

[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 200610069831.X

[51] Int. Cl.

A61K 36/815 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61K 35/36 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 14 日

[11] 公开号 CN 1911326A

[22] 申请日 2006.8.16

[21] 申请号 200610069831.X

[71] 申请人 任世斌

地址 252200 山东省聊城市东阿县科技工业园东阿修元阿胶公司

[72] 发明人 任世斌

[74] 专利代理机构 济南泉城专利商标事务所
代理人 李桂存

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

阿胶铁口服液及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种阿胶铁口服液，特别涉及一种同时具有补血补铁作用的阿胶铁口服液，以及它的制备方法。本发明的阿胶铁口服液，是由以下重量配份的原料制成，阿胶 55 - 65 份，熟地黄 75 - 85 份，黄芪 60 - 70 份，党参 40 - 55 份，枸杞子 20 - 35 份，NaFeEDTA 1.5 - 2.5 份，白砂糖 55 - 65 份。本发明的口服液，其补血效果好，特别对于缺铁性贫血，其补血效果特好。

1. 一种阿胶铁口服液，其特征在于：是由以下重量配份的原料制成，阿胶 55-65 份，熟地黄 75-85 份，黄芪 60-70 份，党参 40-55 份，枸杞子 20-35 份，NaFeEDTA 1.5-2.5 份，白砂糖 55-65 份。
2. 一种权利要求 1 所述的阿胶铁口服液的制备方法，其特征在于：采用以下步骤，
 - ①按配比称取熟地黄、黄芪、党参、枸杞子，混合粉碎，放入提取罐中提取三次，加水量分别为 6 倍重量、4 倍重量、2 倍重量，煎提时间分别为 2h、1.5h、1h，过滤，将三次滤液合并，弃滤渣；
 - ②将合并后的滤液过滤、浓缩至在 20℃ 相对密度不低于 1.05 的浓缩液；
 - ③按配比称取阿胶放入夹层锅内，放入 3~3.5 倍重量的水，溶化成均匀的胶液后，加入白砂糖，使其溶化完全，制成胶糖液；
 - ④将浓缩液和胶糖液进行合并，充分搅拌均匀，调节 pH 值到 4.5~6.0，加热至沸腾，静置 15~20min，过滤浓缩至在 20℃ 相对密度不低于 1.06 的浓缩液，加入配方量的 NaFeEDTA，以及适量的山梨酸钾；
 - ⑤分装，灭菌，即得所需产品。

阿胶铁口服液及其制备方法

(一) 所属技术领域

本发明涉及一种阿胶铁口服液，特别涉及一种同时具有补血补铁作用的阿胶铁口服液，以及它的制备方法。

(二) 背景技术

阿胶是一种很好的补血剂，如公开号为 **CN1368128** 中国专利“纳米驴胶补血制剂药物及其制备方法”，是以纳米阿胶、纳米黄芪、纳米党参、纳米熟地黄、纳米白术、纳米当归为原料，按比例配制，制成新的药物制剂，具有较好的补血效果。但上述阿胶制品，对于一些缺铁性贫血病人，由于体内缺少铁元素，其补血效果并不好。

(三) 发明内容

本发明为了克服以上技术的不足，提供了一种对贫血病人，特别是缺铁性贫血病人，具有极佳的补血补铁效果好的阿胶铁口服液。

本发明的另一目的在于提供上述口服液的制备方法。

本发明是通过以下措施来实现的：

本发明的阿胶铁口服液，是由以下重量配份的原料制成，阿胶 55-65 份，熟地黄 75-85 份，黄芪 60-70 份，党参 40-55 份，枸杞子 20-35 份，NaFeEDTA 1.5-2.5 份，白砂糖 55-65 份。

上述本发明的阿胶铁口服液的制备方法，采用以下步骤，

- ① 按配比称取熟地黄、黄芪、党参、枸杞子，混合粉碎，放入提取罐中提取三次，加水量分别为 6 倍重量、4 倍重量、2 倍重量，煎提时间分别为 2h、1.5h、1h，过滤，将三次滤液合并，弃滤渣；
- ② 将合并后的滤液过滤、浓缩至在 20℃ 相对密度不低于 1.05 的浓缩液；
- ③ 按配比称取阿胶放入夹层锅内，放入 3~3.5 倍重量的水，溶化成均匀的胶液后，加入白砂糖，使其溶化完全，制成胶糖液；
- ④ 将浓缩液和胶糖液进行合并，充分搅拌均匀，调节 pH 值到 4.5~6.0，加热至沸腾，静置 15~20min，过滤浓缩至在 20℃ 相对密度不低于 1.06 的浓缩液，加入配方量的 NaFeEDTA，以及适量

的山梨酸钾；

⑤ 分装，灭菌，即得所需产品。

上述配方中，阿胶性味甘平，入肺肝肾经，有滋阴润燥，补血止血之功，故其功能滋阴润肺，养肝益肾、补血宁咳、止血安胎。

熟地黄味甘苦微温，归肝肾经，滋阴补血，补精填髓。

黄芪与党参俱是味甘温平之品，皆能补气，然黄芪善走肌表，为治表虚要药，党参补五脏之气，为治里虚主药，且党参补气兼能补血，黄芪补气易于助阳。两者相伍，相辅相成。

枸杞子甘平质润，以补肾养肝，为临床常用滋补强壮之品。

乙二胺四乙酸铁钠为淡土黄色结晶性粉末，性质稳定，可耐高温，不易被氧化，贮藏不变，无金属铁腥味，口感好，易溶于水（25℃，溶解度为 10g/100ml）和稀酸。分子式为： $C_{10}H_{12}FeN_2NaO_8 \cdot 3H_2O$ ，分子量为：421.09，理论含铁量为 13.26%。性能为：1. 乙二胺四乙酸铁钠为稳定的螯合物，无胃肠刺激，有特异的十二指肠吸收。其在胃中结合紧密，进入十二指肠后，铁才被释放和吸收。2. 乙二胺四乙酸铁钠的吸收率高，能避免植酸等对铁剂吸收的阻碍，研究表明其铁的吸收率为硫酸亚铁的 2~3 倍。3. 乙二胺四乙酸铁钠安全无毒副作用，属实际无毒物，被列为“一般认为安全”（GRAS）。在吸收过程中 EDTA 还可与有害元素结合迅速排泄而起到解毒剂的作用。4 乙二胺四乙酸铁钠具有促进膳食中其他铁源或内源性铁源吸收的作用，同时还可促进锌的吸收，而对钙的吸收无影响。

将熟地黄、黄芪、党参、枸杞子的提取物，与阿胶、NaFeEDTA、白砂糖混合后，制成口服制品，具有博采众长，取长补短之功效。特别对于缺铁性贫血具有特效。

本发明的口服液，其补血效果好，特别对于缺铁性贫血，其补血效果特好。

本发明的制备方法，具有提取率高，有效成分损失少的优点。

（四）具体实施方式

下面对本发明的口服液作具体详细的说明。

一、本实施例的阿胶铁口服液，由以下重量份的原料制成：阿胶 60 份，熟地黄 80 份，黄芪 65 份，党参 45 份，枸杞子 25 份，NaFeEDTA 2 份，白砂糖 60 份，山梨酸钾适量。

二、制备方法

- 1、将检验合格的熟地黄、黄芪、党参、枸杞子挑选、清洗后备用。
- 2、将清洗过的 1 中原料放入提取罐中，加入 6 倍量水，煎提 2h，过滤，滤液备用。
- 3、滤渣加入 4 倍量水，煎提 1.5h，过滤，滤液备用。
- 4、滤渣加 2 倍量水，煎提 1h，过滤，将三次滤液合并，弃滤渣。
- 5、将合并滤液进行离心分离（5890r/min，10~15min 排渣一次），分离液经双效减压浓缩器浓缩（一效温度 80~95℃，真空度 0.02—0.04Mpa，二效温度 55—70℃，真空度 0.05—0.08Mpa）至相对密度不低于 1.05（20℃）的浓缩液。
- 6、选取检验合格的阿胶放入夹层锅内，放入 3~3.5 倍量的水，溶化成均匀的胶液后，加入白砂糖，使其溶化完全，制成胶糖液。
- 7、将 5 中的浓缩液和 6 中的胶糖液进行合并，充分搅拌均匀，加入适量纯碱（Na₂CO₃）调节 pH 值到 4.5~6.0，加热至沸腾，保持 15~20min，静置。
- 8、取上清液，进行离心分离（5890r/min，10~15min 排渣一次），将分离液再经板框过滤（滤板采用圆形纯木浆纸澄清板，直径 Φ 295mm，厚度 4±0.3mm，滤速 30~40T/m² 分）得清滤液。
- 9、将精滤液经双效减压浓缩器浓缩（一效温度 80~95℃，真空度 0.02—0.04Mpa，二效温度 55—70℃，真空度 0.05—0.08Mpa）至相对密度不低于 1.06（20℃）的浓缩液，加入配方量 NaFeEDTA 和山梨酸钾。
- 10、加纯净水至全量，混合均匀，加入适量纯碱（Na₂CO₃）调节 pH 值到 4.0~6.0，静置，板框过滤（滤板采用圆形纯木浆纸澄清板，直径 Φ 295mm，厚度 4±0.3mm，滤速 30~40T/m² 分）。
- 11、分装，116℃ 下灭菌 30min，即得所需产品。
- 12、检验，包装，成品入库。

三、动物实验数据

将上述制成的口服液（血色好牌阿胶口服液，10ml/支）由四川省疾病预防控制中心进行检验，法依据《保健食品检验与评价技术规范》（2003年版）。

血色好牌阿胶口服液改善营养性贫血功能动物试验报告

1. 材料和方法

1.1 样品：由东阿修元阿胶生物制品有限公司提供的血色好牌阿胶口服液，为棕色液体，人体每日推荐量为40ml/60kg.bw。试验前将样品在60—70℃减压浓缩2倍，其浓缩液作为试验样品，浓缩液比重为1.08g/ml。

1.2 动物、饲料及动物房条件：四川抗菌素研究所实验动物中心提供的60只初断乳雄性SD大鼠，体重60-90g，动物合格证号为川实动质2003-005，低铁饲料由中国疾病预防控制中心营养与食品安全所提供，按《保健食品检验与评价技术规范》（2003年版）中的低铁饲料配方进行配制；动物房为SPF级，使用许可证号为川实动管043，温度20-23℃，相对湿度50%-70%。

1.3 剂量选择：实验设1800mg/kg.bw、5400mg/kg.bw、10800 mg/kg.bw三个剂量组（分别相当于人体推荐量的5、15、30倍），用蒸馏水作溶剂配制成试验所需浓度的溶液。另设低铁模型对照组，每天按1.0ml/100g.bw经口灌胃一次，连续灌胃30天。

1.4 主要仪器与试剂：测定血红蛋白主要采用Micro半自动生化测定仪和氰化高铁血红蛋白稀释液，测定红细胞内游离原卟啉含量主要采用日本岛津公司生产的RF-5000型荧光分光光度仪和上海伯奥生物科技有限公司生产的肝素钠和美国SIGMA公司生产的原卟啉等；称动物体重用电子天平。

1.5 实验方法：

1.5.1 建立缺铁性大鼠贫血模型：将60只初断乳雄性SD大鼠在实验环境下适应5天后，开始喂低铁饲料和饮用蒸馏水，21天后称动物体重，采尾血测定血红蛋白（Hb）含量，选择Hb<100g/L的大鼠作为实验性缺铁性贫血模型动物。

1.5.2 恢复试验：根据贫血模型大鼠的Hb水平和体重将动物随机分成低铁模型对照组和三个实验组，实验期间各组继续喂饲低铁饲料和饮

用蒸馏水。低铁模型对照组给予相应溶剂（蒸馏水），三个实验组分别给予不同剂量的受试物，每天经口给予一次，连续给予 30 天后称动物体重，采血测定血红蛋白含量和红细胞内游离原卟啉含量。

1.5.3 动物体重测定：在实验期间分别于实验初期、中期、及结束时用电子天平称量动物体重。

1.5.4 红细胞内游离原卟啉含量测定：实验结束时采 20ul 尾血按照《保健食品检验与评价技术规范》（2003 年版）中的红细胞内游离原卟啉含量测定方法，使用 RF-5000 型荧光分光光度仪测定荧光强度，根据荧光强度计算红细胞内游离原卟啉的含量。

1.5.5 血红蛋白测定：取 20ul 全血加 3ml 氰化高铁血红蛋白稀释液充分混匀后，再取 20ul 溶液用 Micro 半自动生化测定仪测定血红蛋白。

1.6 实验数据统计：采用 SPSS11.0for Windows 软件对试验数据进行方差分析，先按方差分析程序进行方差齐性检验，方差齐，计算 F 值；经数据转换后方差仍不齐者进行秩和检验。

1.7 结果判定：受试样品组与低铁对照组比较，血红蛋白升高有显著性差异且试验前后的平均升高幅度达到 10g/L 以上，受试样品红细胞内游离原卟啉与低铁对照组比较，降低有显著性差异，即可判定该受试样品改善营养性贫血功能动物试验结果阳性。

2 结果

2.1 血色好牌阿胶口服液对大鼠体重的影响：

三个剂量组及低铁模型对照组的初始体重经方差齐性检验， $P > 0.05$ ，说明方差齐，且方差分析结果 $P > 0.05$ ，说明各组动物之间的初始体重是均衡的。三个剂量组的中期体重和结束体重与低铁模型对照组比较，均无显著性差异（ $P > 0.05$ ）（表 1）。

表 1 血色好牌阿胶口服液对大鼠体重的影响（ $\bar{X} \pm S$ ）

剂量 (mg/kg.bw)	动物数 (只)	初始体重 (g)	中期体重 (g)	结束体重 (g)
0	10	223.10±26.17	247.90±21.94	255.00±27.75
1800	10	220.30±20.69	244.60±28.59	273.00±29.58
5400	10	238.90±17.05	267.50±23.39	278.40±28.83
10800	10	210.80±26.74	251.70±26.91	275.30±32.92

2.2 血色好牌阿胶口服液对红细胞内游离原卟啉的影响

三个剂量组的红细胞内游离原卟啉含量与低铁模型对照组比较，降低有显著性差异（ $P < 0.05$ ， $P < 0.01$ ）（见表 2）

表 2 血色好牌阿胶口服液对红细胞内游离原卟啉的影响（ $\bar{X} \pm S$ ）

剂量组 (mg/kg.bw)	动物数 (只)	红细胞内游离原卟啉 ($\mu\text{g/L}$ 全血)
0	10	690.00 \pm 94.71
1800	10	549.33 \pm 117.83*
5400	10	553.11 \pm 123.32*
10800	10	498.22 \pm 78.28**

注：与低铁模型对照组比较* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

2.3 血色好牌阿胶口服液对血红蛋白的影响

三个剂量组及低铁模型对照组试验前的血红蛋白经方差齐性检验， $P > 0.05$ ，说明方差齐，且方差分析结果 $P > 0.05$ ，说明各组动物之间试验前的血红蛋白是均衡的。试验前各组每只动物的 $\text{Hb} < 100\text{g/L}$ ，表明各组动物已经建立缺铁性贫血模型。三个剂量组试验后的血红蛋白含量及其升高值与低铁模型对照组比较，均有显著性升高（ $P < 0.01$ ），且低铁模型对照组平均降低了 19.91g/L ，而各剂量组试验前后的血红蛋白含量平均升高值均大于 10g/L （见表 3）

表 3 血色好牌阿胶口服液对血红蛋白的影响（ $\bar{X} \pm S$ ）

剂量组 (mg/kg.bw)	动物数 (只)	血红蛋白（g/L）		
		试验前	试验后	升高值
0	10	87.92 \pm 5.89	68.01 \pm 13.85	-19.91 \pm 14.01
1800	10	88.15 \pm 6.16	131.42 \pm 13.46**	43.27 \pm 15.06**
5400	10	87.68 \pm 4.83	138.09 \pm 12.45**	50.41 \pm 12.14**
10800	10	85.63 \pm 8.01	138.59 \pm 8.38**	52.96 \pm 10.34**

注：与低铁模型对照组比较** $P < 0.01$ 。

3 小结

血色好牌阿胶口服液连续 30 天经口灌胃给予贫血模型大鼠后，对动物体重无明显影响，各剂量组红细胞内游离原卟啉含量与低铁模型对照组比较，经方差分析降低有显著性差异，试验结果为阳性，三

个剂量组的血红蛋白显著升高，且试验前后的升高值均大于 10g/L，试验结果为阳性。由此可见血色好牌阿胶口服液对动物具有改善营养性贫血功能。

四、临床实验

将阿胶，熟地黄，黄芪，党参，枸杞子，白砂糖按上述同样方法制成普通的口服液，作为对照组。

本实施例的血色好牌阿胶口服液，作为治疗组，进行临床对比实验，经卫生厅指定医院进行临床疗效及安全性试验，共选取血虚（缺铁性贫血）病例 50 例，实验组 30 例、对照组 20 例。实验前两组在年龄分布、性别构成、病程等方面无显著差异。

治疗组和对照组，口服，每次 20ml，早晚各一次。半个月为一个疗程，共服用两个疗程。

疗效分析

	例数	临床治愈	有效	显效	无效	总有效率	P
治疗组	30	20	5	4	1	96.67%	>0.05
对照组	20	10	4	3	3	85.00%	>0.05

治疗组血象变化

	例数	治疗前	治疗后	P
血红蛋白（g/）	30	83.2±4.34	110.3±8.90	<0.01
红细胞（*10 ³ ）	30	2.45±0.45	4.06±0.35	<0.01

临床试验说明本发明药物对缺铁性贫血患者疗效显著，具有良好的升红细胞及血红蛋白作用，实验组未出现不良反应使用安全。参与实验的专家认为本发明药物组方中阿胶、熟地黄等提取物，与 NaFeEDTA 相配合，其补血效果好，明显优于单纯使用阿胶、熟地黄等提取物的口服液。