



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102784230 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 24

(21) 申请号 201110131335. 3

(22) 申请日 2011. 05. 20

(73) 专利权人 贵州益佰制药股份有限公司

地址 550008 贵阳市白云大道 220-1
号

(72) 发明人 窦啟玲 安崇惠 林瑶 朱亭潘

(51) Int. Cl.

A61K 36/77(2006. 01)

A61P 3/02(2006. 01)

A61P 7/06(2006. 01)

A61K 31/191(2006. 01)

A61K 35/36(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101152005 A, 2008. 04. 02, 说明书 2-3
页 .

秦春优. 中西医结合治疗小儿缺铁性贫血
77 例观察. 《甘肃中医》. 2007, 第 20 卷 (第 01
期), 29-30.

审查员 张忠会

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

一种治疗营养性贫血的药物组合物制剂

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗营养性贫血的药物组
合物制剂及其制备方法, 它包括黄芪、龙眼肉、当
归、阿胶、葡萄糖酸亚铁、赤砂糖及辅料, 主要用于
治疗和改善营养性贫血。与现有技术相比: 本发
明使用安全、疗效确切、处方简单、制作工艺简便、
适合工业化大生产。

1. 一种治疗营养性贫血的药物组合物制剂,其特征在于:按照重量组份计算:它是由下述重量配比的原料药与适当的辅料制备而成:

黄芪 240-360 份,龙眼肉 120-180 份,当归 48-72 份,阿胶 30-45 份,葡萄糖酸亚铁 3.36-5.04 份,赤砂糖 80-120 份;

制备方法为:(1)取黄芪、龙眼肉、当归,加 5-12 倍量水浸泡 0.5-2 小时,用水煎煮 1-4 次,每次 1-4 小时,滤过,合并滤液,于 50-80℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.05-1.20 的稠膏,然后加乙醇至含醇量为 30% -50%,静置过夜,滤过,滤液回收乙醇,继续浓缩至 50-80℃ 条件下相对密度为 1.15-1.25 的稠膏;

(2)阿胶加入 100-200ml 水中,于 50-70℃ 炙化;

(3)赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 150-250ml 水中,充分溶解,然后与炙化的阿胶溶液一起加入步骤(1)的稠膏中,添加适当的辅料,用常规方法制备成需要的制剂剂型。

2. 按照权利要求 1 所述的治疗营养性贫血的药物组合物制剂,其特征在于:其原料药的重量配比为:

黄芪 270-330 份,龙眼肉 135-165 份,当归 54-66 份,阿胶 33.75-41.25 份,葡萄糖酸亚铁 3.78-4.62 份,赤砂糖 90-110 份。

3. 按照权利要求 1 或 2 任一所述的治疗营养性贫血的药物组合物制剂,其特征在于:所述制剂为口服液、颗粒剂和胶囊剂。

4. 按照权利要求 3 所述的治疗营养性贫血的药物组合物制剂,其特征在于:所述制剂为口服液。

5. 按照权利要求 1 所述的治疗营养性贫血的药物组合物制剂,其特征在于:

制成口服液时的工艺为:

(1)取黄芪、龙眼肉、当归,加 5-12 倍量水浸泡 0.5-2 小时,用水煎煮 1-4 次,每次 1-4 小时,滤过,合并滤液,于 50-80℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.05-1.20 的稠膏,然后加乙醇至含醇量为 30% -50%,静置过夜,滤过,滤液回收乙醇,继续浓缩至 50-80℃ 条件下相对密度为 1.15-1.25 的稠膏;

(2)将步骤(1)中得到的稠膏,加水至总量的 50% -60%,冷藏 36-60 小时,取上清液备用;

(3)阿胶加入 100-200ml 水中,于 50-70℃ 炙化;

(4)取处方量葡萄糖酸亚铁、赤砂糖,1-4 重量份的苯甲酸钠加入 150-250ml 水中,充分溶解备用;

(5)将炙化的阿胶溶液与上述各溶液混合,煮沸,加水至总量,灭菌,过滤,灌装,即得口服液。

6. 按照权利要求 1 所述的治疗营养性贫血的药物组合物制剂,其特征在于:制成颗粒剂时的工艺为:

(1)取黄芪、龙眼肉、当归,加 5-12 倍量水浸泡 0.5-2 小时,用水煎煮 1-4 次,每次 1-4 小时,滤过,合并滤液,于 50-80℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.05-1.20 的稠膏,然后加乙醇至含醇量为 30% -50%,静置过夜,滤过,滤液回收乙醇,继续浓缩至 50-80℃ 条件下相对密度为 1.15-1.25 的稠膏;

(2)阿胶加入 100-200ml 水中,于 50-70℃ 炙化;

(3) 赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 150-250ml 水中,充分溶解,然后与烊化的阿胶溶液一起加入步骤(1)的稠膏中,充分混合,然后加入制剂总重量 10% -20% 的糊精,混合均匀,干燥,整粒,包装即得颗粒剂。

7. 按照权利要求 1 所述的治疗营养性贫血的药物组合物制剂,其特征在于:制成胶囊剂时的工艺为:

(1) 取黄芪、龙眼肉、当归,加 5-12 倍量水浸泡 0.5-2 小时,用水煎煮 1-4 次,每次 1-4 小时,滤过,合并滤液,于 50-80℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.05-1.20 的稠膏,然后加乙醇至含醇量为 30% -50%,静置过夜,滤过,滤液回收乙醇,继续浓缩至 50-80℃ 条件下相对密度为 1.15-1.25 的稠膏;

(2) 阿胶加入 100-200ml 水中,于 50-70℃ 烊化;

(3) 赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 150-250ml 水中,充分溶解,然后与烊化的阿胶溶液一起加入步骤(1)的稠膏中,充分混合,然后加入制剂总重量 9% -11% 的微晶纤维素,1% -2% 的硬脂酸镁,混合均匀,在 60-70℃ 干燥,制成颗粒,干燥,装入胶囊,即得胶囊剂。

一种治疗营养性贫血的药物组合物制剂

[0001] 技术领域：本发明涉及一种治疗营养性贫血的药物组合物制剂，属于药物和保健食品的技术领域。

[0002] 技术背景：据世界卫生组织统计：全球约有 30 亿人不同程度贫血，每年因患贫血引致各类疾病而死亡的人数上千万。中国患贫血的人口概率高于西方国家，在患贫血的人群中，女性明显高于男性，老人和儿童高于中青年。

[0003] 营养性贫血是指因机体造血所必须的营养物质，如铁、叶酸、维生素 D 等物质相对或绝对地减少，使血红蛋白的形成或红细胞的生成不足，以致造血功能低下的一种疾病。多发于 6 个月至 2 岁的婴幼儿、妊娠期或哺乳期妇女以及胃肠道等疾病所致营养物质吸收较差的患者。

[0004] 营养性贫血可分为缺铁性贫血、巨幼红细胞性贫血及混合性贫血三种。缺铁性贫血的发生是一个较长时间内逐渐形成的。铁耗竭期，贮存铁耗尽，血清铁蛋白减低，此时并无贫血，若缺铁进一步加重，贮存铁耗尽，血清铁蛋白和血清铁下降，总铁结合力增高，出现缺铁性贫血；而巨幼红细胞性贫血，主要由于维生素 B12 摄入不足、吸收和利用障碍以及造血物质需要量增加等原因导致；中医学把本病归属“虚劳”、“血虚”等范畴。认为血液来源于脾，根本在肾并涉及心、肝两脏。如果脾胃虚弱，不能运化水谷精微，气血生化之源不足，产生贫血。血虚五脏失养，便可出现心血不足，肝肾两亏等症。常见症状为本病起病比较缓慢，轻者表现为皮肤、粘膜苍白或苍黄，以口唇、牙床、眼睑、指甲等部位更为明显。严重贫血可见头晕，全身乏力，烦躁不安，食欲不振等，往往伴有营养不良。贫血过久，可导致生长发育障碍。

[0005] 在临床治疗营养性贫血的过程中，西医直接采用口服或注射铁剂治疗缺铁性贫血，患者常因对铁的吸收不良及严重胃肠道反应而中断治疗；或采用维生素 B12 和叶酸联合用药再加服维生素 C 的疗法治疗巨幼红细胞性贫血，但起效较慢，作用时间长，且神经系统恢复较慢。中医以辩证施治为治疗原则，从整体出发，灵活组方，不仅能改善贫血的临床症状，还可调理身体机能，提高抵抗力，且副作用少，但缺点是起效慢，服药时间长，患者长不能坚持。

[0006] 发明内容：本发明的目的在于：提供一种起效快、疗效显著、处方简单、制作工艺简便、副作用少的治疗营养性贫血的药物组合物制剂，以及该组合物制剂的制备方法。

[0007] 本发明所述的治疗营养性贫血的药物组合物制剂是在中药黄芪、当归、龙眼肉和阿胶的基础上，增加葡萄糖酸亚铁，采用中西药相结合的组方，达到治疗营养性贫血的目的。

[0008] 本发明提供的治疗营养性贫血的药物组合物制剂，是由下述重量配比的原料药与适当的辅料制备而成：

[0009] 黄芪 240-360 份，龙眼肉 120-180 份，当归 48-72 份，阿胶 30-45 份，葡萄糖酸亚铁 3.36-5.04 份，赤砂糖 80-120 份。

[0010] 进一步，在上述原料药组成的基础上，其原料药的重量配比可以采用为：

[0011] 黄芪 270-330 份，龙眼肉 135-165 份，当归 54-66 份，阿胶 33.75-41.25 份，葡萄糖

酸亚铁 3.78-4.62 份，赤砂糖 90-110 份。

[0012] 本发明的制备工艺为：

[0013] (1) 取黄芪、龙眼肉、当归，加 5-12 倍量水浸泡 0.5-2 小时，用水煎煮 1-4 次，每次 1-4 小时，滤过，合并滤液，于 50-80℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.05-1.20 的稠膏，然后加乙醇至含醇量为 30%-50%，静置过夜，滤过，滤液回收乙醇，继续浓缩至 50-80℃ 条件下相对密度为 1.15-1.25 的稠膏；

[0014] (2) 阿胶加入 100-200ml 水中，于 50-70℃ 炼化；

[0015] (3) 赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 150-250ml 水中，充分溶解，然后与炼化的阿胶溶液一起加入步骤(1)的稠膏中，添加适当的辅料，用常规方法制备成需要的制剂剂型。

[0016] 本发明制剂可以是口服液、颗粒剂和胶囊剂，优选为口服液。

[0017] 本发明制成口服液时的工艺为：

[0018] (1) 取黄芪、龙眼肉、当归，加 5-12 倍量水浸泡 0.5-2 小时，用水煎煮 1-4 次，每次 1-4 小时，滤过，合并滤液，于 50-80℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.05-1.20 的稠膏，然后加乙醇至含醇量为 30%-50%，静置过夜，滤过，滤液回收乙醇，继续浓缩至 50-80℃ 条件下相对密度为 1.15-1.25 的稠膏；

[0019] (2) 将步骤(1)中得到的稠膏，加水至总量的 50%-60%，冷藏 36-60 小时，取上清液备用；

[0020] (3) 阿胶加入 100-200ml 水中，于 50-70℃ 炼化；

[0021] (4) 取处方量葡萄糖酸亚铁、赤砂糖，1-4 重量份的苯甲酸钠加入 150-250ml 水中，充分溶解备用；

[0022] (5) 将炼化的阿胶溶液与上述各溶液混合，煮沸，加水至总量，灭菌，过滤，灌装，即得口服液。

[0023] 本发明制成颗粒剂时的工艺为：

[0024] (1) 取黄芪、龙眼肉、当归，加 5-12 倍量水浸泡 0.5-2 小时，用水煎煮 1-4 次，每次 1-4 小时，滤过，合并滤液，于 50-80℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.05-1.20 的稠膏，然后加乙醇至含醇量为 30%-50%，静置过夜，滤过，滤液回收乙醇，继续浓缩至 50-80℃ 条件下相对密度为 1.15-1.25 的稠膏；

[0025] (2) 阿胶加入 100-200ml 水中，于 50-70℃ 炼化；

[0026] (3) 赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 150-250ml 水中，充分溶解，然后与炼化的阿胶溶液一起加入步骤(1)的稠膏中，充分混合，然后加入制剂总重量 10%-20% 的糊精，混合均匀，干燥，整粒，包装即得颗粒剂。

[0027] 本发明制成胶囊剂时的工艺为：

[0028] (1) 取黄芪、龙眼肉、当归，加 5-12 倍量水浸泡 0.5-2 小时，用水煎煮 1-4 次，每次 1-4 小时，滤过，合并滤液，于 50-80℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.05-1.20 的稠膏，然后加乙醇至含醇量为 30%-50%，静置过夜，滤过，滤液回收乙醇，继续浓缩至 50-80℃ 条件下相对密度为 1.15-1.25 的稠膏；

[0029] (2) 阿胶加入 100-200ml 水中，于 50-70℃ 炼化；

[0030] (3) 赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 150-250ml 水中，充分溶解，然后与炼化的阿胶溶液一起加入步骤(1)的稠膏中，充分混合，然后加入制剂总重量 9%-11% 的微晶纤维素，

1% -2%的硬脂酸镁，混合均匀，在60-70℃干燥，制成颗粒，干燥，装入胶囊，即得胶囊剂。

[0031] 本发明所用的黄芪，为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根。具有补气固表，止汗脱毒、生肌、利尿、退肿之功效，用于治疗气虚乏力、中气下陷、久泻脱肛、便血崩漏、血虚萎黄、表虚自汗等。研究表明，黄芪药材主要含皂苷类、黄酮及其苷类和多糖类成分。药理作用研究表明，黄芪具有显著的抗氧化，清除自由基的能力，还能提高机体的免疫功能，另外，黄芪能降低细胞脂质过氧化物生成及血浆中的总胆固醇，抑制血小板聚集、降低血粘稠度以及凝固性，改善血液循环，此外还具有抗病毒等多方面的药理作用。

[0032] 本发明所用的龙眼肉，为无患子科植物龙眼树 *Euphoria longan* (Lour.) Stend. 的成熟果肉，性温味甘。具有补心脾、益气血功效。主要含葡萄糖、蔗糖、酸类、蛋白质、腺嘌呤、胆碱、脂肪及维生素A、B1、B2、C、P等成分。药理和临床作用表明，龙眼肉具有抗应激、免疫、抗菌抗癌等作用，可补益心脾、养血安神、大补气血。

[0033] 本发明所用的当归，为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的根，性温味甘、辛。具有补血活血、止痛润肠功效。主要含挥发油，另外还有多种多糖、13中氨基酸、磷脂类、23种无机元素（其中16中是人体所必须成分）、维生素等。药理作用表明当归具有抗心肌缺血、心律失常、降血脂以及促进造血功能，增强免疫功能，抗氧化等作用，是补血活血的良药。

[0034] 本发明所用的阿胶，为马科动物驴 *Equus asinus* L. 的干燥皮或鲜皮经煎煮、浓缩制成的固体胶，味甘、性平，归肺、肝、肾经，具有补血滋阴，润燥，止血的功效。阿胶被历代医学家称为“补血圣药”，与人参、鹿茸并称“中药三宝”，现代医学研究证实，阿胶主要由胶原蛋白组成，水解后可分为数十种氨基酸，还含有氨基多糖，如透明质酸、硫酸皮肤素等，以及纤维黏液蛋白及多种矿物质等。阿胶对造血系统有良好的促进作用，能够迅速增加红细胞和血红蛋白数量，其作用机理除促进机体的造血功能之外，还能提供造血的原料，所以具有有强大的补血功能。阿胶不但能生血补血，还能通过提高血液内血小板的含量及胶原蛋白、促进血液的凝固，以达到止血的目的。

[0035] 本发明所用的葡萄糖酸亚铁，是有机亚铁盐类，无臭无味，溶于水易吸收，疗效与硫酸亚铁相当，但后者对胃的刺激性大，易引起便秘、呕吐、恶心等副作用，而葡萄糖酸亚铁对胃没有刺激性，是一种较为理想的有机补铁剂。

[0036] 本发明所用的赤砂糖，是带蜜的甘蔗成品糖，为红糖的一种，几乎保留了蔗汁中的全部成分，除了具备糖的功能外，还含有维生素和微量元素，如铁、锌、锰、铬等，每100克红糖含钙90毫克，含铁4毫克，还含有少量的核黄素及胡萝卜素。中医认为：红糖性温、味甘、入脾，具有益气补血、健脾暖胃、缓中止痛、活血化淤的作用。

[0037] 综上所述，本发明制剂配方科学合理，黄芪补气固表、当归补血活血、龙眼肉补心脾益气血、阿胶补血滋阴、赤砂糖益气补血，五味药共具补血补气、养身活血之功效；再加上葡萄糖酸亚铁作为有机补铁剂补血同时保护肠胃。故本发明治疗营养性贫血的药物组合物制剂可应用于营养性贫血者，疗效显著、副作用低、制作工艺简便，适合于工业化大生产。

[0038] 为了使本领域普通技术人员更好的理解本发明，本申请人进行了一系列实验研究，以证明本发明的效果：

[0039] 一、药效研究

[0040] 实验例 1 :本发明组合物制剂改善营养性贫血的实验研究

[0041] 1.1 实验材料与方法 :

[0042] 1.1.1 药品与受试对象 :

[0043] 药品 :本发明口服液 :按照本发明实施例 1 的制备方法制备成的口服液,20ml / 瓶,推荐用量为成人每日 2 次,每次 1 支,相当于成人每公斤体重 0.667ml (以 60kg 体重计)。

[0044] 动物 :雄性断乳 Wistar 大鼠,60 ~ 90g ;由贵阳医学院提供。

[0045] 1.1.2 实验仪器 :原子吸收分光光度仪 (Spectr AA-20 型),F4000 荧光分光光度计 (日本日立),Hb1002 血红蛋白测定仪 (上海粤海惠民科学仪器有限公司),FT-630 γ - 计数器 (北京核医学仪器厂)。

[0046] 1.1.3 实验方法

[0047] Wistar 大鼠 40 只,饲低铁基础饲料,耗空 3 周,导致营养性贫血动物模型,经尾静脉取血,测定血红蛋白含量,当血红蛋白含量低于 100g/L 时,按血红蛋白含量将大鼠随机分为缺铁对照组 (饲低铁基础饲料,灌胃 2.0ml 去离子水) 及本发明口服液低、中、高剂量组 (饲低铁基础饲料,每日灌胃分别给予本发明口服液 3.35、6.67、20.0ml/kg, 分别相当于成人推荐量的 5、10、30 倍) 共 4 组,每组 10 只,连续给药 4 周。实验结束时,用乙醚麻醉大鼠,经腹主动脉取血后,摘取肝脏和脾脏,置 -30℃ 冰箱备用。

[0048] 1.1.4 生化指标测定

[0049] 1.1.4.1 血红蛋白 (Hb) 采用氰化高铁法测定血红蛋白含量,用 10 μl 定量毛细管取大鼠尾血,放入盛有 2.5ml 高铁氰化钾试剂的塑料管中,充分振荡,使血完全溶出,避光放置 15min 后,用血红蛋白仪测定,同时测定血红蛋白标准和基准物质。

[0050] 1.1.4.2 红细胞压积 (HCT) 用 9 μl 定量毛细管取血,将一端用橡皮泥封住,采用红细胞压积测定仪测定,2min 后读取结果,同时测定参考基准血样。

[0051] 1.1.4.3 红细胞游离原卟啉 (FEP) 将全血滴在专用滤纸上,待干燥后存入 4℃ 冰箱备用 (时间不超过 2 个月)。测定时,用打孔器将带有血滴的滤纸打入玻璃试管中,加入 2% 硅藻土溶液,放入 4℃ 冰箱过夜洗脱,加入乙酸乙酯 : 冰醋酸 (4 : 1) 混合液萃取,离心 10min, 取上清液加入 0.5mol/L 盐酸,振荡离心,取下层液体用荧光分光光度计测定。

[0052] 1.1.4.4 肝、脾脏组织中铁取约 0.2g 组织放入经盐酸干燥清洁的玻璃试管中,加入硝酸 : 高氯酸 (4 : 1) 混合酸 2ml, 消化后,用去离子水定容至 5ml 或 10ml, 采用火焰原子化法测定组织中铁含量,每次测定用牛肝粉 (美国国家标准局 NBS1577a) 作为质控物质。

[0053] 1.1.5 结果判定方法本发明口服液组大鼠的血红蛋白含量、红细胞压积、FEP、肝脏和脾脏铁含量中任何 2 项指标优于缺铁对照组 (FEP 低于缺铁对照组) ($P < 0.05$), 可判定该受试物具有改善大鼠营养性贫血的作用。

[0054] 1.1.6 统计学处理采用 t 检验对数据进行比较,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

[0055] 1.2 结果

[0056] 1.2.1 各组大鼠血红蛋白含量 (Hb)、红细胞压积 (HCT)、红细胞 FEP 含量的比较实验前各组大鼠的 Hb 含量、红细胞压积、红细胞 FEP 含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 实验后本发明口服液各剂量组大鼠的 Hb 含量、红细胞压积均显著高于缺铁对照组 ($P < 0.05$), 红细胞 FEP 含量显著低于缺铁对照组 ($P < 0.05$), 且本发明口服液中、高剂量组大鼠的 Hb 含量、红细胞压积均显著高于低剂量组 ($P < 0.05$), 见表 1。

[0057] 表 1 各组大鼠血红蛋白含量、红细胞压积、红细胞 FEP 含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

[0058]

组别	时间	Hb (g/L)	HCT (%)	FEP ($\mu\text{g/dl}$)
缺铁对照组	实验前	78.4 ± 16.2	29.4 ± 3.5	68.4 ± 6.2

[0059]

	实验后	84.0 ± 5.7	30.3 ± 4.2	65.6 ± 5.9
本发明口服液 低剂量组	实验前	78.4 ± 17.1	29.2 ± 3.1	70.2 ± 4.8
	实验后	115.6 ± 7.8*	36.9 ± 3.0*	56.3 ± 5.2*
本发明口服液 中剂量组	实验前	78.4 ± 16.5	29.5 ± 4.0	69.3 ± 5.7
	实验后	132.7 ± 6.6*△	40.1 ± 2.4*△	51.5 ± 4.4*
本发明口服液 高剂量组	实验前	78.4 ± 16.3	29.8 ± 4.3	70.4 ± 3.9
	实验后	141.1 ± 7.7*△	44.2 ± 1.8*△	41.8 ± 4.7*

[0060] 注 :与缺铁对照组相比, * $P < 0.05$; 与本发明口服液低剂量组相比, $\Delta P < 0.05$

[0061] 1.2.2 各组大鼠肝脏和脾脏中铁含量的比较 实验前各组大鼠的肝脏和脾脏重量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 实验后本发明口服液中、高剂量组大鼠的肝脏和脾脏中铁含量及总铁含量均显著高于缺铁对照组及低剂量组 ($P < 0.05$), 见表 2。

[0062] 表 2 各组大鼠肝脏和脾脏组织中铁含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

[0063]

组别	肝脏			脾脏		
	重量 (g)	含量 (mg/kg)	总铁含量 (mg)	重量 (g)	含量 (mg/kg)	总铁含量 (mg)
缺铁对照组	5.86 ± 0.82	47.3 ± 29.6	0.26 ± 0.15	0.43 ± 0.14	177.4 ± 76.6	0.08 ± 0.03
本发明口服液低剂量组	5.38 ± 0.69	66.7 ± 32.2	0.39 ± 0.18	0.39 ± 0.08	239.6 ± 60.1	0.10 ± 0.04
本发明口服液中剂量组	5.64 ± 0.53	173.4 ± 46.1*△	1.03 ± 0.31*	0.44 ± 0.06	553.2 ± 75.9*△	0.22 ± 0.05*
本发明口服液高剂量组	5.53 ± 0.91	281.5 ± 86.8*△	1.52 ± 0.24*	0.47 ± 0.11	326.3 ± 116.4*△	0.25 ± 0.04*

[0064] 注 :同表 1

[0065] 本实验结果表明, 灌胃给予本发明口服液 4 周后, 大鼠血红蛋白含量和红细胞压积及增加值显著升高, 且各剂量组的 FEP 含量及增加值均显著低于缺铁对照组, 补充本发明口服液可明显增加大鼠的肝脏和脾脏中铁含量, 并且中、高剂量组大鼠的肝脏和脾脏中铁含量显著高于缺铁对照组, 表明本发明口服液能有效地改善大鼠的营养性贫血, 可作为一种改善营养性贫血的功能产品推广应用, 具有广阔的市场前景。

[0066] 实验例 2 :本发明组合物制剂治疗改善小儿营养性贫血疗效观察

[0067] 2.1 资料与方法

[0068] 2.1.1 病例选择 :215 例患者, 男 119 例, 女 96 例, 年龄 0.5-12 岁, 平均 4.26 岁, 其中轻度贫血 167 例, 中度贫血 36 例, 重度贫血 10 例, 极度贫血 3 例, 均为缺铁性贫血。且不合并慢性感染性疾病以及心、肝、肾、脾等原发性疾病者。将 215 例患儿随机分为治疗组和

对照组各 44 例,使各组在性别、年龄、营养状况、临床表现、贫血程度等方面均无统计学差异 ($P > 0.05$),具有可比性。

[0069] 纳入标准:符合中华儿科学会血液学组全国小儿血液病学术会议制订的有关“小儿营养性贫血”诊断标准:轻度: $90 < \text{Hb} < 110\text{g/L}$;中度: $60 < \text{Hb} < 90\text{g/L}$;重度: $30 < \text{Hb} < 60\text{g/L}$;极重度: $\text{Hb} < 30\text{g/L}$,年龄 ≥ 6 个月或 ≤ 12 岁。

[0070] 2.1.2 疗效判断标准:

[0071] 参考第 6 版《儿科学》及文献拟定:(1)痊愈:疗程后,血红蛋白量、血清铁总铁结合力等指标恢复正常,临床症状消失;(2)显效:临床症状明显好转,贫血严重度分级由重度转为轻度(改善 2 级以上)达到 50% 以上;(3)有效:临床症状有好转,贫血严重度改善 1 级达到 50% 以上;(4)无效:临床症状及贫血严重度分级无改善。显效率以痊愈+显效计算。

[0072] 2.1.3 治疗方法

[0073] 对照组 1:予以常规西医治疗,包括口服右旋糖酐铁分散片,5mg/(kg*d),3 次/d,餐后直接用水冲服或放入适量的温开水中溶解后口服;口服赖氨酸 B12 颗粒,5-10g,2 次/d。

[0074] 对照组 2:口服芪血颗粒(西安交大瑞鑫药业有限公司),每日 3 次,每次 1 袋,餐后可直接放入适量的温水中溶解后服。

[0075] 治疗组 1:本发明实施例 1 制备得到的口服液,每支 20ml,口服,每日 2 次,每次 1 支,小儿减半。

[0076] 治疗组 2:本发明实施例 3 制备得到的颗粒剂,每袋装 10 克,开水冲服,一日 2 次,每次 10 克,小儿减半。

[0077] 治疗组 3:本发明实施例 5 制备得到的胶囊剂,每粒装 0.4g,口服,每日 3 次,每次 4 粒,小儿减半。

[0078] 观察指标疗程均为 8 周,纳入观察的病例分别在治疗前、疗程结束后检测血红蛋白(Hb)、红细胞数(Rbc)、血清铁蛋白(SF)、总铁结合力(TIBC)的值。

[0079] 2.1.4 统计学方法:采用 t 检验和 χ^2 检验

[0080] 2.2 结果

[0081] 2.2.1 各组治疗前后 Hb、RBC、SF、TIBC 的变化,见表 3。

[0082] 表 3 各组治疗前后 Hb、RBC、SF、TIBC 的变化

[0083]

组别	时间	例数	Hb (g/L)	RBC ($\times 10^9/\text{L}$)	SF ($\mu\text{g/L}$)	TIBC
对照组 1	实验前	43	90.42 \pm 11.32	3.51 \pm 0.37	7.18 \pm 4.22	90.61 \pm 13.54
	实验后	43	111.84 \pm 12.25*	4.05 \pm 0.41*	13.49 \pm 5.38*	63.57 \pm 11.86*
对照组 2	实验前	43	89.34 \pm 13.27	3.48 \pm 0.27	7.21 \pm 4.03	91.62 \pm 14.58
	实验后	43	112.23 \pm 15.19*	4.11 \pm 0.24*	15.54 \pm 4.61*	61.47 \pm 12.67*
治疗组 1	实验前	43	90.36 \pm 10.55	3.53 \pm 0.41	7.22 \pm 4.27	91.36 \pm 11.57
	实验后	43	121.61 \pm 12.13**	4.36 \pm 0.37**	17.55 \pm 5.23**	55.78 \pm 10.12**

[0084]

治疗组 2	实验前	43	90.27±11.66	3.56±0.41	7.24±4.83	89.81±10.82
	实验后	43	120.39±12.67**	4.32±0.47**	17.42±5.36**	56.26±9.88**
治疗组 3	实验前	43	90.53±13.18	3.57±0.35	7.27±5.30	91.28±11.25
	实验后	43	119.64±13.35**	4.28±0.32**	17.35±5.11**	56.53±11.14**

[0085] 注 :与治疗前比较 *P < 0.01 ;与对照组比较, **P < 0.05

[0086] 2.2.2 各组患儿临床疗效比较, 见表 4。

[0087] 表 4 各组患儿临床疗效比较

[0088]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	显效率 (%)
治疗组 1	44	25	16	3	0	93.2
治疗组 2	44	24	16	4	0	90.9
治疗组 3	44	24	15	5	0	88.6
对照组 1	44	20	12	12	0	72.7
对照组 2	44	21	13	10	0	77.3

[0089] 与对照组比较, *P < 0.05

[0090] 以上实验结果表明, 本发明组合物的口服液、颗粒剂和胶囊剂三种剂型在治疗和改善小儿营养性贫血方面均有良好效果, 其疗效优于单独应用西药或中药治疗。表明本发明组合物制成的制剂在治疗营养性贫血尤其是小儿营养性贫血方面是可行的。

[0091] 二、工艺研究

[0092] 实验例 3 :药材提取工艺的研究

[0093] 药材浸泡时间, 提取溶媒的加入量, 提取时间和次数是影响提取工艺的主要因素, 以甘草酸含量及总固形物得率为指标, 对以上参数进行考察, 优选最佳工艺条件。

[0094] 5.1 浸泡时间的考察

[0095] 称取处方量黄芪、龙眼肉、当归共 510g, 加水浸泡, 按下表时间段滤出药渣称重, 直至药渣重量不再变化为止, 可判断为药材不再吸水, 记录时间, 按下式计算吸水率, 结果见下表。

[0096]

$$\text{吸水率} (\%) = \frac{\text{药材湿重} - \text{药材干重}}{\text{药材干重}} \times 100\%$$

[0097] 药材在各时间的吸水量

[0098]

实验号	各时间吸水量	0h(g)	0.5h(g)	1h(g)	2h(g)	3h(g)
1	510	1041.3	1127.4	1158.4	1173.1	
2	510	1032.1	1115.8	1149.7	1164.5	
3	510	1039.4	1128.5	1164.9	1181.2	

[0099] 试验结果表明 :药材浸泡 1 小时后基本不再吸水, 吸水率为 120.4%, 故在煎煮之前浸泡 0.5-2 小时。

[0100] 5.2 提取次数的考察

[0101] 样品制备：将前述三种药材共 510g，浸泡 2 小时后进行煎煮，共煎煮五次，每次 2 小时，分别收集每次的煎液，滤过。以黄芪甲苷含量和总固形物得率为指标，考察提取次数的影响。结果见下表。

[0102] 提取次数 - 黄芪甲苷含量、总固形物得率表

[0103]

提取次数	黄芪甲苷含量 (mg/g 药材)	总固形物得率 (%)
1	0.37	18.7
2	0.85	23.0
3	1.22	26.5
4	1.36	29.4
5	1.39	30.6

[0104] 表中数据显示，提取四次时，黄芪甲苷及其他物质几乎已经提取完全，因此确定提取次数为 1-4 次，其中提取 3 次为最佳工艺，较经济合理。

[0105] 5.3 提取时间考察

[0106] 称取三种药材共 510g，共 6 份，同等加水量分别煎煮 0.5、1、1.5、2、3、4 小时，滤过，定容至一定体积，取样测定黄芪甲苷含量和总固形物得率。结果见下表。

[0107] 提取时间 - 黄芪甲苷含量、总固形物得率

[0108]

提取时间 h	黄芪甲苷含量 (mg/g 药材)	总固形物得率 (%)
0.5	0.39	19.5
1	0.77	22.2
2	1.16	27.6
3	1.28	29.7
4	1.32	36.4

[0109] 上表可知提取 3 小时后，黄芪甲苷含量及总固形物得率基本不再改变，说明提取 3 小时后，黄芪甲苷和其他物质的溶出趋于饱和状态。因此确定提取时间为 1-4 小时，其中提取 2 小时为最佳。

[0110] 5.4 提取加水量考察

[0111] 样品制备：称取三种药材共 510g，共 3 份，依下表条件加入不同的水量，煎煮 3 次，每次 2 小时，滤过，分别收集滤液，测定甘草酸含量和总固形物得率。结果见下表。

[0112] 加水量 - 黄芪甲苷含量、总固形物得率表

[0113]

加水量为药材倍数	黄芪甲苷含量 (mg/g 药材)	总固形物得率 (%)
3	0.41	18.2
5	0.67	21.4
8	0.92	25.7
10	1.24	29.4
12	1.30	31.3
15	1.33	32.1

[0114]

[0115] 当提取水量加大时，黄芪甲苷的量和总固形物得率并没有较大的增加，所以选择加水量为 5-12 倍量，其中 8-10 倍量为最佳。

[0116] 5.5 提取工艺验证

[0117] 样品制备 :称取处方量三种药材,共三份,加 10 倍量的水浸泡 1 小时,然后水煎煮提取 3 次,每次 2 小时,滤过,合并滤液。测定黄芪甲苷含量和总固形物得率。结果见下表。

[0118] 提取工艺验证实验结果

[0119]

试验号	黄芪甲苷含量 (mg/g 药材)	总固形物得率 (%)
1	1.26	31.5
2	1.28	31.3
3	1.25	30.9
平均值	1.263	31.2
RSD(%)	1.21	0.98

[0120] 提取工艺验证实验结果,黄芪甲苷平均含量为 1.263mg/g 药材。RSD 为 1.21%, 平均总固形物得率为 31.2, RSD 为 0.98%, 证明该工艺稳定可行,质量可控。

[0121] 与现有技术相比,本发明具有益气活血、补血滋阴之功效,能迅速改善缺铁性贫血和巨幼红细胞性贫血等营养性贫血的症状;同时提供的口服液、颗粒剂和胶囊剂等剂型均使用方便,易于携带和保存,可适用于接受不同给药方式的人群,达到了发明的目的。

具体实施方式 :

[0122] 实施例 1 :

[0123] 处方 : 黄芪 300g, 龙眼肉 150g 份, 当归 60g, 阿胶 37.5g, 葡萄糖酸亚铁 4.2g, 赤砂糖 100g

[0124] 制法 :(1) 取黄芪、龙眼肉、当归,加 10 倍量水浸泡 1 小时,用水煎煮 3 次,每次 2 小时,滤过,合并滤液,于 60℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.10-1.15 的稠膏,然后加乙醇至含醇量为 40%,静置过夜,滤过,滤液回收乙醇,继续浓缩至 60℃ 条件下相对密度为 1.15-1.20 的稠膏;

[0125] (2) 将步骤 (1) 中得到的稠膏,加水至总量的 60%,冷藏 48 小时,取上清液备用;

[0126] (3) 阿胶加入 200ml 水中,于 60℃ 炼化;

[0127] (4) 取葡萄糖酸亚铁、赤砂糖,2g 苯甲酸钠加入 200ml 水中,充分溶解备用;

[0128] (5) 将炼化的阿胶溶液与上述各溶液混合,煮沸,加水至总量 2000ml,灭菌,过滤,灌装,即得口服液 100 支。本品每支 20ml,口服,每日 2 次,每次 1 支。

[0129] 实施例 2 :

[0130] 处方 : 黄芪 270g, 龙眼肉 135g, 当归 54g, 阿胶 33.75g, 葡萄糖酸亚铁 3.78g, 赤砂糖 90g。

[0131] 制法 :(1) 取黄芪、龙眼肉、当归,加 8 倍量水浸泡 2 小时,用水煎煮 2 次,每次 3 小时,滤过,合并滤液,于 80℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.05 的稠膏,然后加乙醇至含醇量为 50%,静置过夜,滤过,滤液回收乙醇,继续浓缩至 80℃ 条件下相对密度为 1.15 的稠膏;

[0132] (2) 将步骤 (1) 中得到的稠膏,加水至总量的 50%,冷藏 36 小时,取上清液备用;

[0133] (3) 阿胶加入 100ml 水中,于 70℃ 炼化;

[0134] (4) 取处方量葡萄糖酸亚铁、赤砂糖,4g 苯甲酸钠加入 250ml 水中,充分溶解备用;

[0135] (5) 将炼化的阿胶溶液与上述各溶液混合,煮沸,加水至总量 2000ml,灭菌,过滤,

灌装,即得口服液 100 支。本品每支 20ml,口服,每日 2 次,每次 1 支。

[0136] 实施例 3 :

[0137] 处方 : 黄芪 240g, 龙眼肉 120g, 当归 48g, 阿胶 30g, 葡萄糖酸亚铁 3.36g, 赤砂糖 80g。

[0138] 制法 : (1) 取黄芪、龙眼肉、当归,加 5 倍量水浸泡 2 小时,用水煎煮 4 小时,滤过,合并滤液,于 50℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.15 的稠膏,然后加乙醇至含醇量为 30%,静置过夜,滤过,滤液回收乙醇,继续浓缩至 50℃ 条件下相对密度为 1.20 的稠膏 ;

[0139] (2) 阿胶加入 150ml 水中,于 50℃ 炼化 ;

[0140] (3) 赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 150ml 水中,充分溶解,然后与炼化的阿胶溶液一起加入步骤 (1) 的稠膏中,充分混合,然后加入制剂总重量 10% 的糊精,混合均匀,干燥,整粒,包装即得颗粒剂 1000 克。本品每袋装 10 克,开水冲服,一日 2 次,每次 10 克。

[0141] 实施例 4 :

[0142] 处方 : 黄芪 360g, 龙眼肉 180g, 当归 72g, 阿胶 45g, 葡萄糖酸亚铁 5.04g, 赤砂糖 120g。

[0143] 制法 : (1) 取黄芪、龙眼肉、当归,加 12 倍量水浸泡 0.5 小时,用水煎煮 4 次,每次 1 小时,滤过,合并滤液,于 70℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.10 的稠膏,然后加乙醇至含醇量为 35%,静置过夜,滤过,滤液回收乙醇,继续浓缩至 70℃ 条件下相对密度为 1.15 的稠膏 ;

[0144] (2) 阿胶加入 100ml 水中,于 55℃ 炼化 ;

[0145] (3) 赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 180ml 水中,充分溶解,然后与炼化的阿胶溶液一起加入步骤 (1) 的稠膏中,充分混合,然后加入制剂总重量 20% 的糊精,混合均匀,干燥,整粒,包装即得颗粒剂 1000 克。本品每袋装 10 克,开水冲服,一日 2 次,每次 10 克。

[0146] 实施例 5 :

[0147] 处方 : 黄芪 330g, 龙眼肉 165g, 当归 66g, 阿胶 41.25g, 葡萄糖酸亚铁 4.62g, 赤砂糖 110g。

[0148] 制法 : (1) 取黄芪、龙眼肉、当归,加 10 倍量水浸泡 1.5 小时,用水煎煮 2 次,每次 3 小时,滤过,合并滤液,于 65℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.15 的稠膏,然后加乙醇至含醇量为 45%,静置过夜,滤过,滤液回收乙醇,继续浓缩至 65℃ 条件下相对密度为 1.25 的稠膏 ;

[0149] (2) 阿胶加入 150ml 水中,于 65℃ 炼化 ;

[0150] (3) 赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 220ml 水中,充分溶解,然后与炼化的阿胶溶液一起加入步骤 (1) 的稠膏中,充分混合,然后加入制剂总重量 11% 的微晶纤维素,1% 的硬脂酸镁,混合均匀,在 60~70℃ 干燥,制成颗粒,干燥,装入胶囊,即得胶囊剂 1000 粒。本品每粒装 0.4g, 口服,每日 3 次,每次 4 粒。

[0151] 实施例 6 :

[0152] 处方 : 黄芪 330g, 龙眼肉 165g, 当归 48g, 阿胶 45g, 葡萄糖酸亚铁 4.62g, 赤砂糖 90g。

[0153] 制法 : (1) 取黄芪、龙眼肉、当归,加 9 倍量水浸泡 1 小时,用水煎煮 3 次,每次 2 小时,滤过,合并滤液,于 75℃ 条件下减压浓缩至相对密度为 1.20 的稠膏,然后加乙醇至含醇

量为 40%，静置过夜，滤过，滤液回收乙醇，继续浓缩至 75℃ 条件下相对密度为 1.25 的稠膏；

[0154] (2) 阿胶加入 200ml 水中，于 60℃ 烘化；

[0155] (3) 赤砂糖、葡萄糖酸亚铁加入 200ml 水中，充分溶解，然后与烊化的阿胶溶液一起加入步骤 (1) 的稠膏中，充分混合，然后加入制剂总重量 9% 的微晶纤维素，2% 的硬脂酸镁，混合均匀，在 60–70℃ 干燥，制成颗粒，干燥，装入胶囊，即得胶囊剂 1000 粒。本品每粒装 0.4g，口服，每日 3 次，每次 4 粒。