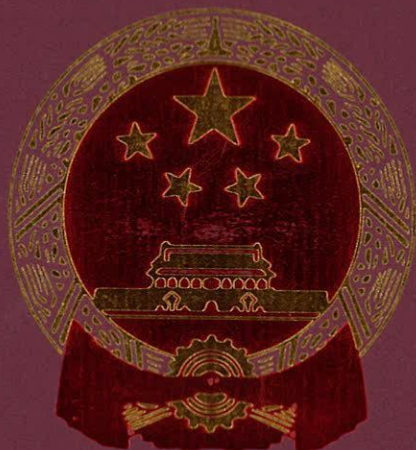




发明专利证书

Certificate of Invention Patent

中华人民共和国国家知识产权局

STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

证书号第2679409号



发明专利证书

发明名称：一种具有消炎止痛作用的中药组合物的制备方法

发明人：李盛华；杜茂波；谢兴文；刘淑芝；姜华

专利号：ZL 2013 1 0521280.6

专利申请日：2013年10月30日

专利权人：甘肃省中医药研究院；中国中医科学院中药研究所

授权公告日：2017年11月03日

本发明经过本局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发本证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。

本专利的专利权期限为二十年，自申请日起算。专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。本专利的年费应当在每年10月30日前缴纳。未按照规定缴纳年费的，专利权自应当缴纳年费期满之日起终止。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长
申长雨

申长雨





(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104587038 B

(45)授权公告日 2017. 11. 03

(21)申请号 201310521280.6

(22)申请日 2013.10.30

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104587038 A

(43)申请公布日 2015.05.06

(73)专利权人 甘肃省中医药研究院

地址 730000 甘肃省兰州市七里河区瓜州路418号

专利权人 中国中医科学院中药研究所

(72)发明人 李盛华 杜茂波 谢兴文 刘淑芝
姜华

(51)Int.Cl.

A61K 36/804(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61K 35/62(2006.01)

(56)对比文件

刘忠何等, . 陇中消肿止痛液对外伤后软组织损伤的实验研究.《甘肃中医》.2005,第18卷(第8期),第46-47页.

闵云山等, . 消肿止痛合剂的制备与临床应用.《中国中医药科技》.2003,第10卷(第5期),

审查员 何华山

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种具有消炎止痛作用的中药组合物的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种具有消炎止痛作用的中药组合物的制备方法,该中药组合物由如下重量配比的药材组成:桃仁、红花、赤芍、泽兰、甘草、水蛭、当归、木香、青皮、川芎、生地黄、三七;本发明所述的制备方法具有简单可行、科学,易于操作等特点,最终可制备成颗粒剂或胶囊剂。

1. 一种具有消炎止痛作用的中药组合物的制备方法,由如下重量配比的原料组成:桃仁10-20g,生地10-20g,泽兰10-25g,红花10-20g,当归10-20g,水蛭5-15g,赤芍10-20g,木香10-20g,甘草10-20g,川芎10-20g,青皮10-20g,三七5-15g,其特征在于将上述重量配比的12味原料药,按以下步骤操作:

(1) 将桃仁、红花、赤芍、泽兰、甘草、水蛭6味药材混合,加入与混合药材重量比为6-12倍量的水,提取1-3次,每次0.5-2h,滤过,加入与滤液重量比是1.5-5倍量、浓度为70%-95%的乙醇,静置放置12-24h,滤过,醇液留用。

(2) 将当归、木香、青皮、川芎4味药材混合,加入与混合药材重量比为6-12倍量的水,加热提取挥发油,提取时间2-8h,收集挥发油后留用;药渣过滤,在过滤后的水液中,加入与提取液重量比是1.5-5倍量、浓度为70%-95%的乙醇,静置放置12-24h,滤过,醇液留用;

(3) 将上述步骤(2)中所述的药渣与生地、三七混合,加入与混合药材重量比为6-12倍量、浓度为50%-75%的乙醇,提取1-3次,每次0.5-2h,滤过,醇液留用;

(4) 将以上步骤(1)、(2)、(3)中所述的留用醇液合并,回收乙醇,浓缩干燥并粉碎成干膏粉,再加入步骤(2)中留用的挥发油,即得。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于操作步骤如下:

(1) 将桃仁、红花、赤芍、泽兰、甘草、水蛭6味药材混合,加入与混合药材重量比为8倍量的水,提取3次,每次1h,滤过,合并滤液,水浴浓缩,再加入与滤液重量比是2倍量、浓度为95%的乙醇,静置放置16h,滤过,醇液留用,

(2) 将当归、木香、青皮、川芎4味药材混合,加入与混合药材重量比为10倍量的水,加热提取挥发油,提取时间为6h,收集挥发油后留用;药渣过滤,在过滤后的水液中,加入与滤液重量比是2倍量、浓度为95%的乙醇,静置放置16h,滤过,醇液留用;

(3) 将上述步骤(2)中所述的药渣与生地黄、三七混合,加入与混合药材重量比为8倍量、浓度为60%的乙醇,提取3次,每次1.5h,滤过,醇液留用;

(4) 将以上步骤(1)、(2)、(3)中所述的留用醇液合并,回收乙醇,浓缩干燥并粉碎成干膏粉,再加入步骤(2)中留用的挥发油,即得。

3. 如权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于:加入药剂学上常用的辅料最终制成颗粒剂或胶囊剂。

一种具有消炎止痛作用的中药组合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有消炎止痛作用的中药组合物的制备方法,属于医药制剂技术领域。

背景技术

[0002] 细菌感染性疾病是医学界永远面对的问题,西医抗菌药的发明是细菌性感染性疾病的治疗的划时代的标志,但西药抗炎药物的副作用及其滥用后,给人类健康所带来的巨大伤害,目前已经成为了一个不争事实,甚至因其所造成的损伤,远远大于因其所带来的积极作用。中医药学对消炎镇痛的认识及其理、法、方、药的形成,有着悠久的历史。但是存在两方面的问题,一方面因中医证和方剂等多因素复杂性,临床观察和临床实验仅限于低水平重复,缺乏设计良好的大的多中心、随机分组、双盲、安慰剂对照实验的系统评价的客观证据,而主要靠“经验医学”方法,因此造成中药抗炎镇痛的疗效一直难以得到国际上公认。另一方面,在镇痛中药的基础研究中,由于对国际上关于临床病理性痛发生机制研究的跟踪不及时,在筛选镇痛新药时,还不能认识到“生理性痛”与“病理性痛”发生机制的差异性,以及病理性痛发生和持续慢性化过程中机制的多样性,所以常因动物模型的选择不当,导致药效无法正确评价,也使药物的作用部位和机制研究难以深入下去,这严重阻碍了镇痛中药的研究和开发。

[0003] 正是基于以上的现状,国内外学者近年来深入致力于中医药抗炎止痛的研究,并且充分发挥祖国医学整体调理、辨证论治、全面治疗的显著特点。本发明的技术方案,亦是在此基础上顺势而生的,发明人对此付出了艰辛的理论和试验研究,对该组合物制备工艺,以提高生物利用度、产业化易于操作、药效学作用等为研究指标,最终创造性的发明出了该组合物的制备方法。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种具有消炎止痛作用的中药组合物的制备方法。

[0005] 本发明所提供的制备方法的技术方案如下:

[0006] A:处方组成及重量配比:桃仁10-20g,生地10-20g,泽兰10-25g,红花10-20g,当归10-20g,水蛭5-15g,赤芍10-20g,木香10-20g,甘草10-20g,川芎10-20g,青皮10-20g;三七5-15g;

[0007] B:制备方法的操作方法如下:

[0008] (1) 将桃仁、红花、赤芍、泽兰、甘草、水蛭6味药材混合,加入与混合药材重量比为6-12倍量的水,提取1-3次,每次0.5-2h,滤过,加入与滤液重量比是1.5-5倍量、浓度为70%-95%的乙醇,静置放置12-24h,滤过,醇液留用。

[0009] (2) 将当归、木香、青皮、川芎4味药材混合,加入与混合药材重量比为6-12倍量的水,加热提取挥发油,提取时间2-8h,收集挥发油后留用;药渣过滤,在过滤后的水液中,加入与提取液重量比是1.5-5倍量、浓度为70%-95%的乙醇,静置放置12-24h,滤过,醇液留

用;

[0010] (3) 将上述步骤(2)中所述的药渣与生地、三七混合,加入与混合药材重量比为6-12倍量、浓度为50%-75%的乙醇,提取1-3次,每次0.5-2h,滤过,醇液留用;

[0011] (4) 将以上步骤(1)、(2)、(3)中所述的留用醇液合并,回收乙醇,浓缩干燥并粉碎成干膏粉,再加入步骤(2)中留用的挥发油,即得。

[0012] 其中,优选的制备方法是:

[0013] (1) 将桃仁、红花、赤芍、泽兰、甘草、水蛭6味药材混合,加入与混合药材重量比为8倍量的水,提取3次,每次1h,滤过,合并滤液,水浴浓缩,再加入与滤液重量比是2倍量、浓度为95%的乙醇,静置放置16h,滤过,醇液留用。

[0014] (2) 将当归、木香、青皮、川芎4味药材混合,加入与混合药材重量比为10倍量的水,加热提取挥发油,提取时间为6h,收集挥发油后留用;药渣过滤,在过滤后的水液中,加入与滤液重量比是2倍量、浓度为95%的乙醇,静置放置16h,滤过,醇液留用;

[0015] (3) 将上述步骤(2)中所述的药渣与生地、三七混合,加入与混合药材重量比为8倍量、浓度为60%的乙醇,提取3次,每次1.5h,滤过,醇液留用;

[0016] (4) 将以上步骤(1)、(2)、(3)中所述的留用醇液合并,回收乙醇,浓缩干燥并粉碎成干膏粉,再加入步骤(2)中留用的挥发油,即得。

[0017] 上述技术方案中所发明的中药组合物,再加入药物制剂技术中常见的药用辅料可制备成颗粒剂或胶囊剂。

[0018] 本发明在实际研究过程当中,对组合物的制备方法进行了创新性的研究,确定出了醇提,水提醇沉,提取挥发油等技术方案的合理参数范围,另外,我们在研究中还尝试了其它的混合提取方式,然后最终通过工艺学指标、药效学筛选,均不能解决技术问题,即:达不到消炎止痛的治疗作用。因此,我们认为:对于中药组合物来说,在选择处方组成及其剂量配比时,很显然是体现出了中医辨证论治、整体调理的特点;然而,在选择组合物的制备提取溶剂、方法以及具体参数时,亦是再次的体现出另一种含义的“辩证而制,整体疗效”。以下我们分别对其进行较为清晰的阐述,以便据此突显出本发明技术方案的有益效果。可见,本发明的技术方案是不能够通过简单的逻辑推理和常规的实验手段而得出的。因此,其具有突出的实质性特点和显著的进步。

[0019] 以下是对本发明技术方案获得的药物进行药效学研究试验,由于本发明的核心创新点在于药材的提取制备工艺方面,充分的阐明了本发明所制得的药物的药效学疗效。结合现代药理学的研究水平,研究本发明药物对小鼠醋酸扭体实验、小鼠热板实验、小鼠耳廓肿胀等实验,为了简化实验操作,节省研究费用,遵循平行对照的实验原则,摒除各药物组因剂型因素本身带来的疗效差异,以下试验选用本发明技术方案中较优的参数条件,然而这对于本领域技术人员完全可以由此推导,理解本申请中其它参数点技术方案的有益效果,因此本发明技术内容和药效结果决不限于此范围。

[0020] 1试验材料与方法:

[0021] 1.1试验药物和材料的制备:

[0022] A本发明药物组的制备:

[0023] A:处方组成及重量配比:桃仁10-20g,生地10-20g,泽兰10-25g,红花10-20g,当归10-20g,水蛭5-15g,赤芍10-20g,木香10-20g,甘草10-20g,川芎10-20g,青皮10-20g;三七

5-15g;

[0024] B:制备方法的操作方法如下:

[0025] (1)将桃仁、红花、赤芍、泽兰、甘草、水蛭6味药材混合,加入与混合药材重量比为8倍量的水,提取3次,每次1h,滤过,合并滤液,水浴浓缩,再加入与滤液重量比是2倍量、浓度为95%的乙醇,静置放置16h,滤过,醇液留用。

[0026] (2)将当归、木香、青皮、川芎4味药材混合,加入与混合药材重量比为10倍量的水,加热提取挥发油,提取时间为6h,收集挥发油后留用;药渣过滤,在过滤后的水液中,加入与滤液重量比是2倍量、浓度为95%的乙醇,静置放置16h,滤过,醇液留用;

[0027] (3)将上述步骤(2)中所述的药渣与生地、三七混合,加入与混合药材重量比为8倍量、浓度为60%的乙醇,提取3次,每次1.5h,滤过,醇液留用;

[0028] (4)将以上步骤(1)、(2)、(3)中所述的留用醇液合并,回收乙醇,浓缩干燥并粉碎成干膏粉,再加入步骤(2)中留用的挥发油,即得;临用前,加蒸馏水配制成混悬药液,即得。

[0029] B.试验材料:YLS-6A智能热板仪,YLS-7B足趾容积测量仪,YLS-Q4耳肿打耳器,AR1140/C电子天平。

[0030] 1.2试验动物:昆明种小鼠,Wistar大鼠,购自第四军医大学实验动物中心。

[0031] 1.3统计学处理:实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,测定组间差异的显著性。

[0032] 2.药效试验及结果:

[0033] 2.1镇痛实验

[0034] 2.1.1对小鼠醋酸致扭体反应的作用:取健康昆明种雄性小鼠24只,随机分成3组,分别为空白对照组(0.9%氯化钠溶液)、阳性对照组和本发明组,均每天灌胃给药1次,0.015mL·g⁻¹,连续7d。实验前禁食12h,末次给药后1h腹腔注射0.6%冰醋酸,0.01mL·g⁻¹。观察注射冰醋酸后各组出现扭体反应的时间及小鼠15min内扭体次数。结果见表1。

[0035] 表1对小鼠醋酸扭体反应的镇痛作用($\bar{x} \pm SD$)

[0036]

组 别	剂量 (g/kg)	n	扭体次数 (t=20min)
生理盐水对照组	—	10	27.56±1.02
阿司匹林对照组	0.2	10	3.12±1.22***
本发明药物组	2.0g生药量	10	9.74±2.01***

[0037] 注:与生理盐水组比较,***P<0.001。

[0038] 2.1.2热板试验:将智能热板仪加热至(55.0±0.5)℃,取小鼠依次放在热板仪上,按“开始”键记录时间,自放入热板仪至出现舔后足的潜伏时间(s)作为该鼠的痛阈,痛阈值小于5s或大于30s的小鼠剔除。取筛选合格小鼠,随机分成3组,分别为空白对照组(0.9%氯化钠溶液)、阳性对照组和本发明组,每组10只。连续灌胃给药5d,末次给药后1、2h测定各鼠痛阈。为防止足部烫伤,若痛阈值超过60s,即停止测试而按60s计。结果见表2。

[0039] 表2对小鼠痛阈值的影响

[0040]

组 别	剂量 (g/kg)	n	痛阈值 ($\bar{x} \pm s$, mA)	镇痛抑制率 (%)
生理盐水组	—	10	0.21 ± 0.007	
阿司匹林对照组	0.2	10	0.42 ± 0.012**	71.2
本发明药物组	2.0g生药量	10	0.37 ± 0.024**	64.5

[0041] 注:与生理盐水组比较,**P<0.01。

[0042] 从表1和表2结果显示,本发明药物组的镇痛效果,与生理盐水组相比较均有显著性差异,其中在醋酸扭体实验中达到了极显著的差异性(P<0.001),在热板试验中也有显著地效果(P<0.01);以上结果充分表明,本发明的药物就有良好的镇痛作用。

[0043] 2.2抗炎作用

[0044] 2.2.1对小鼠耳肿胀的影响:取小鼠30只,随机分成3组,每天给药一次,灌胃给药7d,于末次给药1h后,于小鼠右耳正反面涂二甲苯0.05ml,给二甲苯后2h,处死动物,剪耳,于相应部位用8mm钢冲冲下耳片,称重,以左右耳重量之差为肿胀程度,结果见表3。

[0045] 表3对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

[0046]

组 别	剂量 (g/kg)	n	耳肿胀程度 (mg)
生理盐水对照组	—	10	10.68 ± 1.04
强的松对照组	10mg	10	5.75 ± 1.12***
本发明药物组	2.0g生药量	10	6.84 ± 1.07**

[0047] 注:与生理盐水组比较,**P<0.01,***P<0.001。

[0048] 2.2.2对小鼠皮肤毛细血管通透性的影响:取小鼠30只,随机分为3组,每天给药一次,灌胃给药7d,于末次给药1h后,尾静脉注射1%伊文氏蓝生理盐水0.1ml/10g体重,并立即于腹部脱毛处皮内注入组胺5μg(0.1ml)。20min后,处死动物,剪下蓝染皮片,浸泡于丙酮生理盐水(7:3)混合液中,24min后,离心取上清液于721型分光光度计波长610nm比色,结果见表4。

[0049] 表4对小鼠皮肤毛细血管通透性的影响($\bar{x} \pm s$)

[0050]

组别	剂量 (g/kg)	n	蓝染皮片的光密度 (OD)
生理盐水对照组	—	10	0.074 ± 0.058
强的松对照组	10mg	10	0.021 ± 0.010***
本发明药物组	2.0g生药量	10	0.030 ± 0.024***

[0051] 注:与生理盐水组比较,***P<0.001。

[0052] 2.2.3对大鼠足肿胀的影响:取大鼠30只,随机分为3组,于致炎前24h、1h分别灌服药物1次,以大鼠右后足跖腱膜下注入1%角又菜胶0.1ml/只,造成足肿胀,用足容积法测量

造型前、后(1、3、5、7h)足容积,以前后之差,表示足肿胀程度,结果见表5。

[0053] 表5对角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响(n=10)

[0054]

组别	剂量 (g/kg)	致炎后不同时间足肿胀程度 ($\bar{x} \pm s$, ml)			
		1h	3h	5h	7h
生理盐水对照组	—	0.44±0.77	1.32±0.12	1.12±0.14	0.95±0.47
地塞米松对照组	25mg	0.22±0.43**	0.25±0.25***	0.18±0.06***	0.09±0.11***
本发明药物组	1.5g生药量	0.57±0.21	0.75±0.25**	0.68±0.25*	0.48±0.16**

[0055] 注:与生理盐水组比较,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。

[0056] 2.2.4对炎症渗出物PGE含量的影响:取大鼠30只,随机分为3组,每天给药一次,灌服药物7d,于末次给药1h后,于左足跖腱膜下注射1%角叉菜胶0.1ml/只,3h后,自鼠左后肢关节处剪下肿足,称重,剥皮剪碎,泡于5ml生理盐水中40min,取上清液0.5ml,加2ml10.5N KOH甲醇溶液,于50℃水浴上异构化20min,再加入甲醇稀释至20ml,用751型分光光度计波长278nm测其光密度,求得PGE总含量。见表6。

[0057] 表6对炎症渗出物PGE含量的影响($\bar{x} \pm s$)

[0058]

组别	剂量(g/kg)	动物数	炎足重量(g)	PGE含量(μ g/g)
生理盐水对照组	—	10	2.85±0.24	27.74±2.24
地塞米松对照组	25mg	10	1.41±0.24***	11.61±4.52***
本发明药物组	1.5g生药量	10	1.88±0.12**	16.57±3.05**

[0059] 注:与生理盐水组比较,**P<0.01,***P<0.001。

[0060] 由表3-6的实验结果显示,本发明药物组与阳性对照药物相比,本发明药物组的抗炎作用稍弱;与生理盐水组比较,本发明药物组在对小鼠耳肿胀的影响、毛细血管通透性、大鼠足肿胀等抗炎实验中均具有显著差异性;实验结果提示:本发明药物组具有更好的抗炎作用。

具体实施方式

[0061] 以下是本发明内容的具体实施例,用于阐述本申请文件中所要解决技术问题的技术方案,有助于本领域技术人员理解本发明内容,但本发明技术方案的实现并不限于这些实施例。(说明:以下3个实施例中,本发明组合物的组成及重量配比均是:桃仁10-20g,生地10-20g,泽兰10-25g,红花10-20g,当归10-20g,水蛭5-15g,赤芍10-20g,木香10-20g,甘草10-20g,川芎10-20g,青皮10-20g;三七5-15g)

[0062] 实施例1

[0063] (1)将桃仁、红花、赤芍、泽兰、甘草、水蛭6味药材混合,加入与混合药材重量比为8倍量的水,提取3次,每次1h,滤过,合并滤液,水浴浓缩,再加入与滤液重量比是2倍量、浓度为95%的乙醇,静置放置16h,滤过,醇液留用。

[0064] (2) 将当归、木香、青皮、川芎4味药材混合,加入与混合药材重量比为10倍量的水,加热提取挥发油,提取时间为6h,收集挥发油后留用;药渣过滤,在过滤后的水液中,加入与滤液重量比是2倍量、浓度为95%的乙醇,静置放置16h,滤过,醇液留用;

[0065] (3) 将上述步骤(2)中所述的药渣与生地、三七混合,加入与混合药材重量比为8倍量、浓度为60%的乙醇,提取3次,每次1.5h,滤过,醇液留用;

[0066] (4) 将以上步骤(1)、(2)、(3)中所述的留用醇液合并,回收乙醇,浓缩干燥并粉碎成干膏粉,加入步骤(2)中留用的挥发油,再与药剂学上常用的辅料混匀,制粒,即得1000g颗粒剂。

[0067] 实施例2

[0068] (1) 将桃仁、红花、赤芍、泽兰、甘草、水蛭6味药材混合,加入与混合药材重量比为12倍量的水,提取1次,每次2h,滤过,合并滤液,水浴浓缩,再加入与滤液重量比是5倍量、浓度为70%的乙醇,静置放置12h,滤过,醇液留用。

[0069] (2) 将当归、木香、青皮、川芎4味药材混合,加入与混合药材重量比为6倍量的水,加热提取挥发油,提取时间为2h,收集挥发油后留用;药渣过滤,在过滤后的水液中,加入与滤液重量比是1.5倍量、浓度为80%的乙醇,静置放置24h,滤过,醇液留用;

[0070] (3) 将上述步骤(2)中所述的药渣与生地、三七混合,加入与混合药材重量比为12倍量、浓度为75%的乙醇,提取1次,每次2h,滤过,醇液留用;

[0071] (4) 将以上步骤(1)、(2)、(3)中所述的留用醇液合并,回收乙醇,浓缩干燥并粉碎成干膏粉,加入步骤(2)中留用的挥发油,再与药剂学上常用的辅料混匀,制粒,即得1000g颗粒剂。

[0072] 实施例3

[0073] (1) 将桃仁、红花、赤芍、泽兰、甘草、水蛭6味药材混合,加入与混合药材重量比为6倍量的水,提取2次,每次0.5h,滤过,合并滤液,水浴浓缩,再加入与滤液重量比是1.5倍量、浓度为80%的乙醇,静置放置24h,滤过,醇液留用。

[0074] (2) 将当归、木香、青皮、川芎4味药材混合,加入与混合药材重量比为12倍量的水,加热提取挥发油,提取时间为8h,收集挥发油后留用;药渣过滤,在过滤后的水液中,加入与滤液重量比是5倍量、浓度为70%的乙醇,静置放置12h,滤过,醇液留用;

[0075] (3) 将上述步骤(2)中所述的药渣与生地、三七混合,加入与混合药材重量比为6倍量、浓度为50%的乙醇,提取2次,每次0.5h,滤过,醇液留用;

[0076] (4) 将以上步骤(1)、(2)、(3)中所述的留用醇液合并,回收乙醇,浓缩干燥并粉碎成干膏粉,加入步骤(2)中留用的挥发油,再与药剂学上常用的辅料混匀,装入胶囊,即得1000粒胶囊剂。

[0077] 结果表明,本发明的中药制剂具有制备工艺简单可行、疗效稳定可靠等优点,其高效、精简、科学的药材提取工艺,有力地保证了本发明中药组合物优良的治疗慢性胃炎的作用效果,充分保证了该组合物巨大的市场潜力,值得进一步推广。