

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/78



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/4965 A61K 9/08

A61K 9/10 A61K 9/16

A61K 9/20 A61K 9/48

A61P 9/10 A61P 7/02

[21] 申请号 200310117708.7

[43] 公开日 2004 年 12 月 22 日

[11] 公开号 CN 1555834A

[22] 申请日 2003. 12. 31

[21] 申请号 200310117708.7

[71] 申请人 广州安健实业发展有限公司

地址 510600 广东省广州市五羊新城广兴华
花园 28 幢

[72] 发明人 傅卫国 王 伟 曾韶辉

[74] 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

代理人 戴建波

权利要求书 3 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 包含丹参有效成分和川芎有效成分的药用组合物及其制剂

[57] 摘要

本发明公开了一种药用组合物及其制剂。本发
明的药用组合物包含一种或一种以上的由丹参中
提取的有效成分以及一种或一种以上的由川芎中
提取的有效成分；由丹参中提取的有效成分选自于
由丹参中提取的脂溶性有效成分和由丹参中提取
的水溶性有效成分，而由川芎中提取的有效成分选
自于如下一组物质：阿魏酸、阿魏酸的衍生物、川
芎嗪和川芎嗪的衍生物。本发明的药用组合物的
有效成分含量明确，不含有害的成分，特别适合
用于制备注射剂，从根本上解决了复方丹参川芎
注射液存在的用药安全性问题。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种药用组合物，其特征在于，该药用组合物包含一种或一种以上的由丹参中提取的有效成分以及一种或一种以上的由川芎中提取的有效成分；所述的由丹参中提取的有效成分选自于由丹参中提取的脂溶性有效成分和由丹参中提取的水溶性有效成分；所述的由川芎中提取的有效成分选自于如下一组物质：阿魏酸、阿魏酸的衍生物、川芎嗪和川芎嗪的衍生物。

2. 如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，所述的由丹参中提取的脂溶性有效成分选自于如下一组物质：丹参酮 I、丹参酮 IIA、丹参酮 IIB、隐丹参酮、二氢丹参酮以及这些物质的磺酸酯、磺酸钠盐、磺酸钾盐。

3、如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，所述的由丹参中提取的水溶性有效成分选自于如下一组物质：原儿茶酸、原儿茶醛、丹参酚酸 B 镁、丹参酚酸类和丹参酚酸类衍生物；其中，所述的丹参酚酸类包括丹参酚酸 A、丹参酚酸 B、丹参酚酸 C、丹参酚酸 D、丹参酚酸 E 和丹参酚酸 G，所述的丹参酚酸类衍生物包括丹参酚酸类的钠盐、钾盐和其甲酯。

4、如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，所述的阿魏

酸的衍生物选自于如下一组物质：阿魏酸钠、阿魏酸钾、阿魏酸哌嗪、阿魏酸乙酯和阿魏酸川芎嗪。

5、如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，所述的川芎嗪的衍生物选自于如下一组物质：川芎内酯、盐酸川芎嗪和磷酸川芎嗪。

6、如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，所述的由川芎中提取的有效成分是阿魏酸和/或阿魏酸钠。

7、如权利要求 6 所述的药用组合物，其特征在于，所述的由丹参中提取的有效成分为丹参酮 IIA 的磺酸钠。

8、如权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于，所述的由川芎中提取的有效成分是川芎嗪、阿魏酸川芎嗪、盐酸川芎嗪和/或磷酸川芎嗪，所述的由丹参中提取的有效成分是丹参酮 I、丹参酮 IIA、丹参酮 IIB 和/或其磺酸钠盐。

9、一种含有如权利要求 1-8 之一所述药用组合物的、治疗心脑血管疾病的药物制剂，该药物制剂的制剂形式为片剂、注射剂、胶囊剂、丸剂、糖浆剂、颗粒剂、口服溶液剂、口服混悬剂或口服乳剂。

10、如权利要求 9 所述的药物制剂，其特征在于，所述的药物制剂中还含有药学上可以接受的药用辅料，所述的药用组合物在所述的药物制剂中每单位的含量为 0.1 mg 至 1000 mg。

包含丹参有效成分和川芎有效成分的药用组合物及其制剂

技术领域

本发明涉及一种由丹参的有效成分和川芎的有效成分组成的药用组合物以及该药用组合物的注射剂。

背景技术

药用丹参是唇形科植物丹参的干燥根及根茎，它具有多方面的药理作用：对心血管系统可增加冠脉流量，降低心肌兴奋性和传导性，改善微循环，抗血小板的聚集和血栓形成，使血液粘度下降，抗氧化，增强耐氧能力，抗菌消炎，改善肾功能，对脑组织缺血和在灌注损伤的保护等作用。丹参的有效成分可分为脂溶性的和水溶性的，其中，脂溶性成分有：丹参酮 I、丹参酮 II A、丹参酮 II B、隐丹参酮等；水溶性成分有：丹参素钠、原儿茶酸、原儿茶醛、丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹酚酸 C 等。

药用川芎是伞形科植物川芎的干燥根茎，其有效成分有：生物碱类的川芎嗪、有机酸类的阿魏酸等。川芎嗪对心血管系统有强大活性，对血管平滑肌有解痉作用，对由肾上腺素或氯化钾引起的主动脉收缩有明显拮抗作用；能提高血小板中 cAMP 含量，对血栓烷 A₂ (TXA₂) 的活性和生物合成有抑制作用；有平滑肌解痉作用。阿魏酸也有类似

的作用。

丹参和川芎组成的复方制剂具有广泛的适应症。目前已有丹参和川芎制成的复方注射液上市——冠心宁注射液，其药理作用有：扩张冠状动脉，增加冠脉血流量，改善心肌缺血状态；扩张血管，改善微循环；抑制血液凝固，促进纤溶，改善血液流变性；清除自由基，抗脂质过氧化损伤；降低血脂，防止动脉过氧化损伤；增加肝脏血流量，促进肝细胞再生，抑制肝细胞纤维化；增加肾血流量，保护缺血肾超微结构；改善机体免疫功能，减少变态应发生；改善创伤处血液循环，促进骨折和伤口愈合等作用。现代药理已证明，丹参和川芎合用，能协同作用于心血管系统，具有扩张冠状动脉、降低血粘度，抗血小板凝聚、抗血栓、缓解血管痉挛等作用，特别是对缺血性心脑血管疾病的治疗、预防和保健都有良好的效果。

但是，目前丹参和川芎的复方制剂由于提取工艺的缺点和中药材本身的特点，质量难以控制。不同产地、不同采摘季节的原药材质量差异较大，造成注射液的有效成分含量、澄明度、色泽都不够稳定。而且，原药提取物的注射液中以水溶性成分居多，未能充分利用具有很强生理活性的酯溶性成份。再者，原药提取物中含有不可预测的杂质，容易引起不良反应，而且存在重金属和农药残留的问题。有效成分含量不稳定和存在杂质的缺点，导致其复方制剂，尤其是注射液存在用药安全性的隐患。

针对上述复方制剂的缺点，目前已有单一有效成分的注射剂上市，如阿魏酸钠注射液、川芎嗪注射液、丹参酮IIA磺酸钠注射液、

丹酚酸粉针等单有效成分的注射剂。这种单一有效成分的制剂，便于控制质量、控制用药，而且用药方便，但失去了中药复方中各有效成分协同作用的优点。

因此，有必要研制一种有效成分确定且含量准确的制剂，该制剂中含有确定的某种或某几种丹参的有效成分以及确定的某种或某几种川芎的有效成分。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种由确定的某种或某几种丹参的有效成分以及确定的某种或某几种川芎的有效成分组成的药用组合物。

本发明所提供的药用组合物包含一种或一种以上的由丹参中提取的有效成分以及一种或一种以上的由川芎中提取的有效成分；由丹参中提取的有效成分可以选自于由丹参中提取的脂溶性有效成分和由丹参中提取的水溶性有效成分；由川芎中提取的有效成分可以选自于如下一组物质：阿魏酸、阿魏酸的衍生物、川芎嗪和川芎嗪的衍生物。

本发明的药用组合物中，由丹参中提取的脂溶性有效成分可以选自于如下一组物质：丹参酮 I、丹参酮 IIA、丹参酮 IIB、隐丹参酮、二氢丹参酮以及这些物质的磺酸酯、磺酸钠盐、磺酸钾盐。

本发明的药用组合物中，由丹参中提取的水溶性有效成分可以选自于如下一组物质：原儿茶酸、原儿茶醛、丹参酚酸 B 镁、丹参酚酸类和丹参酚酸类衍生物；其中，丹参酚酸类包括丹参酚酸 A、丹参酚

酸 B、丹参酚酸 C、丹参酚酸 D、丹参酚酸 E 和丹参酚酸 G，而丹参酚酸类衍生物则包括丹参酚酸类的钠盐、钾盐和其甲酯。

本发明的药用组合物中，阿魏酸的衍生物可以选自于如下一组物质：阿魏酸钠、阿魏酸钾、阿魏酸哌嗪、阿魏酸乙酯和阿魏酸川芎嗪。

本发明的药用组合物中，川芎嗪的衍生物可以选自于如下一组物质：川芎内酯、盐酸川芎嗪和磷酸川芎嗪。

优选地，在本发明的药用组合物中，由川芎中提取的有效成分阿魏酸和/或阿魏酸钠。更优选地，在上述药用组合物中，由丹参中提取的有效成分为丹参酮 IIA 的磺酸钠。

本发明的另一优选方案是：由川芎中提取的有效成分是川芎嗪、阿魏酸川芎嗪、盐酸川芎嗪和/或磷酸川芎嗪，而由丹参中提取的有效成分是丹参酮 I、丹参酮 IIA、丹参酮 IIB 和/或其磺酸钠盐。

本发明采用从丹参或川芎中提纯的某些高纯度的有效成分为原料进行复配组合，从而保证了组合物中基本不含对人体有害的成分和杂质。现有技术已能对丹参和川芎中的某些有效成分进行有效的提取和纯化，得到的产品纯度能达到 90% 或更高。因此，优选地，直接采用市售的丹参或川芎中的单一成分产品进行组合，例如，高纯度的阿魏酸钠、阿魏酸哌嗪、盐酸川芎嗪、磷酸川芎嗪、阿魏酸川芎嗪、丹参酮 IIA 磺酸钠或高纯度的丹酚酸 A、B、C 等。

本发明的药用组合物中即包含丹参的有效成分，也包含川芎的有效成分。作为丹参有效成分的，既可以是其某种或某几种脂溶性的有效成分，也可以是其某种或某几种水溶性的有效成分，还可以是某种

或某几种脂溶性的有效成分加上某种或某几种水溶性的有效成分；作为川芎的有效成分，既可以是阿魏酸和/或其衍生物，也可以是川芎嗪和/或其衍生物，还可以是阿魏酸加川芎嗪。采用不同的组合，所达到的药理作用可以有所不同。

丹参酮II A是丹参中一种主要的有效成分，单独使用具有扩张冠状动脉、减慢心率、增加心肌收缩力、抗凝血、促进组织修复、降低血脂、保护红细胞、抑制细菌生长等作用。因此，作为丹参的脂溶性有效成分，可以单独采用丹参酮II A。丹参酮II A磺酸钠是丹参酮II A的可溶性盐，其药理作用与丹参酮II A相类似，因此也可以单独采用丹参酮II A磺酸钠。另外，由于丹酚酸B具有明显的扩张血管、改善血循环等作用，因此，作为丹参的水溶性有效成分，可以单独采用丹酚酸B。

在川芎的有效成分中，阿魏酸和川芎嗪都具有增加冠脉血流量、血管平滑肌的解痉、抗血栓等作用。因此，川芎的有效成分也可以是阿魏酸或川芎嗪。阿魏酸可以成盐或成酯，例如：阿魏酸钠、阿魏酸哌嗪、阿魏酸乙酯、阿魏酸川芎嗪。阿魏酸盐或酯的药理作用相似，所以最好不重复使用这几种成分。川芎嗪可以与酸中和，例如，盐酸川芎嗪、磷酸川芎嗪等，最好也不重复使用这两种成分。

本发明的另一个目的是提供一种包含丹参有效成分和川芎有效成分的药物制剂。

本发明药物制剂的剂型可以是片剂、注射剂、胶囊剂、丸剂、糖浆剂、颗粒剂、口服溶液剂、口服混悬剂或口服乳剂。上述的药物制

剂中,还可以含有药学上可接受的附加剂。丹参的有效成分和川芎的有效成分在所述的药物制剂中每单位的含量为 0.1 mg 至 1000 mg。

本发明的各种剂型中可以根据需要,加入药学上可接受的附加剂,例如抗氧化剂、增溶剂,等渗调节剂、赋形剂等。中药的许多有效成分容易被氧化,可以加入抗氧化剂,例如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠等。如果注射剂中含有脂溶性有效成分,为了增加其溶解度,可以加入吐温-80 等增溶剂。用于调节渗透压的等渗调节剂,常用于静脉注射剂和大输液,例如,氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、乳酸钠、葡萄糖、木糖醇、山梨醇和右旋糖苷等,优选为氯化钠和/或葡萄糖。粉针中可以加入赋形剂,例如,甘露醇、葡萄糖等。

在片剂中可以根据需要加入填充剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。填充剂可以是淀粉、微晶纤维素、预胶化淀粉等。润湿剂可以是水和/或乙醇。粘合剂可以是聚维酮、淀粉浆、纤维素等。崩解剂可以是交联聚维酮、CCNa、淀粉或 CMC Na 等。润滑剂可以是滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁钙、硬脂酸镁等。

在颗粒剂中可以根据需要加入填充剂、润湿剂、粘合剂等。

溶液型液体剂中可以加入防腐剂、矫味剂。糖浆剂中还应加入浓蔗糖水溶液。

混悬剂中可以根据需要加入助悬剂、润湿剂、絮凝剂等。助悬剂可以是阿拉伯胶、海藻酸钠、琼脂、聚维酮、纤维素类、卡波普、丙烯酸钠。

口服乳剂中可以加入乳化剂、防腐剂、矫味剂等。

片剂、注射剂、胶囊剂、丸剂、糖浆剂、颗粒剂、口服溶液剂、口服混悬剂、口服乳剂。

本发明的药用组合物能充分发挥各组分的协同作用,有效成分含量明确,基本不含对人体无用或有害的成分,特别能适合制备对药物纯度要求严格的各种注射用剂型,发挥复方川芎丹参注射剂较其他剂型见效快的优点。本发明的各种剂型,从根本上解决了复方丹参川芎注射剂长期存在的用药安全性问题,尤其适合用于治疗心脑血管疾病。

以下结合实施例,进一步来说明本发明,但本发明并不只局限于这些实施例,任何在本发明基本精神上的改进或替代,仍属于本发明权利要求书所要求保护的范围。

具体实施方式

实施例 1: 注射剂的制备

配方	1000 ml 用量(g)
阿魏酸钠	25
丹参酮 II - A 磺酸钠	25
氯化钠	8
0.1mol/L 盐酸	适量
注射用水加到	1000 ml

制法: 取注射用水约 800 ml, 加入氯化钠, 搅拌溶解, 再加阿魏酸钠、丹参酮 II-A 磺酸钠使之溶解, 加入 0.1N 的盐酸溶液调节, 再加水至足量, 搅匀, 过滤分装于 2 ml 安瓿封装, 用流通蒸汽(100

℃) 灭菌 45 分钟, 即得本发明的注射剂。

实施列 2: 片剂的制备

按常规制成含阿魏酸钠、磷酸川芎嗪、丹参酮 II-A 磺酸钠、丹参酚酸 B 钠各 50 mg 的片剂。

配方	1000 片用量
阿魏酸钠	50 g
磷酸川芎嗪	50 g
丹参酮 II-A 磺酸钠	50 g
丹参酚酸 B	50 g
淀粉	100 g
低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)	40 g
十二烷基硫酸钠	1.4 g
羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 1.5 %	适量
硬脂酸镁	4 g

制法: 将阿魏酸钠、磷酸川芎嗪、丹参酮 II-A 磺酸钠、丹参酚酸 B、淀粉、L-HPC、十二烷基硫酸钠混合均匀, 加入 1.5 % HPMC 适量制成软材, 用 14 目筛制, 60℃通风干燥, 14 目筛整粒, 加入硬脂酸镁混匀, 压片, 包薄膜后即得。

实施列 3: 硬胶囊的制备

配方	1000 粒用量 (g)
魏酸钠	50
磷酸川芎嗪	50
丹参酮 II - A 磺酸钠	50
丹参酚酸 B 钠	50
淀粉	200

制法: 将魏酸钠、磷酸川芎嗪、丹参酮 II - A 磺酸钠、丹参酚酸 B 钠与淀粉充分混合均匀, 装 2 号空胶囊, 剔除有黑点等不合格胶囊, 磨光, 包装。

实施例 4-15

按与实施例 1 相同的方法制备注射剂, 但其配方和用量分别为:

实施例 4: 阿魏酸钠 50mg

原儿茶醛 30mg

注射用水 2ml

实施例 5: 川芎嗪 40mg

丹酚酸 B 60mg

亚硫酸钠 0.04mg

注射用水 2ml

实施例 6: 阿魏酸钠 70mg

丹参酮 II A 磺酸钠 40mg

注射用水 2ml

实施例 7

阿魏酸钠 30mg

丹参素钠 20mg

原儿茶酸 10mg

原儿茶醛 10mg

丹酚酸 B 50mg

注射用水 2ml

实施例 8

阿魏酸钠 40 mg

丹参酮 I 10mg

丹参酮 II A 30mg

丹参酮 II B 20 mg

隐丹参酮 30mg

吐温-80 0.04 mg

注射用水 2ml

实施例 9

阿魏酸钠 80 mg

丹参素钠 10mg

原儿茶酸 50mg

原儿茶醛 20mg

丹酚酸 B 60 mg

丹参酮 I 30mg

丹参酮 II A 40mg

丹参酮 II B 50mg

隐丹参酮 45mg

吐温-80 0.01mg

注射用水 2ml

实施例 10

盐酸川芎嗪 70mg

丹参素钠 50mg

原儿茶酸 10mg

原儿茶醛 20mg

丹酚酸 B 45mg

注射用水 2ml

实施例 11

盐酸川芎嗪 80mg

丹参酮 I 20mg

丹参酮 II A 10mg

丹参酮 II B 10mg

隐丹参酮 20mg

吐温-80 0.03mg

注射用水 2ml

实施例 12

盐酸川芎嗪 10mg

丹参素钠 2mg

原儿茶酸 3mg

原儿茶醛 4mg

丹酚酸 B 10 mg

丹参酮 I 6mg

丹参酮 II A 4mg

丹参酮 II B 5mg

隐丹参酮 4mg

吐温-80 0.02mg

注射用水 2ml

实施例 13

磷酸川芎嗪 5mg

丹参素钠 5mg

原儿茶酸 4mg

原儿茶醛 6mg

丹酚酸 B 20mg

注射用水 2ml

实施例 14

磷酸川芎嗪 50mg

丹参酮 I 20mg

丹参酮 II A 10 mg

丹参酮 II B 20mg

隐丹参酮 5mg

吐温-80 0.1mg

注射用水 2ml

实施例 15

磷酸川芎嗪 30mg

丹参素钠 10mg

原儿茶酸 10mg

原儿茶醛 5mg

丹酚酸 B 30mg

丹参酮 I 10mg

丹参酮 II A 20mg

丹参酮 II B 5mg

隐丹参酮 5mg

吐温-80 0.2mg

注射用水 5ml