

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95131393

※申請日期：95.8.21

※IPC 分類：

A61K 36/232 (2006.01)

A61K 36/236 (2006.01)

A61K 36/804 (2006.01)

A61K 36/74 (2006.01)

A61K 36/486 (2006.01)

A61K 36/536 (2006.01)

A61K 36/482 (2006.01)

A61K 36/66 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

治療頭痛的中藥組合物及其製劑和製備方法

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

天津天士力製藥股份有限公司

代表人：(中文/英文) 閔希軍

住居所或營業所地址：(中文/英文)

中國天津市北辰區北辰科技園遼河東路 1 號 郵編：300402

國 籍：(中文/英文) 中國

三、發明人：(共 12 人)

1. 姓 名：(中文/英文)

吳迺峰

國 籍：(中文/英文) 中國

2. 姓 名：(中文/英文)

閔希軍

國 籍：(中文/英文) 中國

3. 姓 名：(中文/英文)

章順楠

國 籍：(中文/英文) 中國

4. 姓 名：(中文/英文)

楊建會

國 籍：(中文/英文) 中國

5. 姓 名：(中文/英文)

張洪坡

國 籍：(中文/英文) 中國

6. 姓 名：(中文/英文)

董莉娜

國 籍：(中文/英文) 中國

7. 姓 名：(中文/英文)

劉 彤

國 籍：(中文/英文) 中國

8. 姓 名：(中文/英文)

孫 豔

國 籍：(中文/英文) 中國

9. 姓 名：(中文/英文)

周立紅

國 籍：(中文/英文) 中國

10. 姓 名：(中文/英文)

王 輝

國 籍：(中文/英文) 中國

11. 姓 名：(中文/英文)

馬 潔

國 籍：(中文/英文) 中國

12. 姓 名：(中文/英文)

葉正良

國 籍：(中文/英文) 中國

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，

其事實發生日期為： 年 月 日。

☐ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及中藥領域，特別涉及由中藥製成的治療頭痛的組合物及其製劑和製備方法。

【先前技術】

中國專利（專利號：93100050.5）公開了一種由當歸、川芎等組成的藥物組合物。它是在祖國醫學理論的指導下，並經多年臨床實踐總結而成，具有治療內傷引起的頭痛的作用。臨床上適用於血管神經性頭痛、偏頭痛以及高血壓引起的頭暈、頭痛等症狀。按本處方比例，可以製成藥劑學上任何一種劑型。其中的顆粒劑型由天津天士力制藥股份有限公司生產，名稱為“養血清腦顆粒”。獲准的“功能與主治”為養血平肝，活血通絡。用於血虛肝亢所致各種頭痛、創傷性腦神經綜合症、眩暈眼花、心煩易怒、失眠多夢等。臨床上主要用於治療血虛、血瘀、陰虛陽亢所致的頭痛。由於其確切的療效，自上市以來，贏得了廣大患者的信賴。

雖然臨床上該藥物取得了廣泛的認可，但其中細辛的使用還有值得商榷之處。

很久以來，對於細辛的使用劑量就有廣泛的爭論。古有“細辛用量不過錢”的說法，足以說明其用量是非常講究的。

細辛是臨床常用的中藥之一，首載于《神農本草經》。其性味辛、溫，有小毒，歸肺、腎、心經。具有解表、祛

風止痛通竅，溫肺化飲的作用，適用於風寒感冒、頭痛、牙痛、風濕痹痛等疾病的治療。

現代藥理學研究表明，細辛的毒性主要來自於其所含的揮發油成分，大劑量的揮發油可以導致動物興奮，繼而麻痺隨意運動以及呼吸運動逐漸減弱，反射消失，終因呼吸麻痺而死亡（丁濤，中藥不良反應及其防治[M] 北京，中國中醫藥出版社，1992.85）。

顆粒劑是在沖劑的基礎上發展起來的一種新劑型，近10年來國內發展迅速，它即保持了沖劑服用、貯藏及運輸方便的特色，又克服了沖劑含糖量較大的缺點，使老年人及糖尿病患者也能服用。由於大大減少了輔料用量，因此其體積更小，相對含藥量也較沖劑高。但顆粒劑由於浸膏含量大，添加劑少，易產生吸潮、結塊及變色等現象，同時藥物苦味極大，某些藥對胃有較強刺激性或在胃中易被破壞，這些均為顆粒劑需要解決的問題。

經過長期的實踐，本發明人發現將藥物適當提取後加入適當輔料製成丸劑，並採用薄膜包衣技術製成包衣的濃縮丸劑。可以有效地避免每次服用量大、易吸濕、沖服時味苦、酸澀口感欠佳的問題。

【發明內容】

本發明目的在於優化現有技術的處方，提供一種不含細辛的治療頭痛的組合物。

本發明用於治療頭痛的中藥組合物由下列重量配比的藥材製成：

當歸 5~15%、川芎 5~15%、白芍 2~10%、熟地 2~10%、勾藤 7~17%、雞血藤 7~17%、夏枯草 7~17%、決明子 7~17%、珍珠母 7~17%、元胡 3~10%。

優選原料配比為：

當歸 5~8%、川芎 5~8%、白芍 3~7%、熟地 3~7%、勾藤 10~15%、雞血藤 10~15%、夏枯草 10~15%、決明子 10~15%、珍珠母 10~15%、元胡 3~10%。

最佳的原料配比為：

當歸 6.85%、川芎 6.85%、白芍 5.5%、熟地 5.5%、勾藤 13.69%、雞血藤 13.69%、夏枯草 13.69%、決明子 13.69%、珍珠母 13.69%、元胡 6.85%。

按照傳統中醫藥的方法，可以將本發明藥物組合物製成湯劑直接服用，也可以經過提取加工製成提取物與適當的輔料一起製成藥劑學上任意製劑。

因此，本發明的另一目的在於提供含有該組合物的常規藥物製劑，所述的藥物製劑是用制藥領域常規的制藥方法，按照上述原料配比，加入常規的藥用載體製成的。

本發明組合物的藥物製劑中優選的是適於口服的製劑，如口服固體製劑，液體製劑以及緩釋或控釋製劑等，所述的口服製劑包括片劑、膠囊、顆粒劑、丸劑、粉劑以及可緩釋或控釋的各種製劑等，優選濃縮丸劑，更優選薄膜包衣的丸劑，特別優選胃溶型薄膜包衣的丸劑。

本發明藥物組合物的胃溶型薄膜包衣丸劑很好地克服現有顆粒製劑帶來的問題，例如浸膏含量大、易產生吸潮、

結塊及變色等製劑和儲存方面的問題，以及藥物苦味極大、對胃有較強刺激性和有效成分在胃中易被破壞等服用方面的問題。試驗結果表明，本發明的濃縮丸劑，特別是胃溶型薄膜包衣的丸劑（以下或稱“養血清腦丸”）與現有技術已知的顆粒劑（以下或稱“養血清腦顆粒”）具有相似的溶出曲線，說明該丸劑和顆粒劑具有一致的體外溶出效果。

本發明丸劑可含有常規的藥用輔料和粘合劑，所述的輔料選自下列材料：糊精、澱粉、低取代羥丙基纖維素和微晶纖維素，優選微晶纖維素；輔料用量為藥材乾粉量的25%以上，優選輔料的用量為藥材乾粉量的28~35%；以及所述的選自下列材料：水、20~30%（v/v）的乙醇水溶液和蜂蜜水，優選粘合劑為水。粘合劑的用量以能達到粘合效果為宜。

本文中所使用的術語“素丸”是指藥學領域一般意義上的丸劑，並特指未包衣的丸劑。

本文中所使用的術語“丸劑”或“濃縮丸”是指將藥材提取濃縮後與輔料製成的丸劑。

本文中所使用的術語“相對密度”是指以 1g/cm^3 的水（4℃）作為參考密度時的密度值。

本發明的另一目的還在於提供了該組合物的製備方法。

按照傳統中醫藥的方法，可以將本發明藥物組合物製成湯劑直接服用，也可以經過提取加工製成提取物與適當

的輔料一起製成藥劑學上任意製劑。

其中可以選擇將當歸、白芍、川芎或元胡等藥材單獨或任意組合提取加工製成提取物，所述的提取方法選自（但並不限於此）：水提醇沉法、超聲提取法或超臨界萃取法等。

為了便於理解，現將白芍、川芎、元胡以及當歸四味藥材的提取方法舉例描述如下，但並不限於此。

白芍超聲提取法：取白芍藥材，粉碎，加水超聲提取，濃縮得白芍提取物。

白芍、川芎、元胡或當歸的醇提取法：取藥材粉碎，加乙醇回流提取，濃縮回收乙醇，繼續濃縮得提取物。

當歸超臨界萃取法：取當歸藥材，適當條件下採用二氧化碳超臨界萃取，過濾得當歸提取物。

當歸水提取加樹脂法：取當歸的水煮醇沉澱物加熱蒸餾水溶解，用氫氧化鈣飽和液調 pH 值，放置過夜抽濾，濾液用硫酸調 pH5-6，冰存過夜，抽濾，濾液通過陰陽離子混合樹脂交換，交換液濃縮至一定體積，加乙醇沉澱，冰存過夜抽濾，將醇沉物揮去乙醇並濃縮得當歸提取物。

當歸蒸餾提取法：稱取當歸粉於燒瓶中，用蒸餾水進行回流浸提，然後將原料及浸液在一定條件下，減壓蒸餾，得當歸餾出液，然後加入適量的 NaCl 靜置分層，用分液漏斗將當歸揮發油分離出，剩餘物濃縮得當歸提取物。

川芎乙醇加樹脂法：取川芎飲片，粉碎，用乙醇于索氏回流提取裝置中回流提取，抽濾，抽濾液減壓濃縮至幹，再加適量水，加熱使溶解，濾過，濾液加到已處理好的大

孔樹脂柱上，先用水洗脫，棄去，再用乙醇洗脫，合併洗脫液，回收乙醇後，繼續濃縮得川芎提取物。

川芎乙醇提取法：取川芎藥材，適當粉碎，加乙醇提取若干次，合併提取液，濾過，回收乙醇，濃縮得川芎提取物。

除上述藥材單獨提取外，所述川芎、當歸和白芍還可以混合提取，主要為：取經粉碎的白芍、川芎和當歸藥材，沸水煮提，濾過，合併濾液，並將濾液適當濃縮；在濃縮液中加入乙醇進行醇沉，靜置，上清液回收乙醇，濃縮成浸膏，得藥材提取物。

具體地，本發明還提供了一種上述組合物的製備方法，該方法包括下列步驟：

a).按上述任一重量配比取藥材：

b).當歸、川芎、白芍和元胡可分別用乙醇提取製備提取液，然後合併待用；或在四種藥材的混合物中加入乙醇，加熱回流進行提取，提取液儲存備用；

c).將上一步驟的藥渣與除鉤藤外的其餘五味藥材加水煎煮多次，在最後一次煎煮時加入鉤藤，合併所得到的煎液，濃縮；

d).將上一步驟得到的濃縮煎液加乙醇沉澱，上清液與回流液合併，濃縮並回收乙醇得到浸膏形式的組合物；和

e).將所獲得的提取物加入適當輔料製成所需的藥物製劑。

優選的，步驟（b）中將當歸、川芎、白芍和元胡的混

合物加乙醇加熱回流，進行提取；回流液儲存備用；得到的藥渣與除鉤藤外的其餘五味加水煎煮三次，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，濃縮至相對密度為 55°C 下 1.09~1.13，加乙醇沉澱，上清液與回流液合併，回收乙醇得藥材提取物。

其中，上述方法的步驟 (b) 中的乙醇濃度為 60%~80% (v/v)，優選為大約 70% (v/v)；每一次回流時間為 0.5~1.5 小時，優選大約 1 小時；得到的藥渣與其他藥物煎煮時，每一次煎煮的時間為 0.5~1.5 小時，優選大約 1 小時，濃縮後浸膏的相對密度優選為大約 1.10 (55°C)；所述步驟 (c) 中，進行煎煮時加入水的重量優選為藥材重量的 5 倍；所述步驟 (d) 加入乙醇進行沉澱應使最後的含醇量達 60%~70% (v/v)，優選為大約 65% (v/v)；濃縮後浸膏的相對密度為大約 1.15 (55°C)。

用上述方法所得到的浸膏形式的提取物可以採用現有技術的常規乾燥方法進行乾燥，得到乾燥的浸膏或浸膏粉，其中所述乾燥步驟可採用噴霧乾燥法，進風溫度 $165\sim 205^{\circ}\text{C}$ ，優選進風溫度大約 185°C 。

本發明的上述製備方法還包括將得到的浸膏、幹浸膏或浸膏粉與藥用載體一起製成所需的製劑，優選丸劑，更優選包衣的丸劑，特別優選胃溶型薄膜包衣的丸劑。

因此，本發明的方法還包括對丸劑進行包衣的步驟。所述的包衣步驟可以選擇現有技術已知的薄膜包衣和普通包衣兩種技術，優選採用胃溶型薄膜包衣。

具體的，其中的薄膜包衣可以採用胃溶型的包衣材料，如選擇上海卡樂康（COLORCON）包衣技術有限公司的歐巴代（胃溶型）為本品的包衣材料。包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 14-20%（w/w），優選濃度為 18%；包衣增重 2%-6%，優選 4%；進風溫度 40-90℃，優選為 65℃；片床溫度 40-70℃，優選為 43℃；霧化壓力 1.5-2.5bar，優選 2.0bar；包衣鍋轉速 15-20rpm，優選 17rpm；進料流速 2-4g/min，優選 3g/min。

其中普通包衣則可採用了適量滑石粉加入著色劑後進行打臘上光的技術。具體條件為：取適量滑石粉 1%，用水稀釋，潤濕素丸，待滑石粉塗抹均勻後，加入 1%的作色劑，待顏色塗抹均勻後，加入 10%蠟打光即可。包衣鍋轉速：5-30 轉/每分鐘。

本發明方法的醇提、水煎和醇沉步驟中的醇或水的用量按照藥典中描述的常規用量和方法進行。出膏率，即以中藥材的幹重計，獲得的幹浸膏的重量百分數，通常為 16% 左右。

上述方法製備的濃縮丸按照生藥量計算，每次服用的量為 12.5-18.720g，優選 15-17.6 g。服藥次數視病情而定，通常為 2~3 次/日。

本發明治療頭痛的組合物提供了一種處方更加合理，使用更加安全的藥物，與現有技術（中國專利，專利號：93100050.5，以下簡稱 YXQN-01）相比，本發明去掉了處方中容易產生毒性的細辛，使得該處方更加合理，使用更

加安全，同時又保持了原有組合物治療頭痛的療效。

中國專利 ZL93100050.5 的藥物製劑採用了顆粒劑，該製劑是在沖劑的基礎上發展起來的一種新劑型，近 10 年來國內發展迅速，它即保持了沖劑服用、貯藏及運輸方便的特色，又克服了沖劑含糖量較大的缺點，使老年人及糖尿病患者也能服用。由於大大減少了輔料用量，因此其體積更小，相對含藥量也較沖劑高。但顆粒劑由於浸膏含量大，添加劑少，易產生吸潮、結塊及變色等現象，同時藥物苦味極大，某些藥對胃有較強刺激性或在胃中易被破壞，這些也成為顆粒劑需要解決的問題。

本發明優選的技術方案是採用將浸膏噴霧乾燥、濃縮丸劑劑型並結合薄膜包衣等技術製備的一種新型的製劑，實踐顯示該製劑能很好地克服現有顆粒製劑帶來的問題。同時，溶出度測定顯示，本發明的濃縮丸劑（以下簡稱“養血清腦丸”）與上述專利的養血清腦顆粒具有相似的溶出曲線，說明養血清腦丸具有和養血清腦顆粒一致的體外溶出效果。

【實施方式】

下面通過對於考察兩種組合物對於醋酸所致小鼠扭體反應均有明顯的抑制作用，來進一步說明本發明藥物組合物的優良效果，以證明其創造性。

本發明中藥組合物對小鼠鎮痛和耐缺氧的影響

1. 實驗目的

觀察本發明中藥組合物（YXQN-02）和現有技術已知

藥物 YXQN-01 對小鼠鎮痛和耐缺氧的影響。

2. 實驗材料

2.1 藥品及配製

2.1.1 受試藥物：

YXQN-01，中國專利 ZL93100050.5 的藥物，由天津天士力集團研究院提供（製備方法見對比例），批號：20041101。實驗前分別用蒸餾水配製成 1.4g 生藥/ml、0.7g 生藥/ml、0.35g 生藥/ml 濃度的溶液供小鼠 ig（灌胃給藥）用。

YXQN-02，由天津天士力集團研究院提供（製備方法見實施例 5），批號：20041201。

上述藥物在實驗前分別用蒸餾水配製成 1.4g 生藥/ml、0.7g 生藥/ml、0.35g 生藥/ml 濃度的溶液供小鼠 ig 用。

2.1.2 陽性對照藥

阿司匹林腸溶片（25mg/片），石家莊康力藥業有限公司，批號 041219。實驗前用 0.5%CMC-Na 配製成 10 mg/ml 濃度的混懸液供小鼠 ig 用。

心得安（10mg/片），天津力生制藥股份有限公司生產，批號 0411015。實驗前用蒸餾水配製成 5mg/ml 濃度的溶液供小鼠 ig 用。

2.2 試劑

冰醋酸，天津市化學一廠，批號：890508。

凡士林，天津市石油化學實驗廠，批號：860404。

鈉石灰，上海市納輝乾燥試劑廠，批號：20040724。

2.3 器材

AE-200 型電子分析天平(梅特勒-托利多儀器上海有限公司產品)。

TF2-型熱輻射測痛儀(光源 12V/50W, 中國醫學科學院藥物研究所研製)。

碼錶, 250ml 廣口磨口瓶, 大剪刀。

2.4 動物

ICR 小鼠, 雌雄各半, 體重 $20 \pm 2\text{g}$ 。由北京維通利華實驗動物技術有限公司提供, 合格證號: SCXK(京)2002-0003。

3. 統計學方法

用 SPSS10.0 套裝軟體進行統計學處理, 資料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 採用組間比較用 t 檢驗。

4. 實驗方法與結果

4.1 YXQN-01 和 YXQN-02 對小鼠醋酸致痛的影響

4.1.1 實驗方法

取健康小鼠 112 只, 雌雄各半, 按體重、性別隨機分為 8 組, 每組 14 只。對照組, YXQN-01 高、中、低劑量為 28、14、7g 生藥/kg 組, YXQN-02 高、中、低劑量為 28、14、7g 生藥/kg 組, 陽性對照組用藥阿司匹林腸溶片 200mg/kg。以上藥物均按 0.2ml/10g 體重 ig 給藥, 每日 1 次, 連續 5 天, 阿司匹林腸溶片 1 次給藥, 對照組給予等容積的蒸餾水。於末次給藥後 1h, 各鼠腹腔注射 0.6% 醋酸溶液(0.1ml/10g)。記錄注射醋酸後 15min 內出現扭體反應

的次數，並按下式計算藥物對扭體反應的抑制率，評價藥物鎮痛效果。

$$\text{鎮痛抑制率(\%)} = \frac{\text{對照組扭體均數} - \text{給藥組扭體均數}}{\text{對照組扭體均數}} \times 100\%$$

4.1.2 實驗結果

YXQN-01 連續 ig 給藥 5 天，28g 生藥/kg、14g 生藥/kg 和 7g 生藥/kg 組抑制率分別為 49.88% ($P < 0.001$)、45.99% ($P < 0.01$) 和 33.58% ($P < 0.05$)；YXQN-02 連續 ig 給藥 5 天，28g 生藥/kg、14g 生藥/kg 和 7g 生藥/kg 組抑制率分別為 44.53% ($P < 0.01$)、62.29% ($P < 0.001$) 和 43.07% ($P < 0.05$)。YXQN-01 和 YXQN-02 對醋酸所致對小鼠扭體反應有明顯抑制作用。阿司匹林腸溶片 0.2g/kg 組與對照組比較抑制率為 69.83% ($P < 0.001$)，亦有明顯抑制作用。結果見表 1。

表 1 YXQN-01 和 YXQN-02 對小鼠醋酸致痛的影響($\bar{x} \pm s$)

組別	劑量 (g/kg)	動物數 (只)	15min 扭體數 (次)	抑制率 (%)
對照組	-	14	29.36±7.78	-
YXQN-01	28	14	16.50±7.56***	49.88
YXQN-01	14	14	18.93±6.79**	45.99
YXQN-01	7	14	22.36±9.48*	33.58
YXQN-02	28	14	17.71±9.56**	44.53
YXQN-02	14	14	13.93±7.14***	62.29
YXQN-02	7	14	21.71±10.03*	43.07
阿司匹林腸溶片	0.2	14	8.57±4.85***	69.83

注：與對照組比較，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ 。

4.2 YXQN-01 和 YXQN-02 對小鼠光輻射熱甩尾的影響

4.2.1 實驗方法

4.2.1.1 檢測原理

TF2-型熱輻射測痛儀採用 12V/50W 小型聚光燈炮，根據小型聚光燈產生一定強度的光束，通過透鏡聚焦照射小鼠的尾巴致痛。

4.2.1.2 篩選合格小鼠

取健康、體重相近小鼠，以小鼠尾端皮膚接受熱輻射刺激到甩尾反應的潛伏期（TFL）作為該鼠的痛閾。選擇痛閾大於 2s、小於 5s 的小鼠用於實驗，作為該鼠的基礎痛閾。

4.2.1.3 分組及給藥

將 112 只合格小鼠按性別、痛閾值隨機分為 8 組，每組 14 只，對照組，YXQN-01 高、中、低劑量為 28、14、7g 生藥/kg 組，YXQN-02 高、中、低劑量為 28、14、7g 生藥/kg 組，陽性對照藥阿司匹林腸溶片 200mg/kg。以上藥物均按 0.2ml/10g 體重 ig 給藥，每日 1 次，連續給藥 5 天，阿司匹林腸溶片 1 次給藥，對照組給予等容積的蒸餾水。末次給藥後 1h，將小鼠裝入 TF2-型熱輻射測痛儀固定桶內，尾部暴露於外（試驗前先用 75%乙醇擦淨鼠尾），將小鼠尾距尖端 1.5cm 處內側皮膚部位對準透鏡焦點，待動物安靜後進行致痛試驗。為防止皮膚燙傷光照截止時間為 16s 為限，按下列公式計算鎮痛提高百分率，評定藥物鎮痛強度。

$$\text{痛鎮痛提高 (\%)} = \frac{\text{給藥後 TFL} - \text{基礎 TFL}}{\text{基礎 TFL}} \times 100\%$$

4.2.2 實驗結果

本發明中藥組合物 YXQN-01 連續 ig 給藥 5d，28g/kg 和 14g/kg 組痛閾提高百分率分別為 100.98% ($P<0.01$) 和 130.30% ($P<0.01$)；現有技術已知藥物 YXQN-02 連續 ig 給藥 5d，28g/kg 組痛閾提高百分率為 160.70% ($P<0.05$)，YXQN-01 和 YXQN-02 與對照組比較，均有顯著性差異。阿司匹林腸溶片 0.2g/kg 組痛閾提高百分率為 176.89% ($P<0.01$)，與對照組比較，亦有顯著性差異。結果見表 2。

表 2 YXQN-01 和 YXQN-02 對小鼠熱輻射甩尾致痛的影響
($\bar{x}\pm s$)

組別	劑量 (g/kg)	動物數 (只)	基礎痛閾 (S)	給藥後痛閾 (S)	痛閾提高 率 (%)
對照組	-	14	2.89±0.78	3.42±0.82	-
YXQN-0 1	28	14	2.93±0.66	5.89±2.42**	100.98
YXQN-0 1	14	14	2.90±0.67	6.68±3.74**	130.30
YXQN-0 1	7	14	2.98±0.75	4.89±3.32	64.03
YXQN-0 2	28	14	2.87±0.72	7.49±4.31**	160.70
YXQN-0 2	14	14	2.88±0.72	4.67±3.03	62.28
YXQN-0 2	7	14	2.99±0.76	4.76±2.84	59.57
阿司匹 林腸溶 片	0.2	14	2.94±0.77	8.13±4.35**	176.89

注：與對照組比較，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

5. 結論

YXQN-01 和 YXQN-02 均能明顯抑制醋酸所致小鼠扭體次數，延長光輻射所致小鼠甩尾時間，呈現出大致相同的程度的鎮痛作用。

本發明組合物的丸劑與現有技術已知的顆粒劑的溶出度比較

按照溶出度測定法（中國藥典 2000 版二部附錄 X C）測定。

該測定方法採用轉籃法，溶出介質為經脫氣處理的水 900ml，水溫 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，轉速為 100r/min。

1. 溶出量測定

分別稱取養血清腦顆粒（按照對比實施例製備）4g、養血清腦丸 2.5g（按照實施例 5 方法製備），置轉籃中，開動電機 6 小時後取樣，立即濾過，取續濾液，精密吸取 10 μl ，分別注入液相色譜儀，測定。

2. 溶出度測定

稱取養血清腦顆粒 4 份，每份 4g，置轉籃中，標記為“樣 1、樣 2、樣 3 和樣 4”，立即開動電機，定時於 5、10、25、40、60、80、100 分鐘時取樣。每次取出 5ml，並立即補充 37°C 水 5ml。取樣後立即濾過，取續濾液，精密吸取 10 μl ，注入液相色譜儀，測定。稱取養血清腦丸 4 份，每份 2.5g，置轉籃中，標記為“樣 1、樣 2、樣 3 和樣 4”，立即開動電機，定時於 10、25、40、60、80、100、120 分鐘時取樣，取樣後操作方法同顆粒。根據測定結果分別計

算養血清腦顆粒和養血清腦丸的累積釋放百分率，結果見表 3、表 4。

表 3 養血清腦顆粒的累積釋放百分率 (%)

T(min)	5	10	25	40	60	80	100
樣 1	14.78	25.49	44.60	54.56	66.46	79.24	84.71
樣 2	15.76	25.68	45.06	56.19	69.44	80.64	88.27
樣 3	14.34	25.27	43.39	53.08	65.27	78.62	86.98
樣 4	15.54	25.68	45.32	53.79	67.68	79.58	97.39
平均值	15.10	25.53	44.59	54.40	67.21	79.52	89.34

表 4 養血清腦丸的累積釋放百分率 (%)

T (min)	10	25	40	60	80	100	120
樣 1	27.03	44.07	58.08	73.59	78.88	85.54	95.85
樣 2	26.05	45.73	58.57	72.20	74.05	76.71	82.75
樣 3	27.71	41.90	59.13	73.34	80.98	82.56	90.93
樣 4	25.06	44.25	64.56	70.32	76.19	77.46	85.38
平均值	26.46	43.99	60.08	72.36	77.53	80.57	88.73

3. 資料處理

3.1 T₅₀、T_d 計算

以 $\ln t$ 、 $\ln[-\ln(1-F)]$ 為變數計算出顆粒、丸劑的回歸方程，計算出溶出參數 T₅₀、T_d，結果表明養血清腦丸的體外溶出效果同養血清腦顆粒基本一致。

表 5 養血清腦丸和養血清腦顆粒的溶出參數比較

劑型	T ₅₀ (min)	T _d (min)
養血清腦丸	29.16	46.84
養血清腦顆粒	29.66	49.81

3.2 相似因數 (f_2) 計算

以養血清腦丸和養血清腦顆粒的 10、25、40、60、80、100 分鐘處的累積釋放百分率代入相似因數計算公式，結果：

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - S_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} = 68.77 > 50$$

根據美國 FDA《口服製劑的生物等效性研究指導原則》，相似因數 > 50 表明兩者具有相似的溶出曲線，說明養血清腦丸具有和養血清腦顆粒一致的體外溶出效果。

以下通過對比例和實施例對該發明進行進一步的說明，但本發明的範圍並不限於此。

對比實施例 製備已知藥物 YXQN-01 顆粒劑

本實施例的方法參照中國專利 CN93100050.5 所描述的方法進行。

1. 藥材的提取

取當歸 405.6g，川芎 405.6g，白芍 324.3g，熟地黃 324.3g，鉤藤 810.8g，雞血藤 810.8g，夏枯草 810.8g，決明子 810.8g，珍珠母 810.8g，元胡 405.6g，細辛 80.8g。

以上十一味中，當歸、川芎、白芍和元胡加 70% 乙醇，加熱回流 1 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等六味加水煎煮三次，每次 1 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55℃)；加乙醇使含醇量達到 65%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 185

°C 左右。

2. 顆粒劑的製備

在上述步驟制得的提取物中加入糊精，採用噴霧乾燥法制成顆粒。

實施例 1 製備本發明中藥組合物的顆粒劑

1. 藥材的提取

取當歸 68.5g，川芎 68.5g，白芍 55g，熟地黃 55g，鉤藤 136.9g，雞血藤 136.9g，夏枯草 136.9g，決明子 136.9g，珍珠母 136.9g，元胡 68.5g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 70%乙醇，加熱回流 1 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55°C)；加乙醇使含醇量達 65%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55°C)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 185°C。

2. 顆粒劑的製備

提取制得的提取物加入糊精，採用噴霧乾燥法制成顆粒。

實施例 2 製備本發明中藥組合物的片劑

1. 藥材的提取

取當歸 68.5g，川芎 68.5g，白芍 55g，熟地黃 55g，鉤藤 136.9g，雞血藤 136.9g，夏枯草 136.9g，決明子 136.9g，

珍珠母 136.9g，元胡 68.5g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 70%乙醇，加熱回流 1 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55℃)；加乙醇使含醇量達 65%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 185℃。

2. 片劑的製備

提取制得的提取物加入澱粉，壓片製成片劑。

實施例 3 製備本發明中藥組合物的膠囊劑

1. 藥材的提取

取當歸 68.5g，川芎 68.5g，白芍 55g，熟地黃 55g，鉤藤 136.9g，雞血藤 136.9g，夏枯草 136.9g，決明子 136.9g，珍珠母 136.9g，元胡 68.5g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 70%乙醇，加熱回流 1 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55℃)；加乙醇使含醇量達 65%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 185℃。

2. 膠囊的製備

提取制得的提取物加入澱粉，灌入 1 號膠囊。

實施例 4 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 405.6g，川芎 405.6g，白芍 324.3g，熟地黃 324.3g，鉤藤 810.8g，雞血藤 810.8g，夏枯草 810.8g，決明子 810.8g，珍珠母 810.8g，元胡 405.6g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 70%乙醇，加熱回流 1 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55℃)；加乙醇使含醇量達 65%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15(55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 185℃。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與微晶纖維素進行混合，其中微晶纖維素的用量為浸膏粉的 35%，加入水作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康 (COLORCON) 包衣技術有限公司的歐巴代 (胃溶型) 為本品的包衣材料進行包衣，得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 18%

(w/w); 包衣增重 4%; 進風溫度 65°C; 片床溫度 43°C; 霧化壓力 2.0bar; 包衣鍋轉速 17rpm; 進料流速 3g/min。

實施例 5 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 405.6g, 川芎 405.6g, 白芍 324.3g, 熟地黃 324.3g, 鉤藤 810.8g, 雞血藤 810.8g, 夏枯草 810.8g, 決明子 810.8g, 珍珠母 810.8g, 元胡 405.6g。

以上十味藥材中, 當歸、川芎、白芍和元胡加 60%乙醇, 加熱回流 0.5 小時, 回流液儲存備用; 藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次, 每次 0.5 小時, 在第三煎時加入鉤藤, 合併煎液, 減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55°C); 加乙醇使含醇量達 60%, 靜置 24 小時, 過濾沉澱, 濾液與上述回流液合併, 減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55°C); 乾燥至幹浸膏, 噴霧乾燥成浸膏粉, 進風溫度 165°C。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與糊精進行混合, 其中糊精的用量為浸膏粉的 25%, 加入水作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康 (COLORCON) 包衣技術有限公司的歐巴代 (胃溶型) 為本品的包衣材料進行包衣, 得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下: 選用水為溶解劑; 包衣液濃度為 14% (w/w); 包衣增重 2%; 進風溫度 85°C; 片床溫度 40°C; 霧

化壓力 2.0bar；包衣鍋轉速 17rpm；進料流速 3g/min。

實施例 6 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 405.6g，川芎 405.6g，白芍 324.3g，熟地黃 324.3g，鉤藤 810.8g，雞血藤 810.8g，夏枯草 810.8g，決明子 810.8g，珍珠母 810.8g，元胡 405.6g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 80%乙醇，加熱回流 1.5 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1.5 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55℃)；加乙醇使含醇量達 70%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15(55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 205℃。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與微晶纖維素進行混合，其中微晶纖維素的用量為浸膏粉的 25%，加入水作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康 (COLORCON) 包衣技術有限公司的歐巴代 (胃溶型) 為本品的包衣材料進行包衣，得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 20% (w/w)；包衣增重 6%；進風溫度 90℃；片床溫度 45℃；

霧化壓力 2.50bar；包衣鍋轉速 20rpm；進料流速 4g/min。

實施例 7 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 240.1g，川芎 240.1g，白芍 120.0g，熟地黃 120.0g，鉤藤 600.0g，雞血藤 600.0g，夏枯草 600.0g，決明子 600.0g，珍珠母 600.0g，元胡 240.0g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 70%乙醇，加熱回流 1 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55℃)；加乙醇使含醇量達 65%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 185℃。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與微晶纖維素進行混合，其中微晶纖維素的用量為浸膏粉的 35%，加入水作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康 (COLORCON) 包衣技術有限公司的歐巴代 (胃溶型) 為本品的包衣材料進行包衣，得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 18% (w/w)；包衣增重 4%；進風溫度 87℃；片床溫度 43℃；霧

化壓力 2.0bar；包衣鍋轉速 17rpm；進料流速 3g/min。

實施例 8 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 540.2g，川芎 540.0g，白芍 480.0g，熟地黃 480.0g，鉤藤 900.0g，雞血藤 900.0g，夏枯草 900.0g，決明子 900.0g，珍珠母 900.0g，元胡 540.0g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 70%乙醇，加熱回流 1 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55℃)；加乙醇使含醇量達 65%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 185℃。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與微晶纖維素進行混合，其中微晶纖維素的用量為浸膏粉的 35%，加入水作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康 (COLORCON) 包衣技術有限公司的歐巴代 (胃溶型) 為本品的包衣材料進行包衣，得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 18% (w/w)；包衣增重 4%；進風溫度 87℃；片床溫度 43℃；霧

化壓力 2.0bar；包衣鍋轉速 17rpm；進料流速 3g/min。

實施例 9 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 240.1g，川芎 240.1g，白芍 120.0g，熟地黃 120.0g，鉤藤 600.0g，雞血藤 600.0g，夏枯草 600.0g，決明子 600.0g，珍珠母 600.0g，元胡 240.0g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 60%乙醇，加熱回流 0.5 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 0.5 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.09 (55℃)；加乙醇使含醇量達 60%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 165℃。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與微晶纖維素進行混合，其中微晶纖維素的用量為浸膏粉的 35%，加入水作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康 (COLORCON) 包衣技術有限公司的歐巴代 (胃溶型) 為本品的包衣材料進行包衣，得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 16% (w/w)；包衣增重 2%；進風溫度 85℃；片床溫度 40℃；霧

化壓力 1.5bar；包衣鍋轉速 15rpm；進料流速 2g/min。

實施例 10 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 540.2g，川芎 540.0g，白芍 480.0g，熟地黃 480.0g，鉤藤 900.0g，雞血藤 900.0g，夏枯草 900.0g，決明子 900.0g，珍珠母 900.0g，元胡 540.0g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 70%乙醇，加熱回流 1.5 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1.5 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55℃)；加乙醇使含醇量達 70%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 205℃。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與微晶纖維素進行混合，其中微晶纖維素的用量為浸膏粉的 35%，加蜂蜜水作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康 (COLORCON) 包衣技術有限公司的歐巴代 (胃溶型) 為本品的包衣材料進行包衣，得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 20% (w/w)；包衣增重 6%；進風溫度 90℃；片床溫度 45℃；霧

化壓力 2.5bar；包衣鍋轉速 20rpm；進料流速 4g/min。

實施例 11 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 405.6g，川芎 405.6g，白芍 324.3g，熟地黃 324.3g，鉤藤 810.8g，雞血藤 810.8g，夏枯草 810.8g，決明子 810.8g，珍珠母 810.8g，元胡 405.6g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 80%乙醇，加熱回流 1.5 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1.5 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10(55℃)；加乙醇使含醇量達 70%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 205℃。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與澱粉進行混合，其中澱粉的用量為浸膏粉的 25%，加入蜂蜜水作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康（COLORCON）包衣技術有限公司的歐巴代（胃溶型）為本品的包衣材料進行包衣，得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 20% (w/w)；包衣增重 6%；進風溫度 90℃；片床溫度 45℃；霧化壓力 2.50bar；包衣鍋轉速 20rpm；進料流速 4g/min。

實施例 12 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 405.6g，川芎 405.6g，白芍 324.3g，熟地黃 324.3g，鉤藤 810.8g，雞血藤 810.8g，夏枯草 810.8g，決明子 810.8g，珍珠母 810.8g，元胡 405.6g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 80%乙醇，加熱回流 1.5 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1.5 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55°C)；加乙醇使含醇量達 70%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55°C)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 205°C。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與低取代羥丙基纖維素進行混合，其中低取代羥丙基纖維素的用量為浸膏粉的 25%，加 30% (v/v) 的乙醇作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康 (COLORCON) 包衣技術有限公司的歐巴代 (胃溶型) 為本品的包衣材料進行包衣，得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 20% (w/w)；包衣增重 6%；進風溫度 90°C；片床溫度 45°C；霧化壓力 2.50bar；包衣鍋轉速 20rpm；進料流速 4g/min。

實施例 13 製備本發明中藥組合物的包衣丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 405.6g，川芎 405.6g，白芍 324.3g，熟地黃 324.3g，鉤藤 810.8g，雞血藤 810.8g，夏枯草 810.8g，決明子 810.8g，珍珠母 810.8g，元胡 405.6g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 80%乙醇，加熱回流 1.5 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1.5 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55°C)；加乙醇使含醇量達 70%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55°C)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 205°C。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與低取代羥丙基纖維素進行混合，其中低取代羥丙基纖維素的用量為浸膏粉的 25%，加入 20% (v/v) 的乙醇作為粘合劑製成素丸。

3. 丸劑包衣

將上述素丸選用上海卡樂康 (COLORCON) 包衣技術有限公司的歐巴代 (胃溶型) 為本品的包衣材料進行包衣，得本發明胃溶型包衣濃縮丸劑。

包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 20% (w/w)；包衣增重 6%；進風溫度 40°C；片床溫度 70°C；霧化壓力 2.50bar；包衣鍋轉速 20rpm；進料流速 4g/min。

實施例 14 製備本發明中藥組合物的丸劑

1. 藥材的提取

取當歸 405.6g，川芎 405.6g，白芍 324.3g，熟地黃 324.3g，鉤藤 810.8g，雞血藤 810.8g，夏枯草 810.8g，決明子 810.8g，珍珠母 810.8g，元胡 405.6g。

以上十味藥材中，當歸、川芎、白芍和元胡加 70%乙醇，加熱回流 1 小時，回流液儲存備用；藥渣與除鉤藤外的其餘熟地黃等五味加水煎煮三次，每次 1 小時，在第三煎時加入鉤藤，合併煎液，減壓濃縮至相對密度為 1.10 (55℃)；加乙醇使含醇量達 65%，靜置 24 小時，過濾沉澱，濾液與上述回流液合併，減壓回收乙醇並濃縮至相對密度為 1.15 (55℃)；乾燥至幹浸膏，噴霧乾燥成浸膏粉，進風溫度 185℃。

2. 濃縮丸劑的製備

將上述所得浸膏粉與微晶纖維素進行混合，其中微晶纖維素的用量為浸膏粉的 35%，加入 25% (v/v) 的乙醇作為粘合劑製成素丸。

【圖式簡單說明】

第一圖係表示養血清腦丸和養血清腦顆粒累積釋放百分率-時間曲線。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

一種治療頭痛的中藥組合物和含有該組合物的製劑，以及所述組合物及含有該組合物的製劑的製備方法。本發明的中藥組合物由當歸、川芎、白芍等製成。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

- 1、一種治療頭痛的中藥組合物，該組合物由下列重量配比的藥材製成：
 $\begin{matrix} 36/3 \\ 36/3 \end{matrix}$
 當歸 5~15%、川芎 5~15%、白芍 2~10%、熟地 2~10%、勾藤 7~17%、雞血藤 7~17%、夏枯草 7~17%、決明子 7~17%、珍珠母 7~17%和元胡 3~10%。
- 2、如申請專利範圍第 1 項所述之治療頭痛的中藥組合物，其中該組合物由下列重量配比的藥材製成：
 當歸 5~8%、川芎 5~8%、白芍 3~7%、熟地 3~7%、勾藤 10~15%、雞血藤 10~15%、夏枯草 10~15%、決明子 10~15%、珍珠母 10~15%和元胡 3~10%。
- 3、如申請專利範圍第 2 項所述之治療頭痛的中藥組合物，其中該組合物由下列重量配比的藥材製成：
 當歸 6.85%、川芎 6.85%、白芍 5.5%、熟地 5.5%、勾藤 13.69%、雞血藤 13.69%、夏枯草 13.69%、決明子 13.69%、珍珠母 13.69%和元胡 6.85%。
- 4、如申請專利範圍第 1~3 中任意一項所述之治療頭痛的中藥組合物，其中該組合物被製成適於口服的製劑。
- 5、如申請專利範圍第 4 項所述之治療頭痛的中藥組合物，其中該適於口服的製劑是適於口服的固體製劑。
- 6、如申請專利範圍第 5 項所述之治療頭痛的中藥組合物，其中該適於口服的固體製劑是丸劑。
- 7、如申請專利範圍第 6 項所述之治療頭痛的中藥組合

物，其中該丸劑是薄膜包衣的丸劑。

8、如申請專利範圍第 7 項所述之治療頭痛的中藥組合物，其中該薄膜包衣丸劑是胃溶型包衣丸劑。

9、如申請專利範圍第 6~8 中任意一項所述之治療頭痛的中藥組合物，其中該丸劑含有輔料和粘合劑，該輔料選自下列材料：糊精、澱粉、低取代羥丙基纖維素和微晶纖維素，輔料用量為藥材乾粉量的 25%以上；和該粘合劑選自下列材料：水、20~30% (v/v)的乙醇水溶液和蜂蜜水。

10、如申請專利範圍第 9 項所述之治療頭痛的中藥組合物，其中該丸劑中的輔料為微晶纖維素，用量為藥材乾粉量的 28~35%，粘合劑為水。

11、一種如申請專利範圍第 1~10 中任意一項之治療頭痛中藥組合物的製備方法，該方法包括下列步驟：

a.按申請專利範圍第 1-3 中任意一項組合物所述的藥材重量配比取藥材；

b.將當歸、川芎、白芍和元胡分別用乙醇提取製備提取液，然後合併待用；或在上述四種藥材的混合物中加入乙醇，加熱回流進行提取，提取液儲存備用；

c.將上一步驟的藥渣與除鉤藤外的其餘五味藥材加水煎煮多次，在最後一次煎煮時加入鉤藤，合併所得到的煎液，濃縮；

d.所得到的濃縮煎液加乙醇沉澱，上清液與回流液合併，濃縮並回收乙醇得到浸膏形式的組合物；和

e.將所獲得的提取物加入適當輔料製成所需的藥物製劑。

12、如申請專利範圍第 11 項所述之治療頭痛中藥組合物的製備方法，其中該步驟 b 是在當歸、川芎、白芍和元胡的混合物中加入乙醇，加熱回流進行提取；以及步驟 c 是將步驟 b 的藥渣與除鉤藤外的其餘五味加水煎煮三次，在第三煎時加入鉤藤，每一次煎煮的時間為 0.5~1.5 小時；濃縮合併的煎液，得到的浸膏在 55℃ 下的相對密度為 1.09~1.13。

13、如申請專利範圍第 12 項所述之治療頭痛中藥組合物的製備方法，其中該步驟 b 中使用的乙醇濃度為 60%~80% (v/v)，每次回流時間為 0.5~1.5 小時；步驟 d 中所加入乙醇的濃度是使最後的含醇量達到 60%~70% (v/v)；最後濃縮得到的浸膏在 55℃ 下的相對密度為大約 1.15。

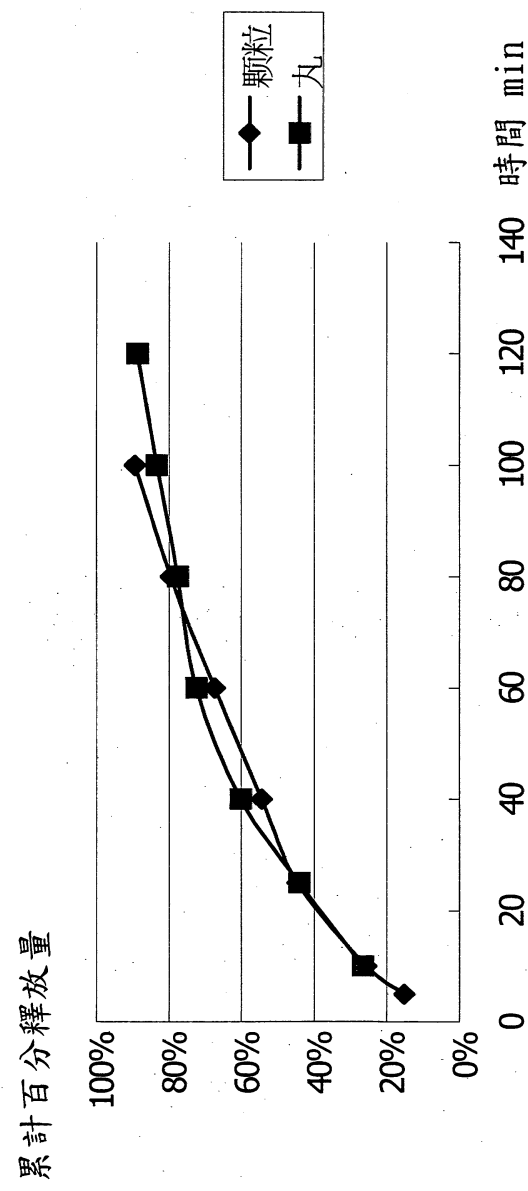
14、如申請專利範圍第 13 項所述之治療頭痛中藥組合物的製備方法，其中該步驟 b 中使用的乙醇濃度為大約 70% (v/v)；步驟 d 中所加入乙醇的濃度是使最後的含醇量達到大約 65% (v/v)。

15、如申請專利範圍第 11 項所述之治療頭痛中藥組合物的製備方法，其中該浸膏可採用噴霧乾燥法進行乾燥，得到浸膏粉。

16、如申請專利範圍第 11~15 中任意一項所述之治療頭痛中藥組合物的製備方法，其中該藥物製劑是丸劑。

- 17、如申請專利範圍第 16 項所述之治療頭痛中藥組合物的製備方法，其中該丸劑是薄膜包衣的丸劑。
- 18、如申請專利範圍第 17 項所述之治療頭痛中藥組合物的製備方法，其中該薄膜包衣丸劑的薄膜包衣選用胃溶型包衣材料，包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度為 14-20% (w/w)，包衣增重 2%-6%，進風溫度 40-90℃，片床溫度 40-70℃，霧化壓力 1.5-2.5bar，包衣鍋轉速 15-20rpm，進料流速 2-4g/min。
- 19、如申請專利範圍第 18 項所述之治療頭痛中藥組合物的製備方法，其中該包衣條件如下：選用水為溶解劑；包衣液濃度 18% (w/w)；包衣增重 4%；進風溫度為 65℃；片床溫度為 43℃；霧化壓力 2.0bar；包衣鍋轉速 17rpm；進料流速 3g/min。
- 20、按照申請專利範圍第 1~10 中任意一項的組合物用於製備治療頭痛的藥物。

十一、圖式：



第一圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 一 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無。