

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510032036.9

[51] Int. Cl.

A61K 36/53 (2006.01)
A61K 36/258 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 6 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1321651C

[22] 申请日 2005.8.19

[21] 申请号 200510032036.9

[73] 专利权人 袁 洪

地址 410013 湖南省长沙市岳麓区桐梓坡
中南大学湘雅三医院

共同专利权人 阳国平

[72] 发明人 袁 洪 阳国平

[56] 参考文献

CN1424089A 2003.6.18

CN1554414A 2004.12.15

审查员 韩 宁

[74] 专利代理机构 湖南兆弘专利事务所
代理人 赵 洪

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

复方丹参方两类有效部位口腔喷雾剂及制备工艺

[57] 摘要

一种复方丹参方两类有效部位口腔喷雾剂及制备工艺，其喷雾剂由同时使用的 A、B 液组成，其原料按重量百分比丹参 94%~99%，三七总皂苷 0.8%~5%，冰片 0.1%~1.5%，A 液以水作溶媒，溶媒量为三味药投料量 15%~25%，羟苯乙酯作防腐剂为成品用量 0.01~0.03%；B 液以 40~60% 乙醇为溶媒，溶媒量为三味药投料量 15%~25%。其制备方法为，丹参用 CO₂ 超临界萃取法制得主要成分为丹参酮类的丹参脂溶性有效部位，残渣用水和不同浓度乙醇提取，大孔吸附树脂纯化制得主要成分为丹酚酸类的丹参水溶性有效部位，与三七总皂苷用水溶解，加入辅料羟苯乙酯得 A 液，丹参脂溶性有效部位和冰片用 20%~60% 乙醇溶解得 B 液，A、B 液分别灌于可同时实现二腔喷雾的喷雾

装置相互隔离的两腔中，即得。

1、一种复方丹参方两类有效部位口腔喷雾剂，其特征在于它由同时使用的 A 液和 B 液组成，其原料按重量百分比为丹参 94%~99%，三七总皂苷 0.8%~5%，冰片 0.1%~1.5%；A 液以水作溶媒，溶媒量为三味药投料量的 15%~25%，羟苯乙酯作防腐剂为成品用量的 0.01~0.03%；B 液以 40~60%的乙醇为溶媒，溶媒量为三味药投料量的 15%~25%，其制备方法为，取丹参，用 CO₂ 超临界萃取法制得丹参脂溶性有效部位，主要成分为丹参酮类成分，残渣再用水和不同浓度的乙醇提取，大孔吸附树脂纯化制得丹参水溶性有效部位，主要成分为丹酚酸类成分；将丹参水溶性有效部位与三七总皂苷用水溶解，加入辅料羟苯乙酯制得 A 液，将丹参脂溶性有效部位和冰片用 20%~60%的乙醇溶解制得 B 液，将 A、B 液分别灌于可同时实现二腔喷雾的喷雾装置的相互隔离的装 A 液腔和装 B 液腔中，即得。

2、一种复方丹参方两类有效部位口腔喷雾剂的制备工艺，其特征在于：按重量百分比丹参 88%~99%，三七总皂苷 1%~5%，冰片 0.5%~1.5%，称取原料，将丹参粉碎，过 20 目筛，得丹参粗颗粒，用 CO₂ 超临界萃取技术提取丹参中丹参酮类有效成分群；萃取压力：15~25 Mpa，萃取温度：38~52℃，分离温度：32~38℃，分离压力：3~6 Mpa，夹带剂：无水乙醇，萃取液 60~70℃减压回收溶剂至约 50 ml，获得丹参脂溶性有效部位；将经过 CO₂ 超临界萃取后的丹参首先用 6~9 倍量的水或 30%~65%乙醇提取 2 次，每次 45~60 分钟，合并提取液，浓缩至约 200ml，用 70%~95%的乙醇沉淀杂质，过滤，滤液 75℃减压回收溶剂，至比重约为 1.05 的流浸膏，流浸膏用大孔吸附树脂纯化，先用水洗杂质，再用 50%~70%乙醇洗脱，收集洗脱液，浓缩，获得丹参水溶性有效部位；用水溶解丹参水溶性有效部位、三七总皂苷以及羟苯乙酯，制成 A 液；用 20%~60%的乙醇溶解丹参脂溶性有效部位和冰片制成 B 液，将 A、B 液体分别灌于可同时实现二腔喷雾的喷雾装置相互隔离的装 A 液腔和装 B 液腔中。

复方丹参方两类有效部位口腔喷雾剂及制备工艺

技术领域

本发明涉及一种治疗胸中憋闷，心绞痛的新药——复方丹参方两类有效部位口腔喷雾剂。

背景技术

进入 21 世纪，国际植物药的研究异军突起，国际植物药市场以每年 10%到 20%左右的速度增长，我国进口的“洋中药”大幅增长，但十分遗憾的是，我国作为中药发源地和中药使用大国，在国际植物药市场上仅占不到 5%的份额，并且以中药材出口为主，最近几年，我国的中成药出口还呈下降趋势，造成这种局面的主要原因是我国生产的中成药绝大部分为“一锅煮”，其有效成分、作用机理均不清楚，质量难以控制，疗效不稳定，要改变这种不利局面，应该从疗效十分明确的经典中药方入手，利用先进的技术和方法，将之研制成成分清楚、质量可控、机理明确、安全有效的现代中药，以适应现代中药发展的需要。

复方丹参方是由丹参、三七、冰片三味药组成的治疗胸中憋闷，心绞痛的经典中药方剂，其疗效非常肯定。目前市场上供应的剂型主要为片剂和滴丸，但这两个剂型均存在一定的局限性。首先，这两类制剂是由提取物制成的，服用剂量大，使用不方便；其次，不能快速起效发挥全身治疗作用；另外，现研究已证明，复方丹参方中水溶性丹酚酸类及脂溶性丹参酮两类成分均是有效成分，而复方丹参片忽略了前者（水溶性丹酚酸类成分），复方丹参滴丸则忽略了后者（脂溶性丹参酮类成分）。因此，对复方丹参方进行深层次的二度开发十分必要，特别是用于急救的制剂开发。

有效部位系指从单味药中或复方中提取的非单一化学成分，如总黄酮、总生物碱等，其含量达到总提取物的 50%以上，并且这一类或几类已知化学成分被认为是有效成分，以此种提取物制成的中药新药即为有效部位新药，中药有效部位制剂既纯化了提取成分，又体现了中药多成分、多靶点产生作用的特点，现已成为中药现代化的一个重要内容。

通常把来源于中草药及其他天然物所得药用原料分为三个层次：提取物、有效部位、有效成分。而从中药中提取单一有效成分，不但研究、生产成本高，而且不能体现中药多成分、多靶点产生作用的特点，其疗效难以保证，理论和实践均证明其不是中药的主要发展方向。目前，市场上供应的中成药绝大部分为提取物制剂，由于提取物制剂成分、疗效不明确，质量难以控制，作用机理难以深入研究，国际市场特别是西方发达国家市场难以认同，该问题已成为我国中药事业发展的瓶颈。

近年来国内外对复方丹参方研究有了较大进展，其成分与药效清楚，特别是 973 项目——复方丹参方物质基础及作用机理研究证实，丹参与三七配伍后存在协同互补效应，丹参所含的丹参素与丹参酮均有抗心肌缺血的作用，又各有侧重。

目前，中药速效制剂给药主要集中在口腔粘膜给药，口腔粘膜给药具有给药方便，起效迅速，易被患者接受等特点。我们于 2002 年研制了医院制剂—复方丹参喷雾剂，经过多年临床应用，证实其对于缓解心绞痛急性发作效果明显，并申请了专利，专利申请号为：200310120817.4，公开号为：CN 1554414A。

但该制剂存在两个方面的不足，首先，由于为提取物制剂，有效成分含量低，服用剂量大，使用不便。其次，由于制剂溶媒是水溶性溶剂，脂溶性有效成分含量过低，影响了复方丹参方应有的疗效。

发明内容

本发明要解决的技术的问题是：针对以上现有技术存在的缺陷，提供兼顾水溶性丹酚酸和脂溶性丹参酮两类有效成分，其工艺重复性较好，其有效成分更全，含量更高，试验显示药效明显，使用方便的复方丹参方两类有效部位口腔喷雾剂及制备工艺。

本发明的技术方案是：一种复方丹参方两类有效部位口腔喷雾剂，其特征在于它可以同时使用的 A 液和 B 液组成，其原料按重量百分比为丹参 94%~99%，三七总皂苷 0.8%~5%，冰片 0.1%~1.5%，A 液以水作溶媒，溶媒量为三味药投料量的 15%~25% (g: ml)，羟苯乙酯作防腐剂 (0.01~0.03%)；B 液以 40~60%的乙醇为溶媒，溶媒量为三味药投料量的 15%~25% (g: ml)。其制备方法为，取丹参，用 CO₂ 超临界萃取法制得丹参脂溶性有效部位（主要成分为丹参酮类成分），残渣再用水和不同浓度的乙醇提取，大孔吸附树脂纯化制得丹参水溶性有效部位（主要成分为丹酚酸类成分）；将丹参水溶性有效部位与三七总皂苷用水溶解，加入辅料羟苯乙酯制得 A 液，将丹参脂溶性有效部位和冰片用 20%~60%的乙醇溶解制得 B 液，将 A、B 液分别灌于可同时实现二腔喷雾的喷雾装置的相互隔离的装 A 液腔和装 B 液腔中，即得。

一种复方丹参方两类有效部位口腔喷雾剂的制备工艺，其特征在于：按重量百分比丹参 88%~99%，三七总皂苷 1%~5%，冰片 0.5%~1.5%。称取原料，将丹参粉碎，过 20 目筛，得丹参粗颗粒，用 CO₂ 超临界萃取技术提取丹参中丹参酮类有效成分群；萃取压力：15~25 Mpa，萃取温度：38~52℃，分离温度：32~38℃，分离压力：3~6 Mpa，夹带剂：无水乙醇。萃取液 60~70℃减压回收溶剂至约 50 ml，获得丹参脂溶性有效部位；将经过 CO₂ 超临界萃取后的丹参首先用 6~9 倍量的水或 30%~65%乙醇提取 2 次，每次 45~60 分钟，合并提取液，浓缩至约 200ml，用 70%~95%的乙醇沉淀杂质，过滤，

滤液 75℃减压回收溶剂，至比重约为 1.05 的流浸膏，流浸膏用大孔吸附树脂纯化，先用水洗杂质，再用 50%—70%乙醇洗脱，收集洗脱液，浓缩，获得丹参水溶性有效部位。用水溶解丹参水溶性有效部位、三七总皂苷以及羟苯乙酯，制成 A 液；用 20%~60%的乙醇溶解丹参脂溶性有效部位和冰片制成 B 液，将 A、B 液体分别灌于可同时实现二腔喷雾的喷雾装置相互隔离的装 A 液腔和装 B 液腔中。

本发明为一有效成分全面、富集、杂质成分少，疗效好，起效快的新型中药复方有效部位制剂，而且具有两类不同性质的有效部位，为一全新的中药新制剂。

具体实施方式

下面结合实例说明本发明，这里所述实施例的方案，不限制本发明，本领域的专业人员按照本发明可以进行改进和变化，所述的这些改进和变化应视为本发明的范围内。

实施实例 1:

处方:

丹参	2400g
三七总皂苷	72g
冰片	32g

取丹参 600g，粉碎，过 20 目筛，得丹参粗颗粒，用 CO₂超临界萃取技术提取丹参中丹参酮类有效成分群（萃取压力：15，萃取温度：38℃，分离温度：35℃，分离压力：5 MPa，夹带剂：无水乙醇），萃取液 65℃减压回收溶剂至约 50ml，获得丹参脂溶性有效部位；将经过 CO₂超临界萃取后的丹参首先用 8 倍量的水分别提取 2 次，每次 45 分钟，合并提取液，浓缩至约 200ml，用 85%的乙醇沉淀杂质，过滤，滤液 75℃减压回收溶剂，至比重约为 1.05 流浸膏，流浸膏用大孔吸附树脂纯化，先用水洗杂质，再用 50%乙醇洗脱，收集 50%乙醇洗脱液，回收乙醇，浓缩，获得丹参水溶性有效部位。用水溶解丹参水溶性有效部位、三七总皂苷以及羟苯乙酯 4ml，制成 A 液 400ml，将 A 液灌于喷雾装置的装 A 液腔中，每瓶 5ml；用 20%的乙醇溶解丹参脂溶性有效部位和冰片制成 B 液 400ml，灌于喷雾装置的装 B 液腔中，每瓶 5ml。

实施实例 2:

处方:

丹参	2320g
三七总皂苷	120g
冰片	24g

取丹参 600g，粉碎，过 20 目筛，得丹参粗颗粒，用 CO₂超临界萃取技术提取丹参中

丹参酮类有效成分群（萃取压力：20，萃取温度：45，分离温度：35℃，分离压力：5 MPa，夹带剂：无水乙醇），萃取液 65℃减压回收溶剂至约 50ml，获得丹参脂溶性有效部位；将经过 CO₂超临界萃取后的丹参用 6 倍量的 50%乙醇提取 2 次，每次 60min，合并提取液，浓缩至约 200ml，用 75%的乙醇沉淀杂质，过滤，滤液 75℃减压回收溶剂，至比重约为 1.05 流浸膏，流浸膏用大孔吸附树脂纯化，先用水洗杂质，再用 70%乙醇洗脱，收集 70%乙醇洗脱液，回收乙醇，浓缩，获得丹参水溶性有效部位。用水溶解丹参水溶性有效部位、三七总皂苷以及羟苯乙酯 8ml，制成 A 液 400ml，将 A 液灌于喷雾装置的装 A 液腔中，每瓶 5ml；用 50%的乙醇溶解丹参脂溶性有效部位和冰片制成 B 液 400ml，灌于喷雾装置装 B 液腔中，每瓶 5ml。

实施实例 3:

处方:

丹参	2300g
三七总皂苷	20g
冰片	4g

取丹参 600g，粉碎，过 20 目筛，得丹参粗颗粒，用 CO₂超临界萃取技术提取丹参中丹参酮类有效成分群（萃取压力：20，萃取温度：45，分离温度：35℃，分离压力：5 MPa，夹带剂：无水乙醇），萃取液 65℃减压回收溶剂至约 50ml，获得丹参脂溶性有效部位；将经过 CO₂超临界萃取后的丹参用 8 倍量的 65%乙醇提取 2 次，每次 45min，合并提取液，浓缩至约 200ml，用 90%的乙醇沉淀杂质，过滤，滤液 75℃减压回收溶剂，至比重约为 1.05 流浸膏，流浸膏用大孔吸附树脂纯化，先用水洗杂质，再用 60%乙醇洗脱，收集 60%乙醇洗脱液，回收乙醇，浓缩，获得丹参水溶性有效部位。用水溶解丹参水溶性有效部位、三七总皂苷以及羟苯乙酯 15ml，制成 A 液 500ml，将 A 液灌于喷雾装置的装 A 液腔中，每瓶 5ml；用 30%的乙醇溶解丹参脂溶性有效部位和冰片制成 B 液 500ml，灌于喷雾装置的装 B 液腔中，每瓶 5ml。

实施实例 4:

处方:

丹参	2600g
三七总皂苷	72g
冰片	40g

取丹参 600g，粉碎，过 20 目筛，得丹参粗颗粒，用 CO₂超临界萃取技术提取丹参中丹参酮类有效成分群（萃取压力：22，萃取温度：42，分离温度：34℃，分离压力：4MPa，

夹带剂：无水乙醇)，萃取液 65℃减压回收溶剂至约 50ml，获得丹参脂溶性有效部位；将经过 CO₂超临界萃取后的丹参先用 8 倍量的水提取 1 次，45min，再用 8 倍量的 50%乙醇提取 1 次，合并提取液，浓缩至约 200ml，用 85%的乙醇沉淀杂质，过滤，滤液 75℃减压回收溶剂，至比重约为 1.05 流浸膏，流浸膏用大孔吸附树脂纯化，先用水洗杂质，再用 50%乙醇洗脱，收集 50%乙醇洗脱液，回收乙醇，浓缩，获得丹参水溶性有效部位。用水溶解丹参水溶性有效部位、三七总皂苷以及羟苯乙酯 10ml，制成 A 液 500ml，将 A 液灌于喷雾装置的装 A 液腔中，每瓶 5ml；用 60%的乙醇溶解丹参脂溶性有效部位和冰片制成 B 液 500ml，灌于喷雾装置的装 B 液腔中，每瓶 5ml。

本发明药物药效学实验结果：

- 1、本发明药物具有良好的抗试验性心肌缺血作用，改善缺血性心电图变化，减少缺血引起的室性心率失常的发生率。
- 2、可明显抑制 ADP 诱导的血小板聚集，降低血瘀模型家兔的全血粘度，改变血液流变状况。
- 3、明显增加冠状动脉血流量，减低心肌耗氧量。