

[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 03133441.5

[51] Int. Cl.

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 36/254 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年5月13日

[11] 授权公告号 CN 100486561C

[22] 申请日 2003.6.10 [21] 申请号 03133441.5

[73] 专利权人 吴光彦

地址 151100 黑龙江省肇东市太平路34号黑龙江福和华星制药集团股份有限公司

[72] 发明人 吴光彦 吴玉山 王玉松 苑艳光  
刘宇 陈晓伟

[56] 参考文献

CN 1133176 A 1996.10.16

CN 1345592 A 2002.4.24

CN 1113785 A 1995.12.27

审查员 刘启明

权利要求书1页 说明书2页

[54] 发明名称

制造刺五加冻干粉针的生产工艺

[57] 摘要

一种刺五加冻干粉针的生产工艺。它是将刺五加茎干燥品，酌予碎段成1cm左右的碎块。加6倍量、65%~70% (以65%为好) 的乙醇浸泡8~16小时 (如12小时)。然后回流提取3~6小时 (如4小时)，滤过。减压回收至药液无醇味，并将药液用水调节成相对密度为1.02~1.03 (20~30℃测) 的水溶液，静置24小时，滤过。将滤液通过已装有处理好的AB-8型大孔吸附树脂柱，用约8~12倍量 (如10倍量) 树脂柱体积的水以每小时1.0~2.0倍量 (如1.5倍量) 树脂柱体积的流速洗至初见丁香苷反应。用9倍量树脂柱体积的15~20%乙醇 (如15%的乙醇)，以每小时1~1.5倍量 (1倍量) 树脂柱体积的流速进行洗脱，洗至薄层检查无丁香苷反应为止。收集15~20%乙醇洗脱液，保持醇洗液

密度为1.04~1.06 (50~60℃测) 溶液，将该溶液进行喷雾干燥，得细粉。加注射用水溶解，50℃下用可截留1万分子量的超滤膜超滤，备用。取甘露醇，加注射用水溶解，加活性炭，50℃下搅拌15分钟，脱炭滤过后备用。合并上述二液，测定含量后，再用0.2μm微孔滤膜过滤，灌装。将制品温度降至-45℃，保温3小时，开始抽真空，控制温度在15小时内逐渐升至-20℃，保持此温度至15小时，外观分层至底止。再继续升温，在10小时内升温至40℃，保持4小时，停止抽真空，加胶盖，取出，压铝盖，即得。采用本发明制得的刺五加冻干粉针，将药材中的有效成分得到充分的提取，使制剂质量大幅度提高，保证了刺五加冻干粉针治疗脑血管疾病的确切疗效。

一、一种制造刺五加冻干粉针的生产工艺，其特征在于：

- a. 定量称取刺五加茎干燥品，酌予碎段成 1cm 左右的碎块；
- b. 加 6 倍量、65%-70%的乙醇浸泡 8-16 小时；
- c. 然后回流提取 3-6 小时，滤过；
- d. 减压回收至药液无醇味，并将药液用水调节成相对密度为 1.02-1.03 的水溶液，上述水溶液应在其温度为 20~30℃时测定相对密度，静置 24 小时，滤过；
- e. 将滤液通过已装有处理好的 AB-8 型大孔吸附树脂柱，用约 8-12 倍量树脂柱体积的水以每小时 1.0-2.0 倍量树脂柱体积的流速洗至初见丁香苷反应；
- f. 用 9 倍量树脂柱体积的 15-20% 乙醇，以每小时 1-1.5 倍量树脂柱体积的流速进行洗脱，洗至薄层检查无丁香苷反应为止；
- g. 收集 15-20%乙醇洗脱液，保持醇洗液在 50-60℃、PH=6-7 的条件下减压浓缩至相对密度为 1.04-1.06 溶液，上述溶液应在其温度为 50~60℃时测定相对密度，将该溶液进行喷雾干燥，得细粉；
- h. 加注射用水溶解，50℃下用可在截留 1 万分量子的超滤膜超滤，得超滤液，备用；
- i. 取甘露醇，加注射用水溶解，加活性炭，50℃下搅拌 15 分钟，脱炭滤过后得甘露醇液，备用；
- j. 将超滤液，甘露醇液合并，测定含量后，再用 0.2 μ m 微孔滤膜过滤，灌装；
- k. 将灌装后制品温度降至-45℃，保温 3 小时，开始抽真空，控制温度在 15 小时内逐渐升至-20℃，保持此温度至 15 小时；
- l. 再继续升温，在 10 小时内升温至 40℃，保持 4 小时，停止抽真空，加胶盖，取出，压铝盖，即得。

## 制造刺五加冻干粉针的生产工艺

### 所属技术领域

本发明涉及一种刺五加冻干粉针的生产工艺。

### 背景技术

脑血管疾病具有“发病率高，死亡率高，多并发症”等特点，已成为威胁人类健康的主要疾病。因此为患者提供安全、高效的中药新药愈显尤为必要。刺五加冻干粉针具有补肾安神之功效，用于肾阳虚所致的脑缺血、脑血栓、脑栓塞等症状，具有剂量准确、作用迅速、药效持久、活性稳定、安全、高效等特点。

### 发明内容

本发明利用大孔树脂提取、冻干等技术，使药物提取更加充分、质量更加稳定，能够保证药品优良疗效的刺五加冻干粉针生产工艺方法。

为了达到上述目的，本发明采用的技术方案是：

- a、定量称取刺五加茎干燥品，酌予碎段成 1cm 左右的碎块。
- b、加 6 倍量、65%~70%的乙醇浸泡 8~16 小时。
- c、然后回流提取 3~6 小时，滤过。
- d、减压回收至药液无醇味，并将药液用水调节成相对密度为 1.02~1.03(20~30℃测)的水溶液，静置 24 小时，滤过。
- e、将滤液通过已装有处理好的 AB-8 型大孔吸附树脂柱，用约 8~12 倍量树脂柱体积的水以每小时 1.0~2.0 倍量树脂柱体积的流速洗至初见丁香苷反应。
- f、用 9 倍量树脂柱体积的 15~20%乙醇，以每小时 1~1.5 倍量树脂柱体积的流速进行洗脱，洗至薄层检查无丁香苷反应为止。
- g、收集 15~20%乙醇洗脱液，保持醇洗液在 50~60℃、PH=6~7 的条件下减压浓缩至相对密度为 1.04~1.06(50~60℃测)溶液，将该溶液进行喷雾干燥，得细粉。
- h、加注射用水溶解，50℃下用可截留 1 万分量的超滤膜超滤，备用。
- i、取甘露醇，加注射用水溶解，加活性炭，50℃下搅拌 15 分钟，脱炭滤过后备用。
- j、合并上述二液，测定含量后，再用 0.2μm 微孔滤膜过滤，灌装。
- k、将制品温度降至-45℃，保温 3 小时，开始抽真空，控制温度在 15 小时内逐渐升至-20℃，保持此温度至 15 小时，外观分层至底止。
  - 1、再继续升温，在 10 小时内升温至 40℃，保持 4 小时，停止抽真空，加胶盖，取出，压铝盖，即得。

本发明的有益效果是：

1、刺五加冻干粉针经沈阳药科大学毒理学试验证明：具有非常高的安全性。

动物急性毒性试验结果表明：注射用刺五加(冻干)腹腔注射后，小鼠的 LD<sub>50</sub> 为 2995.079mg/kg，95%可信限为 2653.52~3369.086mg/kg。尾静脉注射后，小鼠的 LD<sub>50</sub> 为 1250.10mg/kg，95%可信限为 1150.73~1358.04mg/kg。

动物长期毒性试验结果表明：连续给大鼠、犬腹腔注射给药 12 周，对大鼠及犬外观行为、饮水，摄食、排泄状况、体重、血液学指标、血液生化学指标等进行各方面检查。结果表明，刺五加各剂量组与空白对照组比较，未见该药所致的毒性反应。

为考察与注射用刺五加(冻干)功能主治相关的药理作用，完成了与功能主治有关的主要药效学试验。结果表明：注射用刺五加(冻干)具有改善脑缺血，对抗血栓形成，增加脑血流量，改善微循环障碍作用，其改善脑缺血及对抗血栓作用强于同等剂量的刺五加注射液。

2、刺五加冻干粉针采用了新工艺，使制剂质量得到大幅度提高，临床用药量大大降低，却保持了药物的确切疗效，刺五加冻干粉针制剂更加稳定，贮存、运输更加方便。该产品经过毒理学试验及稳定性试验，各项指标均符合国家药品质量管理规定的质量要求。

### 具体实施方式

下面对本发明的实施例作进一步的详细描述。

定量称取刺五加茎干燥品，酌予碎段成 1cm 左右的碎块。加 6 倍量、65%~70% (以 65%为好) 的乙醇浸泡 8~16 小时 (如 12 小时)。然后回流提取 3~6 小时 (如 4 小时)，滤过。减压回收至药液无醇味，并将药液用水调节成相对密度为 1.02~1.03 (20~30℃测) 的水溶液，静置 24 小时，滤过。将滤液通过已装有处理好的 AB-8 型大孔吸附树脂柱，用约 8~12 倍量 (如 10 倍量) 树脂柱体积的水以每小时 1.0~2.0 倍量 (如 1.5 倍量) 树脂柱体积的流速洗至初见丁香苷反应。用 9 倍量树脂柱体积的 15~20% 乙醇 (如 15% 的乙醇)，以每小时 1~1.5 倍量 (1 倍量) 树脂柱体积的流速进行洗脱，洗至薄层检查无丁香苷反应为止。收集 15~20% 乙醇洗脱液，保持醇洗液在 50~60℃、PH=6~7 的条件下减压浓缩至相对密度为 1.04~1.06 (50~60℃测) 溶液，将该溶液进行喷雾干燥，得细粉。加注射用水溶解，50℃下用可截留 1 万分子量的超滤膜超滤，备用。取甘露醇，加注射用水溶解，加活性炭，50℃下搅拌 15 分钟，脱炭滤过后备用。合并上述二液，测定含量后，再用 0.2μm 微孔滤膜过滤，灌装。将制品温度降至 -45℃，保温 3 小时，开始抽真空，控制温度在 15 小时内逐渐升至 -20℃，保持此温度至 15 小时，外观分层至底止。再继续升温，在 10 小时内升温至 40℃，保持 4 小时，停止抽真空，加胶盖，取出，压铝盖，即得。