶囊剂。

13、如权利要求 6、7 或 8 所述的中药组合物的质量检测方法,其特征在于该方法包括如下鉴别中的一种和/或几种:

A. 取本药物组合物日用剂量的 1/3-1/2,相当于生药量 21~42g,研细,加乙醇 30ml,室温浸渍 1 小时,时时振摇,滤过,滤液蒸干,残渣加水 20ml 使溶解,用水饱和的正丁醇振摇提取 3 次,每次 20ml,合并正丁醇提取液,用正丁醇饱和的水洗涤 1 次,弃去水层,正丁醇液置水浴上蒸干,残渣加乙醇 1ml 使溶解,加氧化铝 0.6g 在水浴上搅匀,干燥,装入预先装填好的粒度为 200—300 目、重量为 1g、内径为 10—15mm 的中性氧化铝吸附柱上,以 60ml 乙醇洗脱中性氧化铝吸附柱,收集洗脱液,蒸干,残渣加乙醇 1ml 使溶解,作为供试品溶液;另取芍药苷对照品,加乙醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液,作为对照品溶液;照薄层色谱法试验,吸取上述两种溶液各 10 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以 40:5:10:0.2 氯仿—乙酸乙酯—甲醇—甲酸为展开剂,

展开,取出,晾干,喷以 5%香草醛硫酸溶液,加热至斑点显色清晰;供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点;

B.取药物组合物日用剂量的 $1/3-1/2$,相当于生药量 21~42g,研细,加乙醇 20ml,室温浸渍 1 小时,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇 1ml 使溶解,作为供试品溶液;另取黄连对照药材 50mg,加甲醇 10ml,置水浴上加热回流 10 分钟,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇 1ml 使溶解,作为对照药材溶液;再取盐酸小檗碱对照品,加甲醇制成每 1ml 含 0.5mg 的溶液,作为对照品溶液;照薄层色谱法试验,吸取上述三种溶液各 2 μ l,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以 7: 1: 2 正丁醇—冰醋酸—水为展开剂,展开,取出,晾干,置 365nm 紫外光灯下检视;供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点;在与对照品色谱相应的位置上,显相同的一个黄色荧光斑点;

C.取本药物组合物日用剂量的 $1/3-1/2$,相当于生药量 21~42g,研细,加乙醇 30ml,加热回流 30 分钟,放冷,滤过,取 10ml,蒸干,残渣加水 10ml 使溶解,再加盐酸 1ml,置水浴上加热 30 分钟,立即冷却,用乙醚振摇提取 2 次,每次 10ml,合并乙醚提取液,挥去乙醚,残渣加醋酸乙酯 1ml 使溶解,作为供试品溶液;另取大黄对照药材 0.5g,用与供试品溶液制备的相同方法制成对照药材溶液;再取大黄酚、大黄素对照品,加甲醇制成每 1ml 各含 0.5mg 的混合溶液,作为对照品溶液;照薄层色谱法试验,吸取上述溶液各 5 μ l,分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 H 薄层板上,以 15: 5: 1 的 30—60℃ 石油醚—甲酸乙酯—甲酸的上层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,置 365nm 紫外光灯下检视;供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同的 5 个橙黄色荧光斑点,在与对照品色谱相应的位置上,显相同的橙黄色荧光斑点;置氨气中熏,日光下检视,斑点变为红色。

14、如权利要求 6、7 或 8 所述的中药组合物的质量检测方法,其特征在于该方法包括如下含量测定:

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

基硅烷键合硅胶为填充剂；14: 86 乙腈—0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液为流动相；检测波长为 230nm；理论板数按芍药苷峰计算应不低于 1500；对照品溶液的制备：精密称取芍药苷对照品适量，加 50%乙醇制成每 1ml 含 0.1mg 溶液，即得；供试品溶液的制备：取本药物组合物日用剂量的 1/6~1/9，相当于生药量 5.4~16.1g，研细，混匀，置三角瓶中，精密加入 50%乙醇 50ml，称定重量，超声处理 30 分钟，放冷，再称定重量，用 50%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，即得；测定法：分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μl ，注入液相色谱仪，测定，即得；含芍药苷 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$ 不得少于 16.0-24.0mg/日用剂量。

15、如权利要求 1、2、3、4、6、7 或 8 所述的中药组合物在制备治疗抑郁症、失眠症或神经衰弱症的药物中的应用。

16、如权利要求 5 所述的中药组合物在制备治疗抑郁症、失眠症或神经衰弱症的药物中的应用。

17、如权利要求 15 所述的应用，其特征在于其中治疗抑郁症是指本组合物具有交通心肾，化痰安神、疏肝解郁或凝神定志的作用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/002362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC A61K,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI,EPODOC,PAJ,CNKI,CNPAT, zingiber+/all, bambus+/all, pinelli+/all, coptidi+/all, paeoni+/all, cinnamom+/all, glycyrrhiz+/all, bupleur+/all, ostre+/all, dracon+/all, depression, insomnia, neurasthenia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1383867A(GUILONG MEDICINE CO LTD SHANXI),11 Dec.2002(11.12.2002),claims	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 13 Sep.2007(13.09.2007)	Date of mailing of the international search report 11 Oct. 2007 (11.10.2007)
--	--

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

TIANHongyang

Telephone No. (86-10)62085325

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/002362

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K36/9068(2006.01)i

A61K36/899(2006.01)i

A61K36/8888(2006.01)i

A61K36/718(2006.01)i

A61K36/71(2006.01)i

A61K36/54(2006.01)i

A61K36/484(2006.01)i

A61K36/233(2006.01)i

A61K35/56(2006.01)i

A61K35/02(2006.01)i

A61P25/20(2006.01)i

A61P25/24(2006.01)i

A61K125/00(2006.01)n

A61K135/00(2006.01)n

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2007/002362

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1383867A	11 Dec.2002(11.12.2002)	none	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2007/002362

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC A61K,A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,PAJ,CNKI,CNPAT,姜,竹茹,半夏,黄连,白芍,桂枝,甘草,柴胡,牡蛎,龙骨,抑郁,失眠,神经衰弱
zingiber+/all, bambus+/all, pinelli+/all, coptidi+/all, paeoni+/all, cinnamom+/all, glycyrrhiz+/all, bupleur+/all, ostre+/all,
dracon+/all, depression, insomnia, neurasthenia

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1383867A(山西桂龙医药有限公司),11.12 月 2002(11.12.2002),权利要求	1-17

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
13.9 月 2007(13.09.2007)国际检索报告邮寄日期
11.10 月 2007 (11.10.2007)中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451授权官员
田洪昶
电话号码: (86-10) 62085325

主题的分类

A61K36/9068(2006.01)i

A61K36/899(2006.01)i

A61K36/8888(2006.01)i

A61K36/718(2006.01)i

A61K36/71(2006.01)i

A61K36/54(2006.01)i

A61K36/484(2006.01)i

A61K36/233(2006.01)i

A61K35/56(2006.01)i

A61K35/02(2006.01)i

A61P25/20(2006.01)i

A61P25/24(2006.01)i

A61K125/00(2006.01)n

A61K135/00(2006.01)n

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/002362

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1383867A	11.12 月 2002(11.12.2002)	无	