

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200510093145.1

[51] Int. Cl.

A61K 36/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

G01N 33/15 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 21 日

[11] 公开号 CN 1915246A

[22] 申请日 2005.8.19

[21] 申请号 200510093145.1

[71] 申请人 北京奇源益德药物研究所

地址 100070 北京市丰台区丰台科技园航丰
路 8 号 317 室(园区)

[72] 发明人 于文凤

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

一种药物组合物及其制备方法和质量控制方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于治疗心脑血管疾病的药物组合物及其制备方法和质量控制方法, 本发明的药物组合物由银杏叶或银杏叶提取物和曲克芦丁组方; 银杏叶经适当方法处理后与曲克芦丁混合, 制备成注射制剂和口服制剂等药剂学上允许的制剂; 主要用于治疗如冠心病、心绞痛、血栓性静脉炎、动脉硬化、闭塞性脑血管病等心脑血管疾病; 用本发明的制备方法及质量控制方法控制实现的制剂工艺合理可行, 疗效确切, 质量可控, 可直接用于指导生产。

1、一种用于治疗心脑血管疾病的药物组合物，其特征在于：按照重量组分计算，它由银杏叶 10~10000 份与曲克芦丁 1~50 份经提取精制而成；或是由相应重量份药材经提取后得到的银杏叶提取物与相应重量份曲克芦丁制作而成。

2、根据权利要求 1 所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物，其特征在于：按照重量组分计算，它由银杏叶 100~5000 份与曲克芦丁 1~30 份经提取精制而成；或是由相应重量份药材经提取后得到的银杏叶提取物与相应重量份曲克芦丁制作而成。

3、按照权利要求 2 所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物，其特征在于：按照重量份数计算，它由银杏叶 100~3000 份与曲克芦丁 1~20 份经提取精制而成；或是由相应重量份药材经提取后得到的银杏叶提取物与相应重量份曲克芦丁制作而成。

4、按照权利要求 1-3 中任意一项所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物，其特征在于：本发明所述的制剂为注射剂和口服制剂；注射剂包括：小水针、粉针或大输液；口服制剂包括：片剂、分散片、泡腾片、口腔崩解片、胶囊剂、软胶囊剂、微囊剂、颗粒剂、丸剂、散剂、滴丸剂、缓释制剂、控释制剂、口服液体制剂、煎膏剂、浸膏剂、凝胶剂、膜剂及其它药剂学上所有可以接受的剂型。

5、按照权利要求 4 所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物，其特征在于：本发明所述的制剂为水针、粉针、大输液、口服液、滴丸剂、胶囊剂、软胶囊剂、口腔崩解片、片剂、胶囊剂、分散片、含片、口服凝胶剂或颗粒剂。

6、按照权利要求 1-3 中任意一项所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物，其特征在于：按重量百分比计算：黄酮醇苷类成分的含量不低于制剂中扣除辅料量、水分量和曲克芦丁量的总固体量的 1%；注射剂中所有可测的来源于银杏叶药材的成分含量之和不低于制剂中扣除辅料量、水分量和曲克芦丁量的总固体量的 20%；曲克芦丁含量应为标示量的 90.0%~110.0%。

7、如权利要求 4 或 5 所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物的制备方法，其特征在于：取银杏叶，加入水或乙醇或丙酮提取，提取液浓缩干燥得银杏叶粗提物，也可进一步采用醇沉、水沉、有机溶剂萃取、絮凝沉淀法、柱层析法的一种或几种联合使用进行适当精制，得银杏叶精提物，将银杏叶粗提物或银杏叶精提物与曲克芦丁混匀，用不同的方法制备成需要的制剂。

8、如权利要求 7 所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物的制备方法，其特征在于：银杏叶提取物还可以是市售的或者采用其他制备方法制备得到的。

9、按照权利要求 1-3 中任意一项所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物，其特征在于：本发明具有防止血管通透性异常升高，抑制血小板聚集，抗血栓形成，改善微循环，促进新血管生成，增加脑血流量，改善心肌供氧、降低心肌耗氧等功能。

10、如权利要求 1-3 中任意一项所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物在制备治疗冠心病、心绞痛、血栓性静脉炎、动脉硬化、闭塞性脑血管病等心脑血管疾病药物中的应用。

11、如权利要求 4-5 所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物的质量控制方法，其特征在于：其含量测定是采用高效液相色谱法、分光光度法、薄层扫描法、滴定法中的一种或几种测得的。

一种药物组合物及其制备方法和质量控制方法

技术领域

本发明提供一种用于治疗心脑血管疾病的药物组合物，同时提供该组合物的制备方法和质量控制方法，属于药品的技术领域。

技术背景

心脑血管疾病如冠心病、心绞痛、脑血栓等均是当今世界上最常见和危害最大的疾病之一，在许多国家里已成为人口死亡的主要原因之一；为了达到防治目的，许多发明人及药品企业做了大量的研究，也提供了一些治疗的产品；如：专利申请号为：98110756.7、名称为“复方银杏叶制剂及制备方法”和专利申请号为：01129112.5、名称为“治疗心脑血管疾病的中药制剂及其制作方法”这两种产品均为治疗此类疾病而开发，但是，这两种产品中的剂型品种单一，配伍不够精炼，在相同效果的情况下使用过多原料增加了质量控制的难度、增加生产管理成本，甚至影响药物疗效。虽然有银杏制剂，曲克芦丁制剂单独应用于临床，但由于单独使用的疗效不够理想，如果将两者的制剂联合使用，又很不方便，同时可能带来一些配伍问题和医源性污染或二次污染等，为了方便临床用药，本发明人开发研制了二者组方的制剂及其质量控制方法。

发明内容

本发明的目的在于公开一种治疗心脑血管疾病的药物组合物，采用银杏叶或银杏叶提取物与曲克芦丁配伍制成需要的制剂，经过药理药效试验发现该组方配伍没有毒副作用，并充分发挥了中西药的优势，起效快，疗效肯定，二者合用，对于治疗心脑血管疾病如冠心病、心绞痛、血栓性静脉炎、动脉硬化、闭塞性脑血管病等具有明显的协同增效功能。有效避免了目前单独使用中药或西药的弊端；本发明的另一个目的在于公开这种治疗心脑血管疾病的药物组合物的制备方法，包括多种注射剂型和口服剂型，有效避免了目前医患用药的剂型单一带来的不便，更大程度地满足临床医生和广大患者的选择；本发明的目的还在于提供它的质量控制方法，以保证制剂的稳定性、安全性和有效性，进而克服现有技术存在的各种问题。

本发明所述制剂是这样构成的：按照重量组分计算，它由银杏叶 10~10000 份与曲克芦丁 1~50 份经提取精制而成；或是由相应重量份药材经提取后得到的银杏叶提取物与相应重量份曲克芦丁制作而成；具体地说，按照重量组分计

算，它由银杏叶 100~5000 份与曲克芦丁 1~30 份经提取精制而成；或是由相应重量份药材经提取后得到的银杏叶提取物与相应重量份曲克芦丁制作而成；准确的说，按照重量份数计算，它由银杏叶 100~3000 份与曲克芦丁 1~20 份经提取精制而成；或是由相应重量份药材经提取后得到的银杏叶提取物与相应重量份曲克芦丁制作而成。

所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物所述的制剂为注射剂和口服制剂；注射剂包括：小水针、粉针或大输液；口服制剂包括：片剂、分散片、泡腾片、口腔崩解片、胶囊剂、软胶囊剂、微囊剂、颗粒剂、丸剂、散剂、滴丸剂、缓释制剂、控释制剂、口服液体制剂、煎膏剂、浸膏剂、凝胶剂、膜剂及其它药剂学上所有可以接受的剂型；优选的制剂为水针、粉针、大输液、口服液、滴丸剂、胶囊剂、软胶囊剂、口腔崩解片、片剂、胶囊剂、分散片、含片、口服凝胶剂或颗粒剂。

所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物：按重量百分比计算：黄酮醇苷类成分的含量不低于制剂中扣除辅料量、水分量和曲克芦丁量的总固体量的 1%；注射剂中所有可测的来源于银杏叶药材的成分含量之和不低于制剂中扣除辅料量、水分量和曲克芦丁量的总固体量的 20%；曲克芦丁含量应为标示量的 90.0%~110.0%。

所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物的制备方法是：取银杏叶，加入水或乙醇或丙酮提取，提取液浓缩干燥得银杏叶粗提物，也可进一步采用醇沉、水沉、有机溶剂萃取、絮凝沉淀法、柱层析法的一种或几种联合使用进行适当精制，得银杏叶精提物，将银杏叶粗提物或银杏叶精提物与曲克芦丁混匀，用不同的方法制备成需要的制剂。

所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物的制备方法中银杏叶提取物还可以是市售的或者采用其他制备方法制备得到的。

所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物具有防止血管通透性异常升高，抑制红细胞和血小板凝集，抗血栓形成，改善微循环，促进新血管生成，增加脑血流量，改善心肌供氧、降低心肌耗氧等功能；适应症为制备治疗冠心病、心绞痛、血栓性静脉炎、动脉硬化、闭塞性脑血管病等心脑血管疾病药物中的应用。

所述的治疗心脑血管疾病的药物组合物的质量控制方法中其含量测定是采用高效液相色谱法、分光光度法、薄层扫描法、滴定法中的一种或几种测得的。

现有技术中，银杏叶或银杏叶提取物或曲克芦丁均在治疗心脑血管疾病中显示出一定优势，目前已有银杏叶片、注射液，曲克芦丁片、胶囊、注射液上

市，受到广大医生和患者的欢迎，但在使用过程中，发现疗效不够理想，本发明人发现临床上随意将两者组合，可取得增效作用，但使用不便，还可增加一些医源性污染或二次污染的机会，迄今为止，没有二者组方的制剂报道。所以，本申请人将银杏叶提取物与曲克芦丁组合成新制剂进行开发研究，通过配伍发挥两者在冠心病、心绞痛、脑缺血等的协同互补效应，为心脑血管疾病的治疗增加一个新的用药选择。同时，可以系统深入研究银杏叶或银杏叶提取物与曲克芦丁配伍的安全性和质量的可控性，为临床安全用药提供保证。通过抗血小板聚集试验、抑制小鼠尾血栓形成试验和抗缺糖缺氧对体外培养心肌细胞损伤的保护作用试验，对这两种药物（银杏叶提取物：曲克芦丁）进行了系统的处方筛选试验，结果发现以银杏叶提取物：曲克芦丁=5：1的处方药理作用较强且用量较低、制剂成型性和稳定性良好，两者配伍能达到增效解毒的效果。结果显示，两味药物联合应用后，在活血化瘀方面有明显的协同作用，在治疗脑缺血方面也有明显的协同作用，同时可以明显增加冠状动脉的血流量、降低心肌耗氧量，从而更好的保护缺血心肌。

本发明的药物组合物之间协同增效，在治疗心脑血管疾病的药效方面，分别优于银杏叶和曲克芦丁的单方药物，预示本发明的药物可明显提高临床治疗的有效率和进一步改善患者的生存质量；同时减轻单方药物引起的不良反应，由于银杏叶或银杏叶提取物的加入减少了曲克芦丁药物的用量，从而减轻或减少了单独使用曲克芦丁引起的不良反应；第三，本发明药物制剂生物利用度高，在作用机理上相辅相成，克服了单独用药存在的生物利用度低的缺点。

申请人还进行了以下实验，以证明本发明提供的药物的有益效果。

（1）药物组合配伍的处方筛选试验研究结论

我们通过抗血小板聚集试验、抑制小鼠尾血栓形成试验和抗缺糖缺氧对体外培养心肌细胞损伤的保护作用试验，对银杏叶提取物与曲克芦丁以不同比例进行了系统的处方筛选试验，结果发现银杏叶或银杏叶提取物与曲克芦丁配伍使用后的疗效较单独用曲克芦丁有显著增效作用，以银杏叶提取物：曲克芦丁=5：1组合，处方药理作用较强且用量较低，故确定该比例处方为最佳组方。

表 组方研究结论

| 配方 编号 | 处方组成及比例 银杏叶提取物:曲克芦丁 | 筛选评价指标 | | | |
|----------|----------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-------|
| | | 血 小 板 抑 制 率 (%) | 血 栓 形 成 抑 制 率 (%) | 培养心肌细胞损伤试 LDH 降低% CK 降低% | |
| 1 | 1 : 10 | 82.2% | 65.4% | 42.2% | 50.5% |
| 2 | 1 : 5 | 78.5% | 57.8% | 39.2% | 48.8% |
| 3 | 1 : 1 | 80.9% | 48.5% | 32.5% | 42.7% |
| 4 | 5 : 1 | 80.8% | 68.5% | 48.1% | 47.5% |
| 5 | 10 : 1 | 72.4% | 62.5% | 51.3% | 51.2% |
| 6 | 12 : 1 | 70.3% | 57.5% | 50.5% | 49.1% |
| 7 | 15 : 1 | 67.9% | 52.1% | 42.0% | 47.5% |

从上述处方筛选结果可以看出，银杏叶提取物与曲克芦丁的不同配伍都会产生一定的疗效，但是经过系统考察，确定以银杏叶提取物与曲克芦丁以 5：1 的比例配伍药理作用较强且用量较低、制剂成型性和稳定性良好，能达到增效解毒的效果。

(2) 银杏叶提取物：曲克芦丁=5：1 组合处方有效性的确认及拆方研究结论

经过系统的药效研究表明，两位药物联合应用后，在活血化瘀方面具有明显的协同作用，在治疗冠心病、心绞痛、脑血栓等方面也有明显的协同作用，同时，可以明显增加冠脉的血流量、降低缺血心脏负荷、对抗心肌耗氧量，从而更好的保护缺血心肌。

组方研究结论

| 试验项目 | 本发明组方 | 银杏叶提取物组 | 曲克芦丁组 |
|--------------------|-----------|---------|-------|
| 犬冠状动脉结扎法所致心肌梗塞模型试验 | 效果显著，作用增强 | 效果明显 | 效果明显 |
| 改善血瘀模型大鼠血液流变性试验 | 效果显著，作用增强 | 效果一般 | 效果一般 |
| 抗血小板聚集试验 | 效果显著，作用增强 | 效果明显 | 效果明显 |
| 抗小鼠尾血栓形成试验 | 效果显著，作用增强 | 效果明显 | 效果明显 |
| 家兔纤维蛋白溶解试验 | 效果明显，作用增强 | 效果一般 | 效果一般 |
| 活血化瘀试验 | 效果显著 | 效果明显 | 效果明显 |

具体的实施方式

实施例 1: 制备银杏叶提取物: 取银杏叶 10 份 (份为: 公斤或克)

取银杏叶, 粉碎, 用 50%乙醇回流提取, 第一次加 6 倍量, 提取 2h, 第二次加 4 倍量, 提取 1h, 合并提取液, 过滤, 滤液减压浓缩, 浓缩液加水稀释, 过滤, 滤液上已处理好的 724 吸附树脂柱 (树脂用去离子水水洗至中性), 加银杏叶投料量的 8~10 倍的水, 洗去杂质, 95%乙醇洗脱, 洗脱液通过聚酰胺柱去除鞣质, 流出液减压浓缩, 干燥, 粉碎, 即得银杏叶提取物。

实施例 2: 制备银杏叶提取物: 银杏叶 1000 份 (公斤或克)

银杏叶阴干粉碎, 以 65%乙醇回流提取 3 次, 每次 1.5h, 合并提取液, 提取液 60℃减压浓缩成浸膏, 加水沉降 3 次, 每次加水量为银杏叶浸膏体积的 6 倍, 2 倍, 1 倍, 第 1 次沉降加 ZTC 澄清剂、第 2、3 次沉降加水, 沉降后的水不溶残渣用少量乙醇溶解成稠膏后, 加乙酸乙酯沉降 3 次, 滤取乙酸乙酯溶出液, 浓缩后柱层析分离内酯; 滤液上预处理的 DM-130 大孔树脂床吸附, (大孔树脂处理: 先用 5%氢氧化钠溶液冷浸 3d, 水洗至中性, 再用 3%盐酸冷浸 1d, 水洗至中性, 然后用 95%乙醇浸泡 5d, 回收乙醇, 水洗去尽乙醇后, 装入吸附床备用) 加盐酸调 pH=3 的水洗涤树脂, 用量为树脂重量的 13 倍, 再加入 pH=3 的 25%乙醇洗涤, 用量为树脂重量的 7.5 倍, 流干洗涤液, 然后加 70%乙醇洗脱, 收集洗脱液, 用 10%氢氧化钠液回调 pH=5~6, 60℃减压浓缩喷雾干燥, 加入内酯混合均匀即得银杏叶提取物。

实施例 3: 制备银杏叶提取物: 银杏叶 3000 份 (公斤或克)

银杏叶加 10 倍量的 60%乙醇回流提取 3 次, 每次 1 小时, 滤过。滤液回收乙醇至相对密度为 50℃时 1.03~1.05, 加入 4 倍药材重量的水溶解, 过滤。上清液过 D-101 大孔吸附树脂柱, 先用 4 倍树脂重量的水和 4 倍树脂重量的 15%乙醇洗脱杂质, 再用 4 倍树脂重量的 80%乙醇解吸, 收集解吸液, 减压回收乙醇至相对密度 50℃时 1.10~1.15, 即得银杏叶提取物。

实施例 4: 制备银杏叶总黄酮: 银杏叶 5000 份 (公斤或克)

银杏叶, 加 5 倍量 60%丙酮 55~60℃提取 5h, 过滤, 滤液减压浓缩, 加氨水调 PH=9, 过滤, 滤液加硫酸溶液调 PH=2, 酸化液加入硫酸氨溶液用丙酮 丁酮萃取, 丙酮萃取液减压浓缩干燥, 加 8 倍量 70%乙醇, 过滤, 滤液干燥得银杏叶提取物。

实施例 5: 制备银杏叶提取物: 银杏叶 100 份 (公斤或克)

银杏叶用沸水提取 3 次, 提取液粗滤、精滤后, 上 D101 树脂, 水洗树脂, 用乙醇洗脱, 洗脱液回收乙醇、浓缩干燥即得银杏叶提取物。

实施例 6：制备银杏叶提取物：银杏叶 10000 份（公斤或克）

银杏叶以 70%乙醇 50℃热提取 2 次，提取液浓缩至 1:1，用一倍量水稀释，滤过，滤液通过 HP-20 多孔树脂柱，水洗，70%乙醇液解吸，解吸液浓缩干燥得提取物。

实施例 7：银杏叶 10 份、曲克芦丁 1 份（份为：公斤或克）

银杏叶加 10 倍量的 60%乙醇回流提取 3 次，每次 1 小时，滤过。滤液回收乙醇至相对密度为 50℃时 1.03~1.05，加入 4 倍药材重量的注射用水溶解，过滤。上清液过 D-101 大孔吸附树脂柱，先用 4 倍树脂重量的注射用水和 4 倍树脂重量的 15%乙醇洗脱杂质，再用 4 倍树脂重量的 80%乙醇解吸，收集解吸液，减压回收乙醇至相对密度 50℃时 1.10~1.15，加注射用水至 800ml，4℃冷藏过夜，滤过。滤液煮沸后加按 W/V 计算 0.1%针用活性炭，保持微沸 30 分钟，稍冷过滤，滤液备用；取曲克芦丁，加注射用水使之溶解，与上述滤液混合均匀，调 pH 值 5.5~6.8，煮沸，4℃冷藏过夜，滤过，将甘露醇加注射用水配液，与上述滤液混匀，滤过，分装，预冻温度-45~-40℃，预冻时间 6~8h；-40~-35℃抽真空，保持 6~8h；再升温至-30~-25℃，保持 6~8h；升温至-20~-15℃，保持 6~8h；升温至-10~-5℃，保持 3~5h；升温至 0℃，保持 3~5h；升温至 15~20℃，保持 1~3h；升温至 25~30℃，保持 1~3h，升温至 35~40℃，保持 1~3h，即得冻干粉针剂，

实施例 8：银杏叶 40 份 曲克芦丁：8 份（份为：公斤或克）

取银杏叶，粉碎，用 50%乙醇回流提取，第一次加 6 倍量，提取 2h，第二次加 4 倍量，提取 1h，合并提取液，过滤，滤液减压浓缩，浓缩液加水稀释，过滤，滤液上已处理好的 724 吸附树脂柱（树脂用去离子水水洗至中性），加银杏叶投料量的 8~10 倍的水，洗去杂质，95%乙醇洗脱，洗脱液通过聚酰胺柱去除鞣质，流出液减压浓缩，干燥，粉碎，加注射用水至 500ml，4℃冷藏过夜，滤过。滤液煮沸后加按 W/V 计算 0.1%针用活性炭，保持微沸 30 分钟，稍冷过滤，滤液备用；取曲克芦丁，加注射用水使之溶解，与上述滤液混合均匀，调 pH 值 5.5~6.8，煮沸，4℃冷藏过夜，滤过，加注射用水调整，分装到安瓿瓶，封口灭菌即得小容量注射液或注射用浓溶液。

实施例 9：银杏叶：1000 份，曲克芦丁：10 份（份为：公斤或克）

银杏叶加 10 倍量的 60%乙醇回流提取 3 次，每次 1 小时，滤过。滤液回收乙醇至相对密度为 50℃时 1.03~1.05，加入 4 倍药材重量的注射用水溶解，过滤。上清液过 D-101 大孔吸附树脂柱，先用 4 倍树脂重量的注射用水和 4 倍树脂重量的 15%乙醇洗脱杂质，再用 4 倍树脂重量的 80%乙醇解吸，收集解吸液，

减压回收乙醇至相对密度 50℃时 1.10~1.15, 加注射用水至 500ml, 4℃冷藏过夜, 滤过。滤液煮沸后加按 W/V 计算 0.1% 针用活性炭, 保持微沸 30 分钟, 稍冷过滤, 滤液备用; 取曲克芦丁, 加注射用水使之溶解, 与上述滤液混合均匀, 调 pH 值 5.5~6.8, 煮沸, 4℃冷藏过夜, 滤过, 加入适量经过煮沸的葡萄糖溶液中, 用注射用水稀释即得葡萄糖输液剂。制剂中曲克芦丁的含量为标示量的 102.5%。

实施例 10: 银杏叶: 500 份 曲克芦丁: 15 份 (份为: 公斤或克)

银杏叶阴干粉碎, 以 65% 乙醇回流提取 3 次, 每次 1.5h, 合并提取液, 提取液 60℃减压浓缩成浸膏, 加水沉降 3 次, 每次加水量为银杏叶浸膏体积的 6 倍, 2 倍, 1 倍, 第 1 次沉降加 ZTC 澄清剂、第 2、3 次沉降加水, 沉降后的水不溶残渣用少量乙醇溶解成稠膏后, 加乙酸乙酯沉降 3 次, 滤取乙酸乙酯溶出液, 浓缩后柱层析分离内酯; 滤液上预处理的 DM-130 大孔树脂床吸附, (大孔树脂处理: 先用 5% 氢氧化钠溶液冷浸 3d, 水洗至中性, 再用 3% 盐酸冷浸 1d, 水洗至中性, 然后用 95% 乙醇浸泡 5d, 回收乙醇, 水洗去尽乙醇后, 装入吸附床备用) 加盐酸调 PH=3 的水洗涤树脂, 用量为树脂重量的 13 倍, 再加入 PH=3 的 25% 乙醇洗涤, 用量为树脂重量的 7.5 倍, 流干洗涤液, 然后加 70% 乙醇洗脱, 收集洗脱液, 用 10% 氢氧化钠液回调 PH=5~6, 60℃减压浓缩喷雾干燥, 加入上述内酯混合均匀, 加注射用水至 500ml, 4℃冷藏过夜, 滤过。滤液煮沸后加按 W/V 计算 0.1% 针用活性炭, 保持微沸 30 分钟, 稍冷过滤, 滤液备用; 取曲克芦丁, 加注射用水使之溶解, 与上述滤液混合均匀, 调 pH 值 5.5~6.8, 煮沸, 4℃冷藏过夜, 滤过, 加入适量经过煮沸的氯化钠溶液中, 用注射用水稀释即得氯化钠输液剂。

实施例 11: 银杏叶提取物: 1500 份 曲克芦丁: 28 份 (份为: 公斤或克)

取银杏叶提取物, 加注射用水至 800ml, 4℃冷藏过夜, 滤过。滤液煮沸后加按 W/V 计算 0.1% 针用活性炭, 保持微沸 30 分钟, 稍冷过滤, 滤液备用; 取曲克芦丁, 加注射用水使之溶解, 与上述滤液混合均匀, 调 pH 值 5.5~6.8, 煮沸, 4℃冷藏过夜, 滤过, 将甘露醇加注射用水配液, 与上述滤液混匀, 滤过, 分装, 预冻温度 -45~-40℃, 预冻时间 6~8h; -40~-35℃抽真空, 保持 6~8h; 再升温至 -30~-25℃, 保持 6~8h; 升温至 -20~-15℃, 保持 6~8h; 升温至 10~-5℃, 保持 3~5h; 升温至 0℃, 保持 3~5h; 升温至 15~20℃, 保持 1~3h; 升温至 25~30℃, 保持 1~3h, 升温至 35~40℃, 保持 1~3h, 即得冻干粉针剂黄酮醇苷类成分的含量占制剂中扣除辅料量、水分量和曲克芦丁量的总固体量的 16%; 注射剂中所有可测的来源于银杏叶药材的成分含量之和为制剂中扣

除辅料量、水分量和曲克芦丁量的总固体量的 25%；曲克芦丁含量为标示量的 97.4%。

实施例 12：银杏叶提取物：1000 份 曲克芦丁：30 份（份为：公斤或克）

取银杏叶提取物，加注射用水至 500ml，4℃冷藏过夜，滤过。滤液煮沸后加按 W/V 计算 0.1% 针用活性炭，保持微沸 30 分钟，稍冷过滤，滤液备用；取曲克芦丁，加注射用水使之溶解，与上述滤液混合均匀，调 pH 值 5.5~6.8，煮沸，4℃冷藏过夜，滤过，加注射用水调整，分装到安瓿瓶，封口灭菌即得小容量注射液或注射用浓溶液。黄酮醇苷类成分的含量占制剂中扣除辅料量、水分量和曲克芦丁量的总固体量的 23%；注射剂中所有可测的来源于银杏叶药材的成分含量之和为制剂中扣除辅料量、水分量和曲克芦丁量的总固体量的 49%；曲克芦丁含量为标示量的 101.4%。

实施例 13：银杏叶提取物：3000 份 曲克芦丁：50 份（份为：公斤或克）

取银杏叶提取物，加注射用水至 500ml，4℃冷藏过夜，滤过。滤液煮沸后加按 W/V 计算 0.1% 针用活性炭，保持微沸 30 分钟，稍冷过滤，滤液备用；取曲克芦丁，加注射用水使之溶解，与上述滤液混合均匀，调 pH 值 5.5~6.8，煮沸，4℃冷藏过夜，滤过，加入适量经过煮沸的葡萄糖溶液中，用注射用水稀释即得葡萄糖输液剂。

实施例 14：银杏叶提取物：100 份 曲克芦丁：20 份（份为：公斤或克）

取银杏叶提取物，加注射用水至 500ml，4℃冷藏过夜，滤过。滤液煮沸后加按 W/V 计算 0.1% 针用活性炭，保持微沸 30 分钟，稍冷过滤，滤液备用；取曲克芦丁，加注射用水使之溶解，与上述滤液混合均匀，调 pH 值 5.5~6.8，煮沸，4℃冷藏过夜，滤过，加入适量经过煮沸的氯化钠溶液中，用注射用水稀释即得氯化钠输液剂。

实施例 15：银杏叶提取物 10000 份、曲克芦丁 50 份（份为：公斤或克）

取银杏叶提取物，与曲克芦丁混合均匀，加入 1~1.5 倍药粉重量的聚乙二醇 4000，融合均匀，加热熔融，搅拌均匀，转移至滴丸机，滴制，收集滴丸，除去表面的液体石蜡，即得滴丸剂。黄酮醇苷类成分的含量占制剂中扣除辅料量、水分量和曲克芦丁量的总固体量的 2%。

实施例 16：银杏叶 100 份、曲克芦丁 10 份（份为：公斤或克）

银杏叶加 10 倍量的 60% 乙醇回流提取 3 次，每次 1 小时，滤过。滤液回收乙醇至相对密度为 50℃时 1.03~1.05，加入 4 倍药材重量的水溶解，过滤。上清液过 D-101 大孔吸附树脂柱，先用 4 倍树脂重量的水和 4 倍树脂重量的 15% 乙醇洗脱杂质，再用 4 倍树脂重量的 80% 乙醇解吸，收集解吸液，减压回收

乙醇至相对密度 50℃时 1.10~1.15,干燥,粉碎与曲克芦丁混合均匀,加入 0.8~1.2 倍药粉重量的大豆油和 2~5%的蜂蜡,混合均匀,压制成软胶囊。

实施例 17: 银杏叶提取物 10 份、曲克芦丁 20 份(份为:公斤或克)

取银杏叶提取物、曲克芦丁混合均匀,加入 5%~8%的交联聚维酮 PVPP 和适量甘露醇,压制成片,即得口腔崩解片。

实施例 18: 银杏叶 10000 份、曲克芦丁 50 份(份为:公斤或克)

银杏叶用沸水提取 3 次,提取液粗滤、精滤后,上 D101 树脂,水洗树脂,用乙醇洗脱,洗脱液回收乙醇、浓缩干燥,与曲克芦丁混合均匀,加入适量微晶纤维素和 1%~6%的羧甲基淀粉钠,混匀,烘干,制粒、压片,即得片剂。

实施例 19: 银杏叶 500 份、曲克芦丁 10 份(份为:公斤或克)

取银杏叶,粉碎,用 50%乙醇回流提取,第一次加 6 倍量,提取 2h,第二次加 4 倍量,提取 1h,合并提取液,过滤,滤液减压浓缩,浓缩液加水稀释,过滤,滤液上已处理好的 724 吸附树脂柱(树脂用去离子水水洗至中性),加银杏叶投料量的 8~10 倍的水,洗去杂质,95%乙醇洗脱,洗脱液通过聚酰胺柱去除鞣质,流出液减压浓缩,干燥,粉碎,与曲克芦丁混合均匀,加入 1~2%硬脂酸镁,混匀,烘干,制粒、装入胶囊即得胶囊剂。

实施例 20: 银杏叶提取物 100 份、曲克芦丁 15 份(份为:公斤或克)

取银杏叶提取物,曲克芦丁混合均匀,加入 CMC-Na、适量与柠檬黄混匀,用 1.5%的 K30 无水乙醇液作粘合剂,40 目制粒、整粒,压片,即得分散片。

实施例 21: 银杏叶 3000 份、曲克芦丁 20 份(份为:公斤或克)

银杏叶加 10 倍量的 60%乙醇回流提取 3 次,每次 1 小时,滤过。滤液回收乙醇至相对密度为 50℃时 1.03~1.05,加入 4 倍药材重量的水溶解,过滤。上清液过 D-101 大孔吸附树脂柱,先用 4 倍树脂重量的水和 4 倍树脂重量的 15%乙醇洗脱杂质,再用 4 倍树脂重量的 80%乙醇解吸,收集解吸液,减压回收乙醇至相对密度 50℃时 1.10~1.15,即得银杏叶提取物,与曲克芦丁,混匀,干燥,加入羟丙基纤维素、甜菊素适量,压片,即得口含片。制剂中曲克芦丁的含量为标示量的 98.6%。

实施例 22: 银杏叶提取物 3000 份、曲克芦丁 10 份(份为:公斤或克)

取适量 K-卡拉胶,槐豆胶,用少量水使溶胀,微热使溶解,缓慢加入流浸膏,混合均匀,在 40℃的温度下温浸 2 小时。将银杏叶提取物与曲克芦丁混匀,缓慢的加入胶体溶液中,搅拌混合均匀;另取乳糖及山梨酸钾,用适量的水溶解,过滤,加入上述胶体溶液中,加水至规定量,混合均匀,过胶体磨,分装,即得口服凝胶剂。

实施例 23：银杏叶 4500 份、曲克芦丁 50 份（份为：公斤或克）

银杏叶以 70%乙醇 50℃热提取 2 次，提取液浓缩至 1:1，用一倍量水稀释，滤过，滤液通过 HP-20 多孔树脂柱，水洗，70%乙醇液解吸，解吸液浓缩干燥得提取物，与曲克芦丁混合均匀，加入适量的甜菊甙和糊精，制成颗粒，干燥即得颗粒剂。