

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510004927.3

A61K 35/78

A61K 9/08

A61K 9/19

A61K 9/20

A61K 9/16

A61K 9/48

A61P 9/10

[43] 公开日 2005 年 10 月 12 日

[11] 公开号 CN 1679700A

[22] 申请日 2005.1.28

[21] 申请号 200510004927.3

[71] 申请人 北京阜康仁生物制药科技有限公司

地址 100070 北京市丰台科兴路 9 号 307 室

[72] 发明人 刘鸿林 刘智谋

[74] 专利代理机构 北京华科联合专利事务所

代理人 王 为 涂荣昌

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 一种由三七、葛根制成的治疗心脑血管疾病的药物制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种由三七、葛根制成的治疗心脑血管疾病的药物制剂及其制备方法该制剂由中药三七、葛根经提取加工制备而成。

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

1. 一种治疗心脑血管疾病的药物制剂，其特征在于，含有有效量的三七活性成分和有效量的葛根活性成分，三七活性成分是用三七制成的，葛根活性成分是用葛根制成的，每 1000 个单位的制剂中，含有的三七活性成分折合成生药的量为 2000-8000 份，含有的葛根活性成分折合成生药的量为 2000-8000 份。
2. 权利要求 1 的药物制剂，其特征在于，每 1000 个单位的制剂中，含有的三七活性成分折合成生药的量为 3000-5000 份，含有的葛根活性成分折合成生药的量为 3000-5000 份。
3. 权利要求 1 的药物制剂，其特征在于，每 1000 个单位的制剂中，含有的三七活性成分折合成生药的量为 4000 份，含有的葛根活性成分折合成生药的量为 4000 份。
4. 权利要求 1-3 任何一项的药物制剂，其特征在于，所述三七活性成分选自：三七总皂苷，人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 R_{b1}、人参皂苷 R_e、三七皂苷 R₁、三七皂苷 R₂，田七氨酸，葛根活性成分选自：葛根总黄酮、葛根异黄酮、葛根素、大豆苷、大豆苷元。
5. 权利要求 1 的药物制剂，其中还包括药物可接受的载体。
6. 权利要求 4 的药物制剂，是注射剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂、滴丸或微丸。
7. 权利要求 1 的药物制剂在制备治疗心脑血管疾病的药物中的应用。
8. 权利要求 1 的药物制剂的制备方法，其特征在于，经过以下步骤：

葛根活性成分的制备：取葛根分别加 5~9 倍量 65~75%乙醇回流提取二次，时间每次为 1~3 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 40~80%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后过聚酰胺柱，梯度洗脱，收集不同段分的洗脱液，洗脱液浓缩后重结晶得葛根素；

三七总皂苷的制备：取三七药材粉碎后分别加 5~9 倍量 65~75%乙醇回流提取二次，时间每次为 1~3 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 40~80%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后干燥得干膏，干膏加 85%~95%乙醇提取得三七总皂苷；

以上二种活性成分合在一起，作为药物活性成分，该活性成分与药物药物可接受的载体混合后制成制剂。

一种由三七、葛根制成的治疗心脑血管疾病的药物制剂及其制备方法

技术领域：

本发明涉及一种治疗心脑血管疾病的药物制剂及其制备方法，该制剂由中药三七、葛根经提取加工制备而成。

背景技术：

心脑血管疾病，如冠心病、脑梗塞，是人类致病和死亡的主要原因，占总死亡率的三分之一，在中国其死亡率已经超过癌症。而且随着中国随着人民生活水平的提高，患心血管疾病的人群日益庞大，存活者中留有病残，给患者造成巨大的生命威胁，同时患者多需长期或终身服药，生活质量受到严重影响，也给患者家庭乃至整个社会造成沉重的负担。

目前，治疗冠心病的中西药很多，但是西药多少有一些副作用，而且在脑血管疾病的治疗方面几乎没有有效的方法。中医中药在治疗心脑血管疾病方面具有一定的特色，利用活血化瘀方法治疗心脑血管疾病有了一定的效果，成为近年来心脑血管疾病领域研究的热点。

本发明提供了一种治疗心脑血管疾病的中药组方及其制备方法，由三七与葛根组成，提取药物活性物质，按药用剂型添加辅料，以制剂学常规技术制成制剂。三七具有化瘀止血，活血定痛的功用。心脑血管疾病，多为本虚标实，气虚血瘀之证。因此，治疗上如果一味强调活血化瘀，则会伤及人体正气，加重正气的亏虚，临床会出现诸如疗效不稳定，心电图改善率较低，长期服用引发心慌气短等现象。而三七活血化瘀有“化瘀不伤正”的特点，同时又有补虚强壮作用，在活血化瘀的同时可以兼顾人体正气，所以非常适宜使用。现代药理研究证明，三七具有明显的扩张血管作用，可以扩张冠状动脉、脑血管及外周血管，增加冠脉流量和脑血流量，改善脑循环，还能降低心肌耗氧量，降低心肌收缩力，增强心脑血管组织的耐缺氧能力，明显对抗心肌缺血和脑缺血一再灌注损伤；三七还有降血脂、抗脂质过氧化、清除氧自由基、抑制血小板聚集和血栓形成等作用。三七的活性成分为三七总皂苷（参见杨云，张晶，陈玉婷主编，天然药物化学成分提取分离手册（修订版），北京：中国中医药出版社，2003年，第二版，17页），已上市销售的血栓通注射液、血塞通注射液的主要成分就是三七总皂苷，临床用于治疗

心脑血管疾病效果良好,无明显不良反应。本发明药物使用葛根与三七配伍使用。葛根具有活血止痛的功用,其主要活性成分为葛根素(参见蒲自和,王宁,葛根的药理学研究进展,西北药学杂志,2000,15(2):81-83)。葛根素可以明显地扩张正常和痉挛的冠状血管,从而改善缺血区的心肌血供,这是通过其对血管平滑肌的直接松弛作用实现的。葛根素还可以明显减少因缺血引起的心肌乳酸的产生,降低氧耗量和肌酸磷酸激酶释放量,对缺血再灌注后心肌的超微结构亦有所改善,表明葛根素能改善心肌代谢。葛根素可使心脏搏动的速率减慢,心肌收缩力增强,主动脉压降低,但并不减少缺血区侧支冠状动脉血流量,这与葛根素是一种 β 受体拮抗剂有密切关系;犬冠扎后,肌注给予葛根素,能促进心肌侧支循环的开放和形成,对缺血心肌具有保护作用。葛根素对脑循环也有有益的作用,可促进正常金黄地鼠脑循环和改善造模引起的局部微循环障碍,主要表现为增加微血管运动的振幅,提高局部血流量,而且剂量增大作用加强,现已有葛根素注射液上市。本发明药物使用三七与葛根配伍,与上述已上市的制剂比较,增加了药物活性成分;此外,三七总皂苷、葛根素的作用机制也不相同,三七总皂苷对心脑缺血缺氧性损伤的保护作用是与其阻断 Ca^{2+} 通道的作用密切相关,葛根素则可能是主要通过其直接松弛血管平滑肌、阻滞 β 受体、促进心肌侧支循环的开放和形成、改善心肌代谢等途径起作用。因此,两者配伍使用增加了作用靶点和途径,增强了疗效。

发明内容:

本发明提供一种药物制剂,该制剂是用中药三七、葛根制备而成的,该制剂含有有效量的三七活性成分和有效量的葛根活性成分,三七活性成分是用三七制成的,葛根活性成分是用葛根制成的,每1000个单位的制剂中,含有的三七活性成分折合成生药的量为2000-8000份,含有的葛根活性成分折合成生药的量为2000-8000份。

优选的是三七3000-5000份、葛根3000-5000份。

更优选的是三七4000份、葛根4000份。

所述三七活性成分选自:三七总皂苷,人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Rb_1 、人参皂苷 Re 、三七皂苷 R_1 、三七皂苷 R_2 ,田七氨酸,葛根活性成分选自:葛根总黄酮、葛根异黄酮、葛根素、大豆苷、大豆苷元。

以上三七活性成分和葛根活性成分可以用常规的方法提取制得,可以是粗提

物，也可以精提物，最好是精提物，所述粗提物，一般不经过纯化步骤，所述精提物一般经过纯化步骤，三七活性成分和葛根活性成分也可以从市场上购买得到。

以上组成中，药的重量是以生药计算的，每1份可以是1克，也可以是公斤或吨，如果用克为单位，该配方组成可制成药物制剂1000剂。所述1000剂指，制成的成品药物制剂，如制成胶囊制剂1000粒，片剂1000片，颗粒剂1000g，口服液1000ml等，作为颗粒剂也可以制成大包装，如100-500袋，具体可以是100袋、125袋、200袋、250袋、500袋等，每袋可作为1次服用剂量。

以上组成，可制成50-1000次服用剂量的制剂，如作为片剂，制成1000片，每次服用剂量可以是1-20片，共可服用50-1000次。如作为颗粒剂，制成125袋，每次服用1-2袋，共可服用62.5-125次。

以上组成是按重量作为配比的，在生产时可按照相应比例增大或减少，如大规模生产可以以公斤为单位，或以吨为单位，小规模生产也可以以毫克为单位，重量可以增大或者减小，但各组成之间的生药材重量配比的不变。

以上重量配比的比是经过科学筛选得到的，对于特殊病人，如重症或轻症，肥胖或瘦小的病人，可以相应调整组成的量的配比，增加或减少不超过100%，药效不变。

本发明的药物制剂，是通过将上述配方组成的中药原料经过提取或其他方式加工，制成药物活性物质，随后，以该物质为原料，需要时加入药物可接受的载体，按照制剂学的常规技术制成的。所述活性物质可以通过分别提取中药原料得到，也可以通过共同提取中药原料得到，也可以通过其他方式得到，如：通过粉碎、压榨、煅烧、研磨、过筛、渗漉、萃取、水提、醇提、酯提、酮提、层析等方法得到、这些活性物质可以是浸膏形式的物质，可以是干浸膏也可以是流浸膏，根据制剂的不同需要决定制成不同的浓度。

本发明的药物制剂中的药物活性物质，其在制剂中所占重量百分比可以是0.1-99.9%，其余为药物可接受的载体。本发明的药物制剂，以单位剂量形式存在，所述单位剂量形式是指制剂的单位，如片剂的每片，胶囊的每粒胶囊，注射剂的每支等，单位剂量中，含有活性物质的量为5-800mg，优选的是20-500mg。

本发明的药物制剂可以是任何可药用的剂型，这些剂型包括：片剂、胶囊

剂、口服液、糖浆剂、颗粒剂、丸剂、散剂、膏剂、丹剂、注射剂、栓剂、霜剂、喷雾剂、滴丸剂、贴剂、缓释制剂、控释制剂。

本发明的药物制剂，其口服给药的制剂可含有常用的赋形剂，诸如粘合剂、填充剂、稀释剂、压片剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂和湿润剂，必要时可对片剂进行包衣。

适用的填充剂包括纤维素、甘露糖醇、乳糖和其它类似的填充剂。适宜的崩解剂包括淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和淀粉衍生物，例如羟基乙酸淀粉钠。适宜的润滑剂，例如硬脂酸镁。适宜的药物可接受的湿润剂包括十二烷基硫酸钠。

可通过混合，填充，压片等常用的方法制备固体口服组合物。进行反复混合可使活性物质分布在整个使用大量填充剂的那些组合物中。

口服液体制剂的形式例如可以是水性或油性悬浮液、溶液、乳剂、糖浆剂或酞剂，或者可以是一种在使用前可用水或其它适宜的载体复配的干燥产品。这种液体制剂可含有常规的添加剂，诸如悬浮剂，例如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪，乳化剂，例如卵磷脂、脱水山梨醇一油酸酯或阿拉伯胶；非水性载体（它们可以包括食用油），例如杏仁油、分馏椰子油、诸如甘油的酯的油性酯、丙二醇或乙醇；防腐剂，例如对羟基苯甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸，并且如果需要，可含有常规的香味剂或着色剂。

对于注射剂，制备的液体单位剂型含有本发明的活性物质和无菌载体。根据载体和浓度，可以将此化合物悬浮或者溶解。溶液的制备通常是通过将活性物质溶解在一种载体中，在将其装入一种适宜的小瓶或安瓿前过滤消毒，然后密封。辅料例如一种局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂也可以溶解在这种载体中。为了提高其稳定性，可在装入小瓶以后将这种组合物冰冻，并在真空下将水除去。

本发明的药物制剂，在制备成药剂时可选择性的加入适合的药物可接受的载体，所述药物可接受的载体选自：甘露醇、山梨醇、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、盐酸半胱氨酸、巯基乙酸、蛋氨酸、维生素 C、EDTA 二钠、EDTA 钙钠，一价碱金属的碳酸盐、醋酸盐、磷酸盐或其水溶液、盐酸、醋酸、硫酸、磷酸、氨基酸、氯化钠、氯化钾、乳酸钠、木糖醇、麦芽糖、葡萄糖、果糖、右旋糖苷、甘氨酸、淀粉、蔗糖、乳糖、甘露糖醇、硅衍生物、纤维素及其衍生物、

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。

本发明的药物制剂，活性成分可以分别将二味药提取，也可以混在一起提取。分别提取时，方法如下：

葛根活性成分的制备：取葛根分别加 5~9 倍量 65~75%乙醇回流提取二次，时间每次为 1~3 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 40~80%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后过聚酰胺柱，梯度洗脱，收集不同段分的洗脱液，洗脱液浓缩后重结晶得葛根素；

三七总皂苷的制备：取三七药材粉碎后分别加 5~9 倍量 65~75%乙醇回流提取二次，时间每次为 1~3 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 40~80%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后干燥得干膏，干膏加 85%~95%乙醇提取得三七总皂苷；

以上二种活性成分混合在一起，作为药物活性成分，加入药物可接受的载体后，通过制剂学常规技术制成药物制剂。

本发明药物具有扩张冠状动脉、脑血管及外周血管，增加冠脉流量和脑血流量，改善脑循环，还能降低心肌耗氧量，明显对抗心肌缺血和脑缺血一再灌注损伤的作用，还有抗脂质过氧化、清除氧自由基、抑制血小板聚集和血栓形成等作用。

以下通过药理实验说明本发明药物的有益效果：

三七、葛根复方注射液（每 1000ml，由三七 4000g，葛根 4000g 制得。以下简称复方注射液）的药理研究

一、对心肌缺血的保护作用

取 Wistar 大鼠，随机分成 4 组，即空白对照组、模型组、复方注射液组、血栓通注射液对照组。对模型组灌胃给予蒸馏水 4ml/kg，其余各组按表 1 剂量分别腹腔注射相应药液。每天给药一次，连续 6 天。末次给药 1h 后，乌拉坦(5%，20ml/kg)麻醉大鼠，仰位固定，沿胸骨中线剪开动物皮肤，在胸骨左缘 6~7 肋间开口，迅速挤出心脏后，立刻结扎左心冠状动脉前降支根部，将心脏放回胸腔，

关闭胸腔并缝合,6h后取出心脏,-20℃保存过夜。实验过程中,分别于手术前(正常)、结扎即刻、结扎后2h、6h记录心电图,观察ST段变化和心肌缺血改善状况。取心肌组织匀浆,测定超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量。

表1 复方注射液对ST段变化绝对值和心肌缺血范围的影响

组别	n	剂量 mg/kg	ST段变化绝对值(x±s)			心肌缺血 范围比值
			结扎即刻	2h	6h	
模型组	12	-	2.44±1.30	2.34±1.36	2.57±1.19	0.32±0.08
复方注射液组	14	100	2.48±1.27	1.30±1.24**^	1.16±1.20**^	0.16±0.07**^
血栓通组	13	70	2.44±1.44	1.76±1.31*	1.56±1.24*	0.21±0.05*

注:与模型组比较,*p<0.05,**p<0.01。

与血栓通模型组比较,^p<0.05。

由上表可知,结扎2h后复方注射液对心电图ST段抬高有显著改善,6h时复方注射液、血栓通组也显著改善其变化,而且复方组在各项指标的改善上优于血栓通治疗组(P<0.05)。而且复方注射液在减轻心肌缺血范围方面也优于血栓通组(P<0.05)。

表2 复方注射液对大鼠心肌缺血大鼠脂质过氧化的影响

组别	n	剂量 (mg/kg)	SOD (U/g 湿重)	MDA (nmol/g 湿重)
空白组	15	-	486.46±13.48**	130.4±15.6**
模型组	12	-	340.24±13.51	354.7±13.4
复方注射液组	14	100	469.77±16.44**^	166.2±15.1**^^
血栓通组	13	70	432.14±16.38**	228.7±18.6**

注:与模型组比较,**p<0.01,

与血栓通组比较,^p<0.05,^^p<0.01。

由上表可见,复方注射液能明显提高大鼠心肌组织SOD活性,降低心肌MDA的水平,提示复方注射剂具有一定程度的抗心肌缺血大鼠脂质过氧化作用,而且其作用优于血栓通注射液组。

综上所述,复方注射液对对结扎冠状动脉9导致的大鼠急性心肌缺血有着保护作用。

二、对大鼠脑缺血的保护作用

参考文献(吴俊芳, 史以菊, 刘天培, 小檗碱对小鼠和大鼠脑缺血的保护作用, 中国药理学与毒理学杂志, 1995, 9 (2): 100-103。)所述可逆性大脑中动脉梗塞(MCAO)法复制大鼠局灶性脑缺血模型。造模 2h 后对动物的神经症状按照文献 (Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Stroke, 1986, 17:472。)进行评分, 24 小时后断头取脑, 测定脑梗塞范围、脑组织超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和丙二醛 (MDA) 含量。

表 3 复方注射液对大鼠脑缺血的保护作用

组别	n	剂量 mg/kg	神经症状 评分	脑梗塞 范围 (%)	SOD (U/mgpr)	MDA (nmol/mgpr)
假手术组	20	-	0.6±1.1**	0**	44.7±6.7**	6.8±1.6**
模型组	14	-	8.1±0.7	13.1±1.8	20.4±7.6	22.1±2.6
复方注射液组	18	100	5.8±0.6**^	8.0±1.3**^	36.6±5.1**^	12.8±3.7**^
血栓通组	17	70	7.5±0.7**	10.2±1.6*	28.7±5.3*	16.4±3.2*

注: 与模型组比较, *p<0.05, **p<0.01。

与血栓通对照组比较, ^p<0.05。

由上表可知, 复方注射液能明显降低模型大鼠的神经功能障碍等级评分, 明显降低脑梗塞范围, 提高脑组织 SOD 活力, 降低 MDA 含量(P 均<0.01), 且其作用优于血栓通注射液 (P<0.05)。表明本发明复方注射液对 MCAO 脑缺血模型大鼠具有明显的保护作用。

急性毒性实验和长期毒性实验证明, 本发明药物无明显的毒副作用, 对动物的肝肾功能、血常规、血液生化指标无明显影响。

本发明一种治疗心脑血管疾病的注射剂, 可以是注射剂, 胶囊剂, 颗粒剂, 片剂, 优选注射剂。成分三七总皂苷、葛根素可以混合于合适的载体, 稀释剂或者赋型剂中。

具体实施方式:

具体实施例如下, 包括但不限于下列实施例。

实施例 1

注射剂的制备

活性成分的制备方法如下:

葛根活性成分的制备: 称取葛根 4000g, 分别加 8 倍量、6 倍量 70%乙醇回流提取二次, 时间每次分别为 2 小时、2 小时, 提取完后回收乙醇, 加水进行水

沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 60%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后过聚酰胺柱，用水洗除杂，再用 20%乙醇除杂，最后用 90%乙醇洗脱，收集洗脱液，洗脱液浓缩后用乙酸乙酯重结晶得葛根素 26.2 g；

三七总皂苷的制备：取三七药材 4000g 粉碎后分别加 7 倍量、5 倍量 70%乙醇回流提取二次，时间分别为 2 小时、2 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 70%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后减压干燥得干膏，干膏加 90%乙醇提取得三七总皂苷 21.6 g；

取三七活性成分及葛根活性成分加入注射用水和甘露醇，加热搅拌使溶解，调 PH 值，滤过，加活性炭加热 15 分钟，冷却，滤过，加注射用水定容至规定的体积，用已灭菌 0.2 μm 微孔滤膜精滤，除菌，装瓶，冷冻干燥得 1000 瓶(200mg/瓶)。

实施例 2

胶囊剂制备方法，

活性成分的制备方法如下：

葛根活性成分的制备：称取葛根 4000g，分别加 8 倍量、6 倍量 70%乙醇回流提取二次，时间每次分别为 2 小时、2 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 60%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后过聚酰胺柱，用水洗除杂，再用 20%乙醇除杂，最后用 90%乙醇洗脱，收集洗脱液，洗脱液浓缩后用乙酸乙酯重结晶得葛根素 27.1g；

三七总皂苷的制备：取三七药材 4000g 粉碎后分别加 7 倍量、5 倍量 70%乙醇回流提取二次，时间分别为 2 小时、2 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 70%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后减压干燥得干膏，干膏加 90%乙醇提取得三七总皂苷 21.9 g；

取三七和葛根二种活性成分粉碎、混合均匀后，加入一定量的辅料混合均匀装入胶囊，制得 1000 粒胶囊，铝塑包装后再装入瓶中密封。

实施例 3

片剂制备方法，

活性成分的制备方法如下：

葛根活性成分的制备：称取葛根 2000g，分别加 8 倍量、6 倍量 70%乙醇回流提取二次，时间每次分别为 2 小时、2 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 60%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后过聚酰胺柱，用水洗除杂，再用 20%乙醇除杂，最后用 90%乙醇洗脱，收集洗脱液，洗脱液浓缩后用乙酸乙酯重结晶得葛根素 13 g；

三七总皂苷的制备：取三七药材 8000g 粉碎后分别加 7 倍量、5 倍量 70%乙醇回流提取二次，时间分别为 2 小时、2 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 70%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后减压干燥得干膏，干膏加 90%乙醇提取得三七总皂苷 22g；

取三七和葛根二种活性成分粉碎、混合均匀后，加入一定量的辅料混合均匀压片，制得 1000 片。

实施例 4

颗粒剂制备方法，

活性成分的制备方法如下：

葛根活性成分的制备：称取葛根 8000g，分别加 8 倍量、6 倍量 70%乙醇回流提取二次，时间每次分别为 2 小时、2 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 60%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后过聚酰胺柱，用水洗除杂，再用 20%乙醇除杂，最后用 90%乙醇洗脱，收集洗脱液，洗脱液浓缩后用乙酸乙酯重结晶得葛根素 53 g；

三七总皂苷的制备：取三七药材 2000g 粉碎后分别加 7 倍量、5 倍量 70%乙醇回流提取二次，时间分别为 2 小时、2 小时，提取完后回收乙醇，加水进行水沉离心后过 D₁₀₁ 大孔树脂，树脂吸附柱用水洗除杂，再用 70%乙醇进行解吸，收集洗脱液，回收完乙醇后减压干燥得干膏，干膏加 90%乙醇提取得三七总皂苷 11 g；

取三七和葛根二种活性成分粉碎、混合均匀后，加入一定量的辅料混合均匀制颗粒，得 1000g 颗粒剂。