

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014年6月26日 (26.06.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/094632 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 36/304 (2006.01) A61K 36/482 (2006.01)
A61K 36/74 (2006.01) A61K 36/236 (2006.01)
A61K 36/71 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 36/536 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 36/486 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/089960

(22) 国际申请日: 2013年12月19日 (19.12.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210562103.8 2012年12月21日 (21.12.2012) CN

(71) 申请人: 天士力制药集团股份有限公司 (TASLY PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。

(72) 发明人: 闫希军 (YAN, Xijun); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。吴迺峰 (WU, Naifeng); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。章顺楠 (ZHANG, Shunnan); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。杨建会 (YANG, Jianhui); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。刘岩 (LIU, Yan); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。邵星云 (SHAO, Xingyun); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。高松 (GAO, Song); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。董莉娜 (DONG, Lina); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。白晓林 (BAI, Xiaolin); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城,

Tianjin 300410 (CN)。孙艳 (SUN, Yan); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。徐波 (XU, Bo); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。郑永锋 (ZHENG, Yongfeng); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。范立君 (FAN, Lijun); 中国天津市北辰区普济河东道2号天士力现代中药城, Tianjin 300410 (CN)。

(74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路9号坤讯大厦1106室, Beijing 100191 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING HEADACHE, AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 一种治疗头痛的药物组合物及其制备方法

(57) Abstract: A pharmaceutical composition for treating headache, prepared from eleven Chinese herbal medicines: Chinese angelica root, ligusticum chuanxiong, radix paeoniae lactiflorae, prepared rhizome of rehmannia, uncaria tomentosa, leatherleaf milletia, prunella vulgaris, sicklesenna seed, pearl shell, corydalis tuber, and asarum, and a proper amount of adjuvant materials. A preparation method of the pharmaceutical composition, and uses thereof in the preparation of drugs for treating various headaches, traumatic cranial nerve syndrome, dizziness and vertigo, vexation and irritability, insomnia and dreaminess.

(57) 摘要: 一种治疗头痛的药物组合物, 所述组合物由当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛十一味中药及适量的辅料制成。药物组合物的制备方法, 及其在制备治疗各种头痛、创伤性脑神经综合症、眩晕眼花、心烦易怒、失眠多梦的药物中的应用。



WO 2014/094632 A1

一种治疗头痛的药物组合物及其制备方法

技术领域

本发明属于中药制剂领域，具体涉及一种用于治疗头痛的药物组合物及其制备方法，以及该药物组合物的用途。

5 背景技术

头痛是日常生活中一种常见的症状，几乎每个人一生中均会有头痛的发生。引起头痛的原因是多种多样的。目前，国内外治疗头痛的药品很多，且均只能对症治疗，止痛为主，极少采用手术治疗，但效果均不理想，其治标不治本，患者头痛反复发作，其长期服用止痛类药物会产生耐药性和成瘾性，故该类物质不宜长期服用，也不能从根本上解决头痛的困扰。此外，临床上还根据不同的病因使用抗焦虑剂、抗忧郁剂、交感神经抑制剂、钙离子阻断剂、抗癫痫药物等，这些药物的副作用较大，长期服用会使疗效逐渐降低，以致病人不得不逐渐增大用药剂量，结果服药越多，头痛却越发严重。目前治疗头痛的药物，中成药有正天丸，它是中西药合方，其机理是活血化瘀，并配有西药止痛剂，疗效不确切，难以达到根治的目的。目前，治疗头痛的中药制剂较多，但起效较慢是其主要缺点，这影响了患者的生活质量。

15 中国专利 93100050.5 公开了一种由当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛等十一味药组成的药物组合物，它是在祖国医学理论的指导下，并经过多年临床实践总结而成，具有治疗内伤引起的头痛作用，临床上适用于血管神经性头痛、偏头痛以及高血压引起的头晕、头痛等症状。按该处方比例，制成的颗粒剂型由天士力制药集团股份有限公司生产，名称为“养血清脑颗粒”。获准的“功能与主治”为养血平肝，活血通络。用于血虚肝亢所致的各种头痛、创伤性脑神经综合症、眩晕眼花、心烦易怒、失眠多梦等。临床上主要用于治疗血虚、血瘀、阴虚阳亢所致的头痛。由于其确切的疗效，自上市以来，赢得了广大患者的信赖。

20 目前，文献上公开的养血清脑有效成分的提取方法通常为十一味药采用水提之后再醇沉的方法制得浸膏，再与辅料混合制成各种制剂。例如中国专利 03140844.3、200410019825.4 公开了十一味药按照比例混合，加水提取 3 次，每次 1 小时，合并提取液，适当浓缩，加 2 倍量的乙醇，静置 24 小时沉淀，取上清液浓缩成浸膏，相对密度 1.3~1.4，出膏率为 10%，取清膏、蔗糖和糊精按 1:3:1 的比例制成颗粒。

然而由于各味药的性质不同，采用全部合提的方法进行有效成分的提取，通常会导致活性成分提取不完全或提出量低等缺陷。例如当归和川芎的主要活性成分均为醇溶性，故采用醇提较为合适；钩藤主含多种吲哚类生物碱，以钩藤碱、异钩藤碱为主，并有少量黄酮成分，水煎剂及提取物均有明显的镇静作用，解痛和降压作用，故而采用水提取比较适合。

30 中国专利 200510073290.3、200510014828.3 公开了以上十一味药中，当归、川芎、白芍、延胡索加乙醇回流提取，药渣与除钩藤外的其余熟地黄等六味加水煎煮三次，在第三次煎煮时加入钩藤，合并煎液、减压浓缩，加乙醇醇沉，静置，滤过，滤液与上述回流液合并，减压回收乙醇并浓缩滤液，干燥得浸膏。

35

然而实践中发现，白芍等药味合提有时浸膏溶化性稍差；钩藤后下，药材浮在表面可能影响提取效果，操作繁复并且存在蒸汽伤人的隐患；决明子粉碎后水提易出现糊锅、排液困难等问题。

针对上述问题，本发明经过反复的实验研究，得出一种新的制备方法以及由该制备方法制得的药物组合物。

发明内容

本发明的目的在于提供一种治疗头痛的药物组合物。

本发明的另一目的在于提供该药物组合物的制备方法。

本发明还有一个目的在于提供该药物组合物在制备治疗头痛、创伤性脑神经综合症、眩晕眼花、心烦易怒、失眠多梦的药物中的应用。

本发明的药物组合物，含有当归 4~9 重量份、川芎 4~9 重量份、白芍 2~8 重量份、熟地黄 2~8 重量份、钩藤 10~15 重量份、鸡血藤 10~15 重量份、夏枯草 10~15 重量份、决明子 10~15 重量份、珍珠母 10~15 重量份、延胡索 4~9 重量份、细辛 0.5~2 重量份，该药物组合物是通过如下方法进行制备的：

(1) 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加乙醇加热回流提取，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩，备用；

(2) 提取物 2 的制备：白芍加乙醇加热回流提取，滤过，回收乙醇并浓缩，备用；

(3) 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加水煎煮，滤过，浓缩，加乙醇静置，滤过，回收乙醇并浓缩，备用；

(4) 制剂的制备：取以上 3 种提取物，加入适量辅料，干燥，制粒，即得。

具体的，本发明的药物组合物是通过如下方法进行制备的：

(1) 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 3~6 倍量 50~80% 乙醇加热回流提取 2~3 次，第一次 0.5~2.5 小时，第二、三次 0.5~2 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.250~1.350 (70~80℃)，备用；

(2) 提取物 2 的制备：白芍加入 3~6 倍量 50~80% 乙醇，浸渍，加热回流提取 2~3 次，第一次 0.5~2.5 小时，第二、三次 0.5~2 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.10~1.35(55~65℃)，备用；

(3) 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 4~10 倍量水煎煮 2~3 次，第一次 0.5~3 小时，第二、三次 1~3 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (75~85℃)，加乙醇使含醇量为 60~85%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.270~1.350 (75~85℃)，备用；

(4) 制剂的制备：取以上 3 种提取物，加入适量辅料，干燥，制粒，即得。

更具体的，本发明的药物组合物是通过如下方法进行制备的：

(1) 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 4 倍量 70% 乙醇加热回流提取

2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.300~1.310 (74~76℃)，备用；

(2) 提取物 2 的制备：白芍加入 4 倍量 60%乙醇，浸渍，加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.23~1.33(65℃)，备用；

5 (3) 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 5 倍量水煎煮 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃)，加乙醇使含醇量为 65~70%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.320~1.325 (79~81℃)，备用；

(4) 制剂的制备：取以上提取物，加入适量辅料，干燥，制粒，即得。

10 其中，步骤(4)所述辅料包括填充剂、矫味剂等的一种或多种。

所述填充剂可选自纤维素、淀粉、可溶性淀粉、糖粉、糊精、甘露醇、乳糖、蔗糖、微晶纤维素等的一种或多种。

矫味剂可选自甜菊素、阿司帕坦、甘油、糖精钠、山梨醇、甘露醇、木糖醇、高果糖及甜蜜素等的一种或多种。

15 优选的，填充剂选自糊精、淀粉、可溶性淀粉、蔗糖、乳糖、微晶纤维素；矫味剂选自甜菊素、阿斯帕坦。

最优选的，填充剂选自糊精；矫味剂选自甜菊素。

在一个实施方案中，当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛制得的三种提取物与辅料的比例为 40:60~65:35 (重量百分比)。

20 在另一个实施方案中，当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛制得的三种提取物与辅料的比例为 55:45~65:35 (重量百分比)。

其中所述三种提取物与辅料的比，是将三种提取物折合成干浸膏之后与辅料的比。

本发明的药物组合物可制成任意药学上可接受的口服制剂，包括但不限于颗粒剂、片剂、胶囊剂等，优选颗粒剂。

25 本发明的药物组合物，制剂的制备方法选自任意药学上可接受的方法，例如喷雾干燥制粒法、流化喷雾制粒法、湿法制粒、干压制粒、滚转制粒法等。

优选的，本发明的药物组合物制剂的制备方法选自流化喷雾制粒法。

30 所述流化喷雾制粒法具体步骤为：取部分填充剂，用纯化水化开，加入矫味剂，充分搅拌使溶化，将备好的三种提取物分步加入上述浆料中，搅拌，调整浆料比重，在线过滤，将剩余的填充剂投入制粒机，调节制粒参数，喷雾制粒，干燥，整粒过筛，总混，包装。

其中，所述矫味剂的加入量为填充剂总量的 0~1% (重量百分比)，前后两次所加填充剂的比例为 1:4 至 1.5:1 (重量百分比)。

本发明所述药物组合物，可按照制成的不同的剂型，制成适宜规格包装，例如颗粒剂，规格可选自 3 克/袋或 4 克/袋。

本发明的药物组合物的提取方法是通过以下实验筛选获得的：

1、十一味药材分提的依据：

当归主要成分有阿魏酸，能有效抑制凝血和血栓形成；水溶性的维生素 B₁₂、叶酸、亚叶酸、烟酸等能显著促进血红蛋白及红细胞生成；还有能促进小鼠白细胞网状细胞增加及抗贫血作用的当归多糖。

川芎主要含具特殊臭味易挥发的油状生物碱、阿魏酸、挥发油等。川芎醇提物具有扩张冠脉，增加冠脉流量，对心肌缺血有保护作用，并有显著降压作用，同时还有抗凝、抗栓等作用。川芎嗪具有镇静、扩张冠脉、对心肌缺血有保护作用，并有显著降压、抗凝、抗栓等作用。当归和川芎的主要活性成分均为醇溶性，故均应采用醇提取。

白芍主含芍药苷等多种苷类，以及挥发油，鞣质糖等。白芍总苷具有抗炎、免疫调节、护肝、镇静镇痛等作用，其中芍药苷含量最高。芍药苷等易被醇溶液及热水提取，因含有酯结构，以醇溶液提取较稳定。

延胡索主要成分为多种生物碱，其中延胡索乙素、甲素、丑素和去氢延胡索甲素等生物活性较强，均有显著的镇痛、催眠、降低冠脉阻力及增加血流量等作用。延胡索醇制流浸膏，醋浸膏及水制流浸膏均有镇痛作用，但以醇浸膏为好。同时还有一定的中枢安定作用。其生物碱主要由季胺碱和叔胺碱组成，前者溶于水，可用水提取，但两者均能被醇溶液提取，且提取效率高。

决明子含大黄素甲醚、大黄酚、大黄素、大黄酸、决明子内酯等成分，采用醇提取工艺比较合理。

钩藤主含多种吲哚类生物碱，以钩藤碱、异钩藤碱为主，并有少量黄酮成分。水煎剂及提取物均有明显的镇静作用，解痛和降压作用，故而采用水提取比较适合。

其余几味药：熟地黄、鸡血藤、夏枯草和珍珠母、细辛为该方的佐药和使药，所含化学成分有醇类、氨基酸，甾醇、萜醌类化合物，多种糖类，以及铁质等多种人体必需微量元素。其水煎剂具有补血作用，使红细胞增加，血红蛋白升高，并有降血糖，降压、降血脂等作用。因此，根据组方和提取有效成分的要求，生产提取工艺中以水煎醇沉来提取有效成分。

根据以上分析，确定当归、川芎、白芍、延胡索、决明子采用醇提取的方法；熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛采用水提醇沉的方法进行提取。

2、白芍提取工艺分提、合提的考察：

白芍为方中要药，其主要有效成分芍药苷为作为成品含测指标。以出膏率、芍药苷提取量和溶化性为指标对白芍分提合提进行考察。分别设计工艺一：取处方量白芍，加 5 倍量 70% 乙醇回流提取两次，每次 2 小时；工艺二：取处方量白芍、当归、川芎、延胡索、决明子，加 5 倍量 70% 乙醇回流提取两次，每次 2 小时。分别合并提取液，吸取适量（约合白芍生药 0.03g），加乙醇定容至 20ml，滤过，作为供试品溶液，其余提取液浓缩干燥，考察出膏率、芍药苷提取情况以及溶化性情况。

芍药苷的含量测定方法：

仪器和试剂：

Agilent1100 高效液相色谱仪，配置四元泵，二极管阵列检测器，自动进样器，在线真空脱气机，柱温箱。

- 5 芍药苷对照品（中国药品生物制品检定所含量测定用）甲醇（色谱纯）、纯化水、异丙醇、枸橼酸（分析纯）。

色谱条件：色谱柱：Agilent Zorbax SB-C₁₈，250 mm×4.6mm，5 μm；

流动相：异丙醇-甲醇-5%枸橼酸溶液（2:18:80）

流速：1.0 ml/min；柱温：30℃；检测波长：240 nm。

- 10 供试品溶液制备：如上所述。

对照品溶液制备：取芍药苷对照品适量，精密称定，加 80%甲醇制成每 1ml 含 0.015mg 的溶液，即得。

测定方法：精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10ul，注入液相色谱仪，测定，即得。

试验结果如下：

- 15 表 1 白芍分提合提工艺考察表

工艺	芍药苷提出量 (mg/g)	出膏率 (%)	溶化性考察
工艺一（分提）	15.58	20.63	完全溶解，溶化性良好
工艺二（合提）	15.10	21.88	有黑色残渣，溶化性稍差

试验结果分析：芍药苷提出量方面：白芍单独提取芍药苷的提出量较合提稍大（3.18%）；从出膏率上看：分提出膏少于合提；从浸膏溶化性方面看：分提工艺的溶化性明显优于合提工艺。且白芍分提比合提可减少浓缩受热时间，减少芍药苷损耗，提高转移率，提高产品含量。因此综合考虑白芍采用单独提取工艺是比较合理的。

- 20 3、钩藤提取工艺同下、后下的考察：

以钩藤碱提出量和出膏率为考察指标考察钩藤同下与后下的区别。按处方取熟地黄、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、钩藤、细辛适量，分别为 1. 所有药味加 6 倍量水，提取 3 次，第一次 2 小时，第二、三次 1 小时；2. 熟地黄、鸡血藤、夏枯草、珍珠母加 6 倍量水提取 2 小时，滤过，药渣再加入钩藤，加 6 倍量水提取两次每次 1 小时。分别测定两种不同工艺提取钩藤碱提出量和出膏率。

- 25 钩藤碱含量测定方法

仪器和试剂

Agilent1100 高效液相色谱仪，配置四元泵，二极管阵列检测器，自动进样器，在线真空脱气机，柱温箱。

- 30 钩藤碱对照品、甲醇（色谱纯）、纯化水、三乙胺、冰醋酸（分析纯）。

色谱条件

色谱柱: Agilent Zorbax SB-C₁₈, 250 mm×4.6mm, 5 μm;

流动相: 甲醇-10mmol 三乙胺水溶液 (48:52) 加醋酸调 pH=5.0;

流速: 1.0 ml/min; 柱温: 30℃; 检测波长: 254 nm。

5 对照品溶液制备: 精密称取钩藤碱对照品适量, 加甲醇制成每 1ml 含 10μg 的溶液, 即得。

供试品溶液制备: 水提液合并, 吸取适当量 (约合钩藤生药 2g), 加氨水 5ml 碱化, 用氯仿萃取三次, 合并氯仿液, 水浴蒸干, 残渣加甲醇溶解并定容至 20ml, 滤过, 即得。

10 测定方法: 精密吸取对照品溶液 10μl 与供试品溶液 10μl, 注入液相色谱仪, 测定, 即得。

试验结果如下:

表 2 钩藤同下后下工艺考察

工艺	钩藤碱提出量 (mg)	出膏率 (%)
同下	10.80	13.39
后下	10.92	12.96

15 试验分析: 钩藤碱提出量方面: 后下与同下工艺比较钩藤碱提出量几乎相同; 出膏率方面: 同下工艺稍高于后下工艺, 但差别不大。考虑钩藤后下在提取生产中操作不便, 药材浮在表面可能影响提取效果, 且存在安全隐患, 从简化工艺和便于操作、提高安全性的角度出发钩藤与其它药味共同提取比较合理。

药理实验证明, 本发明的药物组合物可改善动物软脑膜微循环, 增加脑血流量, 缓解血管痉挛, 止痛。通过药效学实验, 证明相对于现有技术的制备工艺来说, 本发明的药物组合物同样具有良好的治疗头痛的效果。

20 具体实施方式

实施例 1

取当归 253.5g、川芎 253.5g、白芍 202.7g、熟地黄 202.7g、钩藤 506.8g、鸡血藤 506.8g、夏枯草 506.8g、决明子 506.8g、珍珠母 506.8g、延胡索 253.5g、细辛 50.5g。

25 提取物 1 的制备: 当归、川芎、延胡索、决明子加入 4 倍量 70% 乙醇加热回流提取 2 次, 第一次 2 小时, 第二次 1 小时, 滤过, 除杂, 回收乙醇并浓缩至相对密度 1.300~1.310 (74~76℃), 得浸膏 253g, 备用。

提取物 2 的制备: 白芍加入 4 倍量 60% 乙醇, 浸渍, 加热回流提取 2 次, 第一次 2 小时, 第二次 1 小时, 滤过, 回收乙醇并浓缩至相对密度 1.23~1.33(65℃), 得浸膏 42g, 备用。

30 提取物 3 的制备: 熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 5 倍量水煎煮 2 次, 第一次 2 小时, 第二次 1 小时, 滤过, 浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃), 加乙醇使含醇量为 65~70%, 静置 12~24 小时, 滤过, 回收乙醇, 浓缩至相对密度 1.320~1.325 (79~81℃), 得浸膏 305g, 备用。

取糊精 300g, 用纯化水化开, 加入甜菊素 3.0g, 充分搅拌使溶化, 将上述备好的浸膏共 600g 分步加入上述浆料中, 搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目在线过滤。

5 将剩余的糊精 250.0g 投入制粒机, 调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数, 使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒, 制粒过程控制物料温度在 30~60℃ 之间。干燥, 使物料温度升至 80~90℃ 充分干燥。

整粒过筛, 总混, 制成颗粒剂, 铝塑复合膜枕形袋包装, 规格 4 克/袋。

实施例 2

10 取当归 338g、川芎 338g、白芍 270.3g、熟地黄 270.3g、钩藤 675.7g、鸡血藤 675.7g、夏枯草 675.7g、决明子 675.7g、珍珠母 675.7g、延胡索 338g、细辛 67.3g。

提取物 1 的制备: 当归、川芎、延胡索、决明子加入 4 倍量 70% 乙醇加热回流提取 2 次, 第一次 2 小时, 第二次 1 小时, 滤过, 除杂, 回收乙醇并浓缩至相对密度 1.300~1.310 (74~76℃), 得浸膏 335g, 备用。

15 提取物 2 的制备: 白芍加入 4 倍量 60% 乙醇, 浸渍, 加热回流提取 2 次, 第一次 2 小时, 第二次 1 小时, 滤过, 回收乙醇并浓缩至相对密度 1.23~1.33(65℃), 得浸膏 55g, 备用。

提取物 3 的制备: 熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 5 倍量水煎煮 2 次, 第一次 2 小时, 第二次 1 小时, 滤过, 浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃), 加乙醇使含醇量为 65~72%, 静置 12~24 小时, 滤过, 回收乙醇, 浓缩至相对密度 1.320~1.325 (79~81℃), 得浸膏 420g, 备用。

20 取蔗糖 83g, 用纯化水化开, 充分搅拌使溶化, 将上述备好的浸膏共 810g 分步加入上述浆料中, 搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的蔗糖 320g 投入制粒机, 调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数, 使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒, 制粒过程控制物料温度在 30~60℃ 之间。干燥, 使物料温度升至 70~90℃ 充分干燥。

25 整粒过筛, 总混, 制成颗粒剂, 铝塑复合膜枕形袋包装, 规格 3 克/袋。

实施例 3

取当归 150g、川芎 150g、白芍 225g、熟地黄 225g、钩藤 551g、鸡血藤 551g、夏枯草 551g、决明子 551g、珍珠母 551g、延胡索 225g、细辛 19g。

30 提取物 1 的制备: 当归、川芎、延胡索、决明子加入 5 倍量 70% 乙醇加热回流提取 2 次, 第一次 2.5 小时, 第二次 1 小时, 滤过, 除杂, 回收乙醇并浓缩至相对密度 1.250~1.310(70~74℃), 得浸膏 210g, 备用。

提取物 2 的制备: 白芍加入 4 倍量 80% 乙醇, 浸渍, 加热回流提取 2 次, 第一次 2 小时, 第二次 2 小时, 滤过, 回收乙醇并浓缩至相对密度 1.15~1.25(65℃), 得浸膏 50g, 备用。

提取物 3 的制备: 熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 5 倍量水煎煮 2

次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃)，加乙醇使含醇量为 60~65%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.27~1.320 (75~80℃)，得浸膏 545g，备用。

5 取糊精 231g，用纯化水化开，加入甜菊素 3.0g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 805g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的糊精 151g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃ 之间。干燥，使物料温度升至 70~90℃ 充分干燥。

10 整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 4 克/袋。

实施例 4

取当归 250g、川芎 250g、白芍 250g、熟地黄 250g、钩藤 740g、鸡血藤 740g、夏枯草 740g、决明子 740g、珍珠母 740g、延胡索 250g、细辛 50g。

15 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 4 倍量 80% 乙醇加热回流提取 2 次，第一次 2.5 小时，第二次 1 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.30~1.350 (75~80℃)，得浸膏 300g，备用。

提取物 2 的制备：白芍加入 6 倍量 60% 乙醇，浸渍，加热回流提取 3 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，第三次 0.5 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.20~1.35(60℃)，得浸膏 60g，备用。

20 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 8 倍量水煎煮 2 次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃)，加乙醇使含醇量为 80~85%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.30~1.350 (80~85℃)，得浸膏 425g，备用。

25 取可溶性淀粉 80g，用纯化水化开，加入甜菊素 3g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 785g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的可溶性淀粉 330g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃ 之间。干燥，使物料温度升至 70~90℃ 充分干燥。

30 整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 3 克/袋。

实施例 5

取当归 338g、川芎 338g、白芍 75g、熟地黄 75g、钩藤 510g、鸡血藤 510g、夏枯草 510g、决明子 510g、珍珠母 510g、延胡索 337g、细辛 37g。

提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 4 倍量 50% 乙醇加热回流提取 2 次，

第一次 2 小时，第二次 2 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.300~1.350 (73~78℃)，得浸膏 330g，备用。

提取物 2 的制备：白芍加入 5 倍量 70%乙醇，浸渍，加热回流提取 2 次，第一次 1 小时，第二次 1 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.23~1.35(65℃)，得浸膏 15g，备用。

- 5 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 10 倍量水煎煮 2 次，第一次 2 小时，第二次 2 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃)，加乙醇使含醇量为 63~70%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.290~1.330 (78~83℃)，得浸膏 253g，备用。

- 10 取糊精 320g，用纯化水化开，加入甜菊素 3g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 598g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的糊精 240g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃ 之间。干燥，使物料温度升至 70~90℃ 充分干燥。

- 15 整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 4 克/袋。

实施例 6

取当归 300g、川芎 300g、白芍 400g、熟地黄 400g、钩藤 650g、鸡血藤 650g、夏枯草 650g、决明子 650g、珍珠母 650g、延胡索 300g、细辛 50g。

- 20 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 3 倍量 60%乙醇加热回流提取 3 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，第三次 0.5 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.29~1.340 (73~78℃)，得浸膏 315g，备用。

提取物 2 的制备：白芍加入 4 倍量 80%乙醇，浸渍，加热回流提取 3 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，第三次 1 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.18~1.33(65℃)，得浸膏 90g，备用。

- 25 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 7 倍量水煎煮 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃)，加乙醇使含醇量为 70~75%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.310~1.330 (77~82℃)，得浸膏 375g，备用。

- 30 取糊精 84g，用纯化水化开，加入甜菊素 3g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 780g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的糊精 336g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃ 之间。干燥，使物料温度升至 70~90℃ 充分干燥。

整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 3 克/袋。

实施例 7

取当归 338g、川芎 338g、白芍 300g、熟地黄 300g、钩藤 413g、鸡血藤 413g、夏枯草 413g、决明子 413g、珍珠母 413g、延胡索 337g、细辛 75g。

- 5 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 6 倍量 70%乙醇加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 0.5 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.260~1.310 (74~76℃)，得浸膏 300g，备用。

提取物 2 的制备：白芍加入 6 倍量 60%乙醇，浸渍，加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 2 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.21~1.34(55℃)，得浸膏 70g，备用。

- 10 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 6 倍量水煎煮 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃)，加乙醇使含醇量为 65~75%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.300~1.300 (79~81℃)，得浸膏 424g，备用。

- 15 取糊精 40g，用纯化水化开，加入甜菊素 3g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 794g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的糊精 163g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃之间。干燥，使物料温度升至 70~90℃充分干燥。

- 20 整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 4 克/袋。

实施例 8

取当归 450g、川芎 450g、白芍 350g、熟地黄 350g、钩藤 570g、鸡血藤 570g、夏枯草 570g、决明子 570g、珍珠母 570g、延胡索 450g、细辛 100g。

- 25 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 6 倍量 80%乙醇加热回流提取 2 次，第一次 1 小时，第二次 1 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.29~1.340 (73~78℃)，得浸膏 390g，备用。

提取物 2 的制备：白芍加入 3 倍量 60%乙醇，浸渍，加热回流提取 2 次，第一次 2.5 小时，第二次 2 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.17~1.33(65℃)，得浸膏 65g，备用。

- 30 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 9 倍量水煎煮 2 次，第一次 3 小时，第二次 3 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.08 (80℃)，加乙醇使含醇量为 65~75%，静置 12~22 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.310~1.330 (77~82℃)，得浸膏 385g，备用。

取糊精 110g，用纯化水化开，加入甜菊素 3g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 840g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目

在线过滤。

将剩余的糊精 256g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃之间。干燥，使物料温度升至 70~90℃充分干燥。

5 整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 3 克/袋。

实施例 9

取当归 253.5g、川芎 253.5g、白芍 202.7g、熟地黄 202.7g、钩藤 506.8g、鸡血藤 506.8g、夏枯草 506.8g、决明子 506.8g、珍珠母 506.8g、延胡索 253.5g、细辛 50.5g。

10 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 4 倍量 70%乙醇加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至至相对密度 1.250~1.310(70~74℃)，得浸膏 253g，备用。

提取物 2 的制备：白芍加入 4 倍量 60%乙醇，浸渍，加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.23~1.33(65℃)，得浸膏 42g，备用。

15 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 5 倍量水煎煮 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃)，加乙醇使含醇量为 65~75%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.27~1.320 (75~80℃)，得浸膏 305g，备用。

20 取可溶性淀粉 300g，用纯化水化开，加入甜菊素 3.0g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 600g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的可溶性淀粉 250.0g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃之间。干燥，使物料温度升至 80~90℃充分干燥。

整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 4 克/袋。

25 实施例 10

取当归 338g、川芎 338g、白芍 270.3g、熟地黄 270.3g、钩藤 675.7g、鸡血藤 675.7g、夏枯草 675.7g、决明子 675.7g、珍珠母 675.7g、延胡索 338g、细辛 67.3g。

30 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 4 倍量 70%乙醇加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.280~1.320 (75~80℃)，得浸膏 335g，备用。

提取物 2 的制备：白芍加入 4 倍量 60%乙醇，浸渍，加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.23~1.33(65℃)，得浸膏 55g，备用。

提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 5 倍量水煎煮 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃)，加乙醇使含醇

量为 60~65%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.315~1.320（76~79℃），得浸膏 420g，备用。

取微晶纤维素 80g，用纯化水化开，加入阿司帕坦 3.0g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 810g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23（42~50℃）之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的微晶纤维素 320g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃ 之间。干燥，使物料温度升至 70~90℃ 充分干燥。

整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 3 克/袋。

10 实施例 11

取当归 150g、川芎 150g、白芍 225g、熟地黄 225g、钩藤 551g、鸡血藤 551g、夏枯草 551g、决明子 551g、珍珠母 551g、延胡索 225g、细辛 19g。

提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 5 倍量 70% 乙醇加热回流提取 2 次，第一次 2.5 小时，第二次 1 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.290~1.300（75~77℃），得浸膏 210g，备用。

提取物 2 的制备：白芍加入 4 倍量 80% 乙醇，浸渍，加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 2 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.15~1.25(65℃)，得浸膏 50g，备用。

提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 5 倍量水煎煮 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10（80℃），加乙醇使含醇量为 65~70%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.310~1.315（79~82℃），得浸膏 545g，备用。

取乳糖 231g，用纯化水化开，加入阿司帕坦 3.0g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 805g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23（42~50℃）之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的乳糖 151g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃ 之间。干燥，使物料温度升至 70~90℃ 充分干燥。

整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 4 克/袋。

实施例 12

取当归 250g、川芎 250g、白芍 250g、熟地黄 250g、钩藤 740g、鸡血藤 740g、夏枯草 740g、决明子 740g、珍珠母 740g、延胡索 250g、细辛 50g。

提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 4 倍量 80% 乙醇加热回流提取 2 次，第一次 2.5 小时，第二次 1 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.280~1.300（75~77℃），得浸膏 300g，备用。

提取物 2 的制备：白芍加入 6 倍量 60%乙醇，浸渍，加热回流提取 3 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，第三次 0.5 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度 1.20~1.35(60℃)，得浸膏 60g，备用。

5 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 8 倍量水煎煮 2 次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，滤过，浓缩至相对密度 1.06~1.10 (80℃)，加乙醇使含醇量为 80~85%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.280~1.330 (75~80℃)，得浸膏 425g，备用。

10 取糊精 80g，用纯化水化开，加入阿司帕坦 3g，充分搅拌使溶化，将上述备好的浸膏共 785g 分步加入上述浆料中，搅拌。调整浆料比重在 1.12~1.23 (42~50℃) 之间。60 目~100 目在线过滤。

将剩余的糊精 330g 投入制粒机，调节风机频率、进风温度、输液频率和雾化压力等制粒参数，使床内物料处于良好的流化状态。喷雾制粒，制粒过程控制物料温度在 30~60℃之间。干燥，使物料温度升至 70~90℃充分干燥。

整粒过筛，总混，制成颗粒剂，铝塑复合膜枕形袋包装，规格 3 克/袋。

15 以下通过两个药效试验来证明本发明的药物组合物治疗头痛的有益效果。

药效实验一：养血清脑制剂对硝酸甘油所致大鼠偏头痛模型的改善作用

一、实验材料

20 1、实验动物：SD 大鼠，雄性，体重 180-200g，由维通利华动物实验中心提供。单笼饲养，自然光照，通风良好，自由进食水。动物饲料：颗粒大鼠饲料，由济南大康饲料有限公司生产，许可证号：鲁饲准字：364 号；试验动物饲养环境符合《天津市实验动物管理规范》。

2、实验药物：受试药物：本发明药物（白芍、川芎、熟地等，按照实施例 1 制备而得），对比药物（白芍、川芎、熟地等，按照中国专利 200510073290.3 中的方法提取制得），天士力制药集团股份有限公司提供；阳性药物：七叶神安片（批号：国药准字 Z45022054），广西北生药业股份有限公司生产（批号：20130123），日服用量：20mg/日。

25 3、实验试剂：一氧化氮合酶（NOS）测定试剂盒、考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒、一氧化氮（NO）测定试剂盒均购自南京建成科技有限公司（LOT：20120726）；大鼠 5-HT 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司（LOT：12-05）；5-HIAA（5 羟基吲哚乙酸）酶联免疫吸附试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司；大鼠多巴胺（DA）Elisa 试剂盒购自上海凯博生化试剂有限公司；生理盐水、10%水合氯醛。

30 4、实验仪器：Shimadzu UV2100 紫外分光光度计、FLUKO F6/10 高剪切分散乳化机、Hettich ROTANTA 460R 高速冷冻离心机，电子天平，超声多普勒血流检测仪。

二、实验方法

1 分组和给药

实验动物按体重随机分为模型对照组、阳性药物组、空白对照组、本发明药物高、中、低

剂量组和对比药物高、中、低剂量组，每组 10 只动物。阳性药物组、本发明药物组和对比药物组预防性连续给药 10d。本发明药物高剂量组 1.562g 浸膏/kg、中剂量组 0.781g 浸膏/kg、低剂量组 0.391g 浸膏/kg；对比药物高剂量组 1.562g 浸膏/kg、中剂量组 0.781g 浸膏/kg、低剂量组 0.391g 浸膏/kg；阳性药物组 20mg/日；模型对照组和空白对照组灌胃等容积的生理盐水。

5 2 行为学观察模型制作

除空白对照组不做处理外，其余各组动物予以大鼠皮下注射硝酸甘油（10ml/kg），复制实验性偏头痛模型，灌胃给药以出现双耳发红，前肢频繁挠头次数增多为造模成功的指标。（1）耳红：观察大鼠造模后耳红出现和消失的时间；（2）挠头：从造模之时起，将每 30min 作为一个观察时间段，采用持续时间分段计数的方法观察大鼠造模后在每一时间段挠头的次数。挠头出现的时间，以大鼠出现连续挠头次数达 5 次以上为标志，消失时间以一个时间段内大鼠挠头次数少于 5 次并出现倦怠、疲乏表现为标志。

3 生化指标测定

各组动物按照上述方法造模、给药后，于造模后 4 小时取血、取脑，制备血清及脑组织匀浆冻存待用。化学比色法，按照试剂盒说明进行操作，测定血清 NO 的含量及 NOS 的活性；测定脑组织 5-HT、5-HIAA、NA 及 DA 含量。

4 统计方法

全部数据采用 SPSS 20.0 软件进行分析，实验结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示，统计学检验采用组间比较 t 检验。

三、实验结果

20 1. 耳红

空白组没有出现耳红的状况，本发明药物组、对比药物组和模型对照组大鼠在造模后约 3 分钟出现耳红现象，耳红出现时间和模型对照组相比无统计学意义。给药治疗后，本发明药物中、低剂量组大鼠耳红消失时间与模型对照组相比具有统计学意义（ $P < 0.05$ ， $P < 0.01$ ），而对对比药物各剂量均无显著影响，本发明高、中剂量组与对比药物相同剂量组相比具有显著性差异（ $P < 0.05$ ）。结果见表 3。

表 3 本发明药物和对比药物对于大鼠出现耳红时间和耳红消失时间的影响（min, $\bar{x} \pm s$ ）

组别	动物数 (n)	耳红出现时间(min)	耳红消失时间 (min)
空白组	10	0	0
模型对照组	10	3.28±0.21	187.26±10.44
七叶神安片组	10	3.66±0.50	109.45±14.22 *
本发明药物高剂量组	10	3.55±0.72	99.26±15.28 #
本发明药物中剂量组	10	3.44±0.52	111.87±9.92 ** #
本发明药物低剂量组	10	3.15±0.33	126.95±9.10 *
对比药物高剂量组	10	3.29±0.60	125.49±13.19
对比药物中剂量组	10	3.83±0.86	135.99±10.11
对比药物低剂量组	10	3.55±0.19	138.95±12.22

与模型对照组比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对比药物比，# $P < 0.05$

2. 挠头次数

空白组只在少数几个时间段内有偶发的一两次，本发明药物组、对比药物组和模型对照组大鼠在造模后约 3 分钟出现挠头现象，和模型对照组相比无统计学意义。给药治疗后 0~30min、30~60min 时段内次数较多，本发明药物高、中、低剂量组大鼠挠头次数与模型对照组相比具有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)，而对比药物各剂量均无显著影响，本发明中、低剂量组与对比药物相同剂量组相比具有显著性差异 ($P<0.05$)。结果见表 4。

表 4 本发明药物和对比药物对各时段内大鼠挠头次数的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数 (n)	挠头次数 (0~30min)	挠头次数 (30~60min)
空白组	10	0	0
模型对照组	10	17.9±1.1	86.4±17.1
七叶神安片组	10	6.1±2.0 **	30.4±2.7 *
本发明药物高剂量组	10	10.4±2.9 **	26.9±5.1 **
本发明药物中剂量组	10	12.1±1.5 * #	37.3±3.7 * #
本发明药物低剂量组	10	13.3±1.6 * #	49.6±3.6 * #
对比药物高剂量组	10	12.5±2.4	45.9±4.1
对比药物中剂量组	10	15.3±2.5	50.2±5.6
对比药物低剂量组	10	16.3±2.8	55.5±2.9

与模型对照组比，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与对比药物比，# $P<0.05$

3. 血清中 NO、NOS 含量

10 本发明药物高、中、低剂量组大鼠血清中 NO 和 NOS 含量与模型对照组相比具有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)，而对比药物各剂量均无显著影响，本发明中、低剂量组与对比药物相同剂量组相比具有显著性差异 ($P<0.05$)。结果见表 5。

表 5 本发明药物和对比药物对大鼠血清 NO 和 NOS 含量的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数 (n)	NO ($\mu\text{mol/L}$)	NOS (U/ml)
空白组	10	30.64±11.18	20.84±1.89
模型对照组	10	130.21±11.39	47.84±1.91
七叶神安片组	10	78.13±18.16 **	28.78±3.75*
本发明药物高剂量组	10	83.76±17.94**	45.19±4.28 **
本发明药物中剂量组	10	96.10±11.73 * #	47.3±2.28 * #
本发明药物低剂量组	10	107.72±15.9 * #	49.31±1.53 * #
对比药物高剂量组	10	97.33±16.23	48.22±4.28
对比药物中剂量组	10	101.11±19.01	50.2±5.6
对比药物低剂量组	10	118.72±18.75	55.5±2.9

与模型对照组比，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与对比药物比，# $P<0.05$

15 4. 5-HT、5-HIAA 及 DA 含量

本发明药物高、中、低剂量组大鼠 5-HT、5-HIAA 和 DA 含量与模型对照组相比具有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)，而对比药物各剂量均无显著影响，对于 5-HT 和 5-HIAA，本发明中、低剂量组与对比药物相同剂量组相比具有显著性差异 ($P<0.05$)；对于 DA，本发明中、高剂量组与对比药物相同剂量组相比具有显著性差异 ($P<0.05$)。结果见表 6。

表 6 本发明药物和对比药物对大鼠 5-HT (ng/g)、5-HIAA 和 DA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (n)	5-HT (ng/g)	5-HIAA (mg/d)	DA (ng/L)
空白组	10	201.7±7.8	125.23±11.22	49.33±10.51
模型对照组	10	126.6±7.8	247.48±1.10	65.16±12.90
七叶神安片组	10	185.3±6.1*	129.65±3.10*	54.04±11.27
本发明药物高剂量组	10	185.2±2.8*	130.19±24.28 **	56.01±11.51*#
本发明药物中剂量组	10	171.9±3.3 * #	139.3±22.28 * #	59.11±10.85*#
本发明药物低剂量组	10	158.3±4.6 * #	149.31±1.53 * #	61.08±10.51*
对比药物高剂量组	10	170.3±6.3	158.22±34.20	59.67±10.32
对比药物中剂量组	10	145.1±9.1	168.20±25.60	61.28±14.32
对比药物低剂量组	10	120.72±8.5	155.5±23.90	61.54±15.20

四、结论

本发明药物可改善硝酸甘油引起的偏头痛大鼠行为学指标，改善硝酸甘油引起的偏头痛的生化指标水平。本实验研究显示，本发明药物能够改善硝酸甘油引起的偏头痛大鼠行为学指标，作用优于对比药物。

药效实验二：养血清脑制剂对偏头痛家兔模型脑血流的变化影响

一、实验材料

1、实验动物：家兔 36 只，市售，体重 2.2±0.5kg，随机分为 6 组，每组 6 只。实验动物于天津医科大学基础医学院实验室饲养，自然光照，通风良好，自由进食水。

2、实验药物：受试药物：本发明药物（白芍、川芎、熟地等，按照实施例 1 制备而得），对比药物（白芍、川芎、熟地等，按照中国专利 200510073290.3 中的方法提取制得），天士力制药集团股份有限公司提供。

3、实验仪器：超声多普勒血流探测仪。

二、实验方法

1. 分组和给药

实验动物按体重随机分为模型对照组、空白对照组、本发明药物高、低剂量组和对比药物高、低剂量组，每组 6 只动物。本发明药物高剂量组 0.782g 浸膏/kg、低剂量组 0.391g 浸膏/kg；对比药物高剂量组 0.782g 浸膏/kg、低剂量组 0.391g 浸膏/kg。模型对照组和空白对照组灌胃等容积的生理盐水。动物造模方法按照实验一的方法进行。除药物治疗组外，模型对照组连续 3 天耳缘静脉注射 5-HT 2mg/kg，第 3 天同时注射地西洋注射液 7.5mg/只。末次给药后 30min 进行脑血流检测。将动物用兔箱固定，选用 2MHz 探头置于颞部测量，取样容积 7mm，深度 26±2mm。

2. 统计方法

全部实验结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示，统计学检验采用组间比较 t 检验。

搏动指数 (PI) = $2 \times (\text{收缩峰血流速度 } V_s - \text{舒张末血流速度 } V_d) / (\text{收缩峰血流速度 } V_s + \text{舒张末血流速度 } V_d)$

三、实验结果

1. 收缩峰血流速度 (Vs), 舒张末血流速 (Vd), 平均血流速度 (Vm) 及搏动指数 (PI)

空白组的血流速度基本没有变化, 本发明药物组、对比药物组和模型对照组家兔在造模后出现血流降低的现象, 和模型对照组相比无统计学意义。给药治疗后, 本发明药物高、低剂量组家兔与模型对照组相比具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而对比药物各剂量均无显著影响, 本发明高剂量组与对比药物相同剂量组相比具有显著性差异 ($P < 0.05$)。结果见表 7。

表 7 本发明药物和对比药物对家兔脑血流的变化影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (n)	Vs (cm/s)	Vd (cm/s)	Vmean (cm/s)	PI
空白组	6	43.53±4.8	40.33±3.22	41.56±3.51	0.082±0.001
模型对照组	6	24.71±4.54	19.48±3.10	21.16±2.90	0.23±0.03
本发明药物高剂量组	6	39.23±5.84*	34.34±4.98 **	35.01±4.23	0.22±0.03
本发明药物低剂量组	6	38.33±4.63* #	33.76±4.96 * #	34.08±3.51	0.21±0.03
对比药物高剂量组	6	30.22±4.31	28.13±4.20	30.55±5.32	0.23±0.03
对比药物低剂量组	6	29.18±5.5	27.99±4.90	27.34±4.20	0.21±0.03

四、结论

本发明药物可改善偏头痛家兔脑血流变化。本实验研究显示, 本发明药物能够减改善硝酸甘油引起的偏头痛家兔脑血流变化, 作用优于对比药物。

权利要求书

1、一种治疗头痛的药物组合物，含有当归 4~9 重量份、川芎 4~9 重量份、白芍 2~8 重量份、熟地黄 2~8 重量份、钩藤 10~15 重量份、鸡血藤 10~15 重量份、夏枯草 10~15 重量份、决明子 10~15 重量份、珍珠母 10~15 重量份、延胡索 4~9 重量份、细辛 0.5~2 重量份，其特征在于，该药物组合物是通过如下方法进行制备的：

(1) 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加乙醇加热回流提取，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩，备用；

(2) 提取物 2 的制备：白芍加乙醇加热回流提取，滤过，回收乙醇并浓缩，备用；

(3) 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加水煎煮，滤过，浓缩，加乙醇静置，滤过，回收乙醇并浓缩，备用；

(4) 制剂的制备：取以上 3 种提取物，加入适量辅料，干燥，制粒，即得。

2、如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，该药物组合物是通过如下方法进行制备的：

(1) 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 3~6 倍量 50~80%乙醇加热回流提取 2~3 次，第一次 0.5~2.5 小时，第二、三次 0.5~2 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度在 70~80℃下为 1.250~1.350，备用；

(2) 提取物 2 的制备：白芍加入 3~6 倍量 50~80%乙醇，浸渍，加热回流提取 2~3 次，第一次 0.5~2.5 小时，第二、三次 0.5~2 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度在 55~65℃下为 1.10~1.35，备用；

(3) 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 4~10 倍量水煎煮 2~3 次，第一次 0.5~3 小时，第二、三次 1~3 小时，滤过，浓缩至相对密度在 75~85℃下为 1.06~1.10，加乙醇使含醇量为 60~85%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度在 75~85℃下为 1.270~1.350，备用；

(4) 制剂的制备：取以上提取物，加入适量辅料，干燥，制粒，即得。

3、如权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于，该药物组合物是通过如下方法进行制备的：

(1) 提取物 1 的制备：当归、川芎、延胡索、决明子加入 4 倍量 70%乙醇加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，除杂，回收乙醇并浓缩至相对密度在 74~76℃下为 1.300~1.310，备用；

(2) 提取物 2 的制备：白芍加入 4 倍量 60%乙醇，浸渍，加热回流提取 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，回收乙醇并浓缩至相对密度在 65℃下为 1.23~1.33，备用；

(3) 提取物 3 的制备：熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加入 5 倍量水煎煮 2 次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，浓缩至相对密度在 80℃下为 1.06~1.10，加乙醇使含醇量为 65~70%，静置 12~24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度在 79~81℃下为

1.320~1.325, 备用;

(4) 制剂的制备: 取以上提取物, 加入适量辅料, 干燥, 制粒, 即得。

4、如权利要求 1~3 任一所述的药物组合物, 其特征在于, 步骤(4)所述辅料包括填充剂、矫味剂等的一种或多种; 优选地, 所述填充剂选自糊精、淀粉、可溶性淀粉、蔗糖、乳糖、微晶纤维素, 所述矫味剂选自甜菊素、阿司帕坦; 最优选地, 所述填充剂为糊精, 所述矫味剂为甜菊素。

5、如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛制得的三种提取物与辅料的重量比例为 40:60 至 65:35、优选 55:45 至 65:35。

6、如权利要求 5 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述三种提取物与辅料的比
10 例, 是将三种提取物折合成干浸膏之后与辅料的比

7、如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 步骤(4)制剂的制备方法采用流化喷雾制粒法, 具体步骤为: 取部分填充剂, 用纯化水化开, 加入矫味剂, 充分搅拌使溶
15 化, 将备好的三种提取物分步加入上述浆料中, 搅拌, 调整浆料比重, 在线过滤, 将剩余的填充剂投入制粒机, 调节制粒参数, 喷雾制粒, 干燥, 整粒过筛, 总混, 包装。

8、如权利要求 7 所述的药物组合物, 其特征在于, 矫味剂的加入量为填充剂总量的 0~1wt%, 前后两次所加填充剂的重量比例为 1:4 至 1.5:1。

9、如权利要求 1~8 任一项所述的药物组合物的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

(1) 提取物 1 的制备: 当归、川芎、延胡索、决明子加乙醇加热回流提取, 滤过, 除
20 杂, 回收乙醇并浓缩, 备用;

(2) 提取物 2 的制备: 白芍加乙醇加热回流提取, 滤过, 回收乙醇并浓缩, 备用;

(3) 提取物 3 的制备: 熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、珍珠母、细辛加水煎煮, 滤
过, 浓缩, 加乙醇静置, 滤过, 回收乙醇并浓缩, 备用;

(4) 制剂的制备: 取部分填充剂, 用纯化水化开, 加入矫味剂, 充分搅拌使溶
25 化, 将备好的三种提取物分步加入上述浆料中, 搅拌, 调整浆料比重, 在线过滤, 将剩余的填充剂投入制粒机, 调节制粒参数, 喷雾制粒, 干燥, 整粒过筛, 总混, 包装。

10、权利要求 1~8 任一项所述的药物组合物在制备治疗头痛、创伤性脑神经综合症、眩晕眼花、心烦易怒、失眠多梦的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/089960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CA, CNKI, CPRS, CNABS, CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, NATIONAL DRUG STANDARDS, NATIONAL NEW DRUG REGISTRATION DATA, STANDARD ASSEMBLY OF NATIONAL CHINESE TRADITIONAL PATENT MEDICINE: vexation, Radix Rehmanniae, Ramulus Uncariae Cum Uncis, Radix Paeoniae Alba, Spica Prunellae, Caulis Spatholobi, Semen Cassiae, Rhizoma Chuanxiong, headache, cranial nerve, vertigo, insomnia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101194959 A (TIANJIN TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 11 June 2008 (11.06.2008), claims 1-6	10
A		1-9
A	CN 101194958 A (TIANJIN TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 11 June 2008 (11.06.2008), claims 1-3	1-10
A	CN 101439063 A (TIANJIN TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 27 May 2009 (27.05.2009), claims 1-10	1-10
A	CN 1872217 A (TIANJIN TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 December 2006 (06.12.2006), claims 1-10	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
20 February 2014 (20.02.2014)

Date of mailing of the international search report
20 March 2014 (20.03.2014)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
CHENG, Cheng
Telephone No.: (86-10) **62087672**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/089960**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1872219 A (TIANJIN TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 December 2006 (06.12.2006), claims 1-10	1-10
A	CN 101053607 A (MA, Hongsen), 17 October 2007 (17.10.2007), claims 1-5	1-10
A	CN 1919273 A (TIANJIN TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 28 February 2007 (28.02.2007), claims 1-7	1-10
A	CN 1919272 A (TIANJIN TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 28 February 2007 (28.02.2007), claims 1-13	1-10
A	CN 1073874 A (NO. 254 HOSPITAL OF PLA), 07 July 1993 (07.07.1993), claims 1-3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/089960

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101194959 A	11.06.2008	None	
CN 101194958 A	11.06.2008	None	
CN 101439063 A	27.05.2009	None	
CN 1872217 A	06.12.2006	None	
CN 1872219 A	06.12.2006	None	
CN 101053607 A	17.10.2007	None	
CN 1919273 A	28.02.2007	None	
CN 1919272 A	28.02.2007	None	
CN 1073874 A	07.07.1993	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/089960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/804 (2006.01) i

A61K 36/74 (2006.01) i

A61K 36/71 (2006.01) i

A61K 36/536 (2006.01) i

A61K 36/486 (2006.01) i

A61K 36/482 (2006.01) i

A61K 36/236 (2006.01) i

A61K 9/14 (2006.01) i

A61P 25/04 (2006.01) i

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
IPC: A61K, A61P		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, EPODOC, CA, CNKI, CPRS, CNABS, 中国药学文摘库, 国家药品标准, 国家新药注册数据, 国家中成药标准汇编: 地黄, 钩藤, 白芍, 夏枯草, 鸡血藤, 决明子, 川芎, 头痛, 脑神经, 眩晕, 心烦, 失眠, Radix Rehmanniae, Ramulus Uncariae Cum Uncis, Radix Paeoniae Alba, Spica Prunellae, Caulis Spatholobi, Semen Cassiae, Rhizoma Chuanxiong, headache, cranial nerve, vertigo, insomnia		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101194959 A (天津天士力制药股份有限公司)	10
A	11.6月 2008 (11.06.2008) 权利要求 1-6	1-9
A	CN 101194958 A (天津天士力制药股份有限公司)	1-10
	11.6月 2008 (11.06.2008) 权利要求 1-3	
A	CN 101439063 A (天津天士力制药股份有限公司)	1-10
	27.5月 2009 (27.05.2009) 权利要求 1-10	
A	CN 1872217 A (天津天士力制药股份有限公司)	1-10
	06.12月 2006 (06.12.2006) 权利要求 1-10	
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 20.02月 2014 (20.02.2014)	国际检索报告邮寄日期 20.3月 2014 (20.03.2014)	
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	授权官员 程诚 电话号码: (86-10) 62087672	

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1872219 A (天津天士力制药股份有限公司) 06.12月 2006 (06.12.2006) 权利要求 1-10	1-10
A	CN 101053607 A (马鸿森) 17.10月 2007 (17.10.2007) 权利要求 1-5	1-10
A	CN 1919273 A (天津天士力制药股份有限公司) 28.2月 2007 (28.02.2007) 权利要求 1-7	1-10
A	CN 1919272 A (天津天士力制药股份有限公司) 28.2月 2007 (28.02.2007) 权利要求 1-13	1-10
A	CN 1073874 A (中国人民解放军第二五四医院) 07.7月 1993 (07.07.1993) 权利要求 1-3	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/089960

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 101194959 A	11. 06. 2008	无	
CN 101194958 A	11. 06. 2008	无	
CN 101439063 A	27. 05. 2009	无	
CN 1872217 A	06. 12. 2006	无	
CN 1872219 A	06. 12. 2006	无	
CN 101053607 A	17. 10. 2007	无	
CN 1919273 A	28. 02. 2007	无	
CN 1919272 A	28. 02. 2007	无	
CN 1073874 A	07. 07. 1993	无	

A. 主题的分类

- A61K 36/804 (2006.01) i
- A61K 36/74 (2006.01) i
- A61K 36/71 (2006.01) i
- A61K 36/536 (2006.01) i
- A61K 36/486 (2006.01) i
- A61K 36/482 (2006.01) i
- A61K 36/236 (2006.01) i
- A61K 9/14 (2006.01) i
- A61P 25/04 (2006.01) i