

## 广金钱草总黄酮胶囊及其制备方法和应用

### 技术领域

本发明属于中药领域，具体涉及广金钱草总黄酮胶囊及其制备方法和应用。更具体地，  
5 本发明涉及广金钱草总黄酮胶囊及其制备方法，以及广金钱草总黄酮胶囊在制备治疗尿路  
结石药物中的应用。

### 背景技术

广金钱草为豆科植物，广金钱草 *Desmodium styracifolium*(Osborn.) Merr. 的干燥地上部分，  
10 为《中国药典》2010 年版一部收录的传统中药，具有利湿退黄，利尿通淋的功效。同时收  
载的成方制剂石淋通片，其主要成分即为广金钱草，用于膀胱湿热，石淋涩痛，尿路结石，  
泌尿系感染属肝胆膀胱湿热者。但是，对石淋通片的原料的制备，是经传统的水提醇沉法  
提取工艺制备得到的广金钱草粗提取物，该药物尚存在着药效物质基础不明确、临床服用  
15 剂量过大（每日 6 次，每次 3 片，糖衣片或薄膜衣片，每片含干浸膏 0.12g）、质量控制标  
准不完善。临床上西医治疗尿路结石常用枸橼酸钾、噻嗪类利尿剂、镁剂、乙酰半胱氨酸等  
促排剂，其疗效不甚理想，且毒副反应明显。中成药如泌石通、排石冲剂、石淋通片，都  
是常用的疗效确切的药物。但是以上这些传统的中成药，同石淋通片一样，仍存在制药工  
艺原始、质量控制难、定量检测方法不准确、服用量大等问题，与国际接轨有较大距离，  
且不符合现代临床用药要求，而且广金钱草总黄酮属不溶于水的药物。

20 因此，开发研究符合安全有效、质量可控、溶出度高的广金钱草总黄酮相关中药新药  
势在必行。目前对广金钱草总黄酮相关制剂的研究，仍有待加强。提供一种优于现有药物  
的治疗效果、对临床提供质量稳定可控、体内吸收更好、安全有效、且经济的广金钱草总  
黄酮口服固体制剂，是很有必要的。

### 25 发明内容

本发明旨在至少在一定程度上解决上述技术问题之一或至少提供一种有用的商业选  
择。为此，本发明的一个目的在于提出一种有效物质基础明确、质量标准可控、药物溶出  
度好、质量稳定性好、药理药效显著、用药量少、服用安全方便、完全适合工业化大生产  
的广金钱草总黄酮胶囊。

30 本发明是基于发明人的以下发现而完成的：广金钱草化学成分有黄酮类、生物碱类、  
酚类、鞣质类、多糖等，其中黄酮类成分为其主要药效成分。药理试验研究表明，广金钱  
草的有效部位（有效物质）广金钱草总黄酮具有明显的溶石、排石、减少新结石形成等药  
理作用。另外，由于广金钱草总黄酮原料药的理化性质，其在水中几乎不溶，但是广金钱  
草总黄酮的浸膏或者粉末遇水后容易发粘（粘性增大、并容易结块）。因此，如果将广金钱

草总黄酮制备成普通的药物制剂, 则其在水中的溶出度会很低, 因此, 采用常规的制备工艺, 制粒效果很差, 几乎不能成粒, 容易造成制备得到的广金钱草总黄酮口服固体制剂溶出缓慢、产品质量不稳定、生物利用度低、临床疗效低下等诸多缺点。又因为药物的吸收是以溶出为前提, 其体内生物利用度和体外的溶出度特性有一定的相关性, 因此, 药物的溶出度直接影响着药物的吸收, 制剂中药物的溶出是药物能否发挥其疗效的控制步骤。进而, 提高口服制剂在人体的吸收率, 最为关键的就是能提高药物的溶出和释放, 由此将增加口服活性成分 3 小时后的最大血药浓度。

根据本发明的一个方面, 本发明提供了一种广金钱草总黄酮。根据本发明的实施例, 所述广金钱草总黄酮是广金钱草的醇提取物, 该广金钱草总黄酮提取物产品中, 广金钱草总黄酮含量(以干燥品计, %)为 50%-80%, 其中夏佛塔苷含量(以干燥品计, %)为 3.0%~12.0%。

根据本发明的实施例, 广金钱草总黄酮是通过下列步骤制备的: 将广金钱草进行加醇提取, 以便获得广金钱草提取液, 以及将所述广金钱草提取液进行纯化, 以便获得所述广金钱草提取物。

根据本发明的一些实施例, 将广金钱草进行加醇提取进一步包括: 将所述广金钱草药材用 8~14 倍药材重量的 50%~95%乙醇进行加热回流, 提取 1-3 次, 每次 1~3 小时, 并合并醇提取液, 以便获得所述广金钱草提取液。根据本发明的具体示例, 将所述广金钱草提取液进行纯化进一步包括: 将所述广金钱草提取液进行浓缩处理, 以便除去乙醇; 将所述广金钱草提取液进行大孔吸附树脂柱处理, 以便获得经过纯化的广金钱草总黄酮。

具体地, 根据本发明的一些实施例, 本发明的制备广金钱草总黄酮的方法可以包括以下步骤:

a. 称取广金钱草药材, 加入 8~14 倍药材量的 50%~95%乙醇, 50-60℃加热回流, 提取 1~3 次, 每次 1~3 小时, 以便获得广金钱草的醇提取液, 然后合并醇提液;

b. 将醇提液浓缩至一定体积, 使药液体积为 2~8 倍药材量, 静置过滤后, 得到滤液;

c. 滤液以每小时 1~3 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱, 吸附完毕后, 先用 8~12 倍树脂量的水洗脱除杂, 再用 6~10 倍柱床体积的 40%~95%的乙醇, 以每小时 2~4 倍柱床体积的流速进行洗脱, 得到洗脱液;

d. 将洗脱液回收乙醇, 浓缩至相对密度为 1.10~1.30 的浓缩液, 浓缩液经干燥, 粉碎, 得到广金钱草总黄酮提取物, 提取物中总黄酮含量可达 50%-80%, 其中夏佛塔苷含量为 3.0%-12.0%。收集干燥的提取物, 密封, 称重, 置干燥处保存。

本发明中所述的乙醇浓度是指 100mL 体积乙醇水溶液中含乙醇体积分数 (V/V)。

具体地, 根据本发明的一些实施例, 本发明的制备广金钱草总黄酮提取物的方法可以包括以下步骤:

a. 称取广金钱草药材, 第一次加入 12 倍药材量的 80%乙醇, 55℃加热回流提取 2 小时,

第二次加入 10 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 1.5 小时，以便获得广金钱草的醇提取液，然后合并醇提液；

b. 将醇提液浓缩至一定体积，使药液体积为 5 倍药材量，静置过滤后，得到滤液；

5 c. 滤液以每小时 2 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 10 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 8 倍柱床体积的 60%乙醇，以每小时 2 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；

d. 将洗脱液回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.22 的浓缩液，浓缩液经 75℃减压干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮提取物产品。

10 具体地，根据本发明的一些实施例，本发明对广金钱草总黄酮提取物的制备工艺及技术参数进行了细致周密的考察和研究，优选出了最佳条件，并进行了中试工艺验证，成功过渡到了工业化生产。

本发明提高了广金钱草药物中有效成分及有效物质的含量，该广金钱草总黄酮提取物产品中，广金钱草总黄酮含量(以干燥品计)为 50%-80%，其中夏佛塔苷含量(以干燥品计，%)为 3.0%-12.0%。

15 根据本发明的又一方面，本发明提供了一种广金钱草总黄酮胶囊。根据本发明的实施例，该广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮作为活性成分，其中，所述广金钱草总黄酮是以广金钱草醇提取物的形式提供的。根据本发明的实施例，所述广金钱草醇提取物是通过下列步骤获得的：利用乙醇对广金钱草药材进行加热回流，以便获得广金钱草提取液，其中，所述乙醇的浓度为 50~95%，所述乙醇的重量是所述广金钱草药材的 8~14 倍；  
20 将所述广金钱草提取液进行浓缩处理，以便除去乙醇；以及将经过浓缩处理的广金钱草提取液进行大孔吸附树脂柱处理，以便获得所述广金钱草醇提取物。根据本发明的实施例，所述广金钱草提取液是通过将所述广金钱草药材用 8~14 倍药材重量的 50%~95%乙醇进行加热回流，提取 1-3 次，每次 1~3 小时，并合并醇提取液而获得的。发明人惊奇地发现，通过本发明所制备得到的广金钱草总黄酮胶囊，药物溶出度高，临床疗效显著，不良反应  
25 小，对尿路结石疾病，特别是肾盂结石和输尿管结石疾病，有很好的治疗作用，其治疗效果优于现有药物石淋通片。而且本发明所述广金钱草总黄酮胶囊有效成分及含量明确，质量稳定可控；制剂载药量大，给药剂量少，体内吸收更好；给药方便，使用简单，价格便宜，经济实用。

具体地，根据本发明的实施例，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总  
30 黄酮原料，以及药学上可接受的药用赋形剂。所述广金钱草总黄酮是广金钱草的醇提取物，按本发明的制备广金钱草总黄酮的方法制备得到。

根据本发明的实施例，在本发明的广金钱草总黄酮胶囊中，药学上可接受的药用赋形剂可以包括填充剂、粘合剂。

根据本发明的一些实施例，在本发明的广金钱草总黄酮胶囊中，所述填充剂为选自玉

米淀粉、糊精、乳糖、预胶化淀粉、蔗糖、微晶纤维素、甘露醇、山梨醇、木糖醇、磷酸氢钙、碳酸钙的至少一种，优选填充剂为木糖醇、微晶纤维素、乳糖的至少一种。

根据本发明的一些实施例，所述粘合剂为选自淀粉糊、羟丙甲纤维素、微晶纤维素、聚维酮 K<sub>30</sub>、聚维酮 K<sub>25</sub>、聚乙二醇 6000、甲基纤维素、乙醇的至少一种，优选粘合剂为聚  
5 乙二醇 6000、聚维酮 K<sub>30</sub>、羟丙甲纤维素、微晶纤维素的至少一种。

根据本发明的实施例，在本发明的广金钱草总黄酮胶囊中，药学上可接受的药用赋形剂可以进一步包括润湿剂、崩解剂、润滑剂。

根据本发明的一些实施例，所述润湿剂为溶剂，其为选自水、乙醇的至少一种。

根据本发明的一些实施例，所述崩解剂为选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、  
10 交联聚维酮、干淀粉、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙的至少一种，优选崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基纤维素钙的至少一种。

根据本发明的一些实施例，所述润滑剂为选自硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠、苯甲酸钠、和硬脂酰富马酸钠的至少一种，优选润滑剂为硬  
脂酸镁、微粉硅胶、硬脂酰富马酸钠的至少一种。

15 根据本发明的实施例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 33-400 重量份、填充剂 30-120 重量份、粘合剂 0.1-10 重量份、崩解剂 1-80 重量份、润滑剂 1-10 重量份、润湿剂 80-210 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：  
广金钱草总黄酮 33 重量份、微晶纤维素 66 重量份、乳糖 66 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量  
20 份、交联羧甲基纤维素钠 10 重量份、硬脂酰富马酸钠 1 重量份、水 120 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：  
广金钱草总黄酮 33 重量份、微晶纤维素 33 重量份、乳糖 33 重量份、交联聚维酮 60 重量  
份、聚乙二醇 6000 5 重量份、硬脂酰富马酸钠 5 重量份、水 120 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：  
25 广金钱草总黄酮 50 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、聚乙二醇 6000 2 重量份、硬脂酸镁 2 重量份、乙醇 120 重量份、水 40 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：  
广金钱草总黄酮 66.5 重量份、微晶纤维素 40 重量份、交联羧甲基纤维素钠 40 重量份、交  
联聚维酮 30 重量份、聚乙二醇 6000 10 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 200 重量份。

30 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：  
广金钱草总黄酮 66.5 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、羧甲基纤维素钙 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 180 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：  
广金钱草总黄酮 80 重量份、微晶纤维素 35 重量份、乳糖 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 0.1 重量

份、硬脂酸镁 5 重量份、水 80 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 100 重量份、乳糖 60 重量份、交联羧甲基纤维素钠 35 重量份、羟丙甲纤维素 0.1 重量份、微粉硅胶 2 重量份、乙醇 100 重量份、水 10 重量份。

5 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 100 重量份、微晶纤维素 40 重量份、交联羧甲基纤维素钠 20 重量份、交联聚维酮 40 重量份、聚乙二醇 6000 10 重量份、硬脂酸镁 10 重量份、水 210 重量份。

10 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 120 重量份、微晶纤维素 40 重量份、乳糖 40 重量份、聚乙二醇 6000 2 重量份、硬脂酸镁 2 重量份、水 120 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 120 重量份、乳糖 120 重量份、羟丙甲纤维素 1 重量份、硬脂酸镁 1 重量份、乙醇 100 重量份、水 20 重量份。

15 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 120 重量份、微晶纤维素 40 重量份、乳糖 40 重量份、聚乙二醇 6000 1 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、微粉硅胶 2 重量份、乙醇 96 重量份、水 24 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 37 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、水 120 重量份。

20 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 37 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 20 重量份、微粉硅胶 1 重量份、水 120 重量份。

25 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 33 重量份、乳糖 33 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 15 重量份、微粉硅胶 1 重量份、水 120 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 150 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 30 重量份、交联聚维酮 80 重量份、聚乙二醇 6000 5 重量份、硬脂酰富马酸钠 5 重量份、乙醇 130 重量份、水 45 重量份。

30 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 150 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 20 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1.2 重量份、微粉硅胶 2 重量份、水 80 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 200 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、微粉硅胶 2 重量份、水 120 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，本发明的广金钱草总黄酮胶囊可以包含：广金钱草总黄酮 400 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、微粉硅胶 4 重量份、水 200 重量份。

5 根据本发明的又一方面，本发明提供了一种制备广金钱草总黄酮胶囊的方法。根据本发明的实施例，该方法包括：提供广金钱草总黄酮，该广金钱草总黄酮是广金钱草的醇提取物，以及利用药学上可接受的药用赋形剂，将所述广金钱草总黄酮与药用赋形剂制成胶囊剂。

10 本发明人前期通过普通湿法制粒的实验，将乳糖与广金钱草总黄酮混合均匀，再加入聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液，搅匀，经制软材、制粒、烘干、整粒、灌装，得广金钱草总黄酮胶囊，其装量差异符合中国药典 2010 年版一部附录 II 的要求。广金钱草总黄酮提取物难溶于水，但是由于广金钱草提取物的粉末遇水后发粘（粘性增大），在小试的手动制粒过程中发现，制粒效果很差，几乎不能成粒。改用机器制粒后，制粒效果虽然有所改善，但溶出度为 73-78% 之间，且批与批之间溶出差异较大，通过检测，产品在长期放样过程中会有质量不合格隐患。通过对处方进行筛选和优化，也未能提高溶出度。

15 发明人通过不断的实验与摸索，获得了期望的有益效果。发明人意外的发现，通过改变制粒工艺，将原普通的湿法制粒工艺改为使用流化床制粒工艺，结果发现使用流化床制粒效果明显改善，相比较原工艺而言，新工艺显著提高了广金钱草总黄酮胶囊的溶出度，其溶出度可稳定在 88-92% 之间，且批与批之间的溶出度差异小。并且该方法有效的保证了产品的质量、提高了有效成分的制剂稳定性、提高了药物的溶出度，且工艺简单，可操作性强，完全适合工业化大生产。

20 根据本发明的一些实施例，制备广金钱草总黄酮提取物进一步包括下列步骤：将广金钱草进行加醇提取，以便获得广金钱草提取液，以及将所述广金钱草提取液进行纯化，以便获得所述广金钱草提取物。根据本发明的一些实施例，将广金钱草进行加醇提取进一步包括：将所述广金钱草药材用 8~14 倍药材重量的 50%~95% 乙醇进行加热回流，提取 1-3 次，每次 1~3 小时，并合并醇提取液，以便获得所述广金钱草提取液。根据本发明的具体示例，将所述广金钱草提取液进行纯化进一步包括：将所述广金钱草提取液进行浓缩处理，以便除去乙醇；将所述广金钱草提取液进行大孔吸附树脂柱处理，以便获得经过纯化的广金钱草总黄酮。

30 根据本发明的一些实施例，在本发明的使用流化床制粒工艺制备广金钱草总黄酮胶囊的方法中，药学上可接受的药用赋形剂可以包括填充剂、粘合剂。

根据本发明的一些实施例，在本发明的使用流化床制粒工艺制备广金钱草总黄酮胶囊的方法中，药学上可接受的药用赋形剂可以进一步包括润湿剂、崩解剂、润滑剂。

根据本发明的实施例，在本发明的使用流化床制粒工艺制备广金钱草总黄酮胶囊的方法中，将广金钱草总黄酮制成胶囊剂可以进一步包括：利用药学上可接受的药用赋形剂，

将广金钱草总黄酮与药用赋形剂进行混合制备成胶囊剂。

根据本发明的实施例，将广金钱草总黄酮制成胶囊剂还可以进一步包括：将广金钱草总黄酮与药用赋形剂混合，用流化床制粒工艺，经预热、喷液、干燥、冷却、混合、整粒、再进行胶囊灌装，以便获得广金钱草总黄酮胶囊。

5 其中，根据本发明的具体示例，使用流化床制粒工艺将广金钱草总黄酮的提取物原料与药用赋形剂混合进一步包括：分别将处方量的广金钱草总黄酮提取物原料、以及填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂，过 40-120 目筛；将粘合剂加到溶剂中搅拌，配置成溶液备用；按照处方，将广金钱草总黄酮、以及填充剂作为投入流化床中，预热，调整参数，并使用  
10 喷枪将粘合剂溶液喷入流化床中进行制粒；制粒结束后，调整参数进行干燥；将干燥后的颗粒降温、出料，与崩解剂、润滑剂在混合器中进行混合；整粒，混合均匀，进行灌装，即得广金钱草总黄酮胶囊。

具体地，根据本发明的实施例，使用流化床制粒工艺将广金钱草总黄酮制成广金钱草总黄酮胶囊可以进一步包括：分别将处方量的广金钱草总黄酮的提取物原料、以及药学上可接受的药用赋形剂，过 60-100 目筛；将粘合剂溶于溶剂中搅拌，配成溶液备用；按照处  
15 方，将广金钱草总黄酮、以及填充剂作为物料投入流化床中，预热 5-60 分钟，使预热至 35℃-55℃；调整参数，并使用喷枪将粘合剂溶液喷入流化床中进行制粒，保持雾化压力为 0.7-1.0 巴（1 巴=0.1 兆帕），喷液速度为 15-25 转/分钟，通过调节进风温度 50℃-65℃，将物料温度保持在 40℃-55℃，5-60 分钟喷完粘合剂；制粒结束后，调整参数进行干燥，通过调节进风温度 60℃-70℃，提升物料温度至 40℃-55℃，干燥 5-60 分钟；将干燥后的颗粒降温、出  
20 料，与崩解剂在混合器中进行混合，使其通过 40-80 目筛网；整粒，加入润滑剂混合均匀，进行胶囊灌装，即得广金钱草总黄酮胶囊。

根据本发明的实施例，在本发明的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法中，优选填充剂为木糖醇、微晶纤维素、乳糖的至少一种。

根据本发明的实施例，在本发明的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法中，优选粘合剂为  
25 聚乙二醇 6000、聚维酮 K<sub>30</sub>、羟丙甲纤维素的至少一种。

根据本发明的实施例，在本发明的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法中，优选润湿剂为水。

根据本发明的实施例，在本发明的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法中，优选崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基纤维素钙的至少一种。

30 根据本发明的实施例，在本发明的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法中，润滑剂为硬脂酸镁、微粉硅胶、硬脂酰富马酸钠的至少一种。

根据本发明的实施例，本发明的广金钱草总黄酮胶囊按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 33-400 重量份、填充剂 30-120 重量份、粘合剂 0.1-10 重量份、崩解剂 1-80 重量份、润滑剂 1-10 重量份、润湿剂 80-210 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 33 重量份、微晶纤维素 66 重量份、乳糖 66 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 10 重量份、硬脂酰富马酸钠 1 重量份、水 120 重量份。

5 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 33 重量份、微晶纤维素 33 重量份、乳糖 33 重量份、交联聚维酮 60 重量份、聚乙二醇 6000 5 重量份、硬脂酰富马酸钠 5 重量份、水 120 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 50 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、聚乙二醇 6000 2 重量份、硬脂酸镁 2 重量份、乙醇 120 重量份、水 40 重量份。

10 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 66.5 重量份、微晶纤维素 40 重量份、交联羧甲基纤维素钠 40 重量份、交联聚维酮 30 重量份、聚乙二醇 6000 10 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 200 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 66.5 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、羧甲基纤维素钙 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 180 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 80 重量份、微晶纤维素 35 重量份、乳糖 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 0.1 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 80 重量份。

20 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 100 重量份、乳糖 60 重量份、交联羧甲基纤维素钠 35 重量份、羟丙甲纤维素 0.1 重量份、微粉硅胶 2 重量份、乙醇 100 重量份、水 10 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 100 重量份、微晶纤维素 40 重量份、交联羧甲基纤维素钠 20 重量份、交联聚维酮 40 重量份、聚乙二醇 6000 10 重量份、硬脂酸镁 10 重量份、水 210 重量份。

25 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 120 重量份、微晶纤维素 40 重量份、乳糖 40 重量份、聚乙二醇 6000 2 重量份、硬脂酸镁 2 重量份、水 120 重量份。

30 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 120 重量份、乳糖 120 重量份、羟丙甲纤维素 1 重量份、硬脂酸镁 1 重量份、乙醇 100 重量份、水 20 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 120 重量份、微晶纤维素 40 重量份、乳糖 40 重量份、聚乙二醇 6000 1 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、微粉硅胶 2 重量份、乙醇 96 重量份、水 24 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 133

重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 37 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、水 120 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 37 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 20 重量份、微粉硅胶 1 重量份、水 120 重量份。

5 根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 33 重量份、乳糖 33 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 15 重量份、微粉硅胶 1 重量份、水 120 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 150 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 30 重量份、交联聚维酮 80 重量份、聚乙二醇 6000 5 重量份、硬脂酰富马酸钠 5 重量份、乙醇 130 重量份、水 45 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 150 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 20 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1.2 重量份、微粉硅胶 2 重量份、水 80 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 200 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、微粉硅胶 2 重量份、水 120 重量份。

根据本发明的一个具体示例，按照重量份数，各原料的比例为：广金钱草总黄酮 400 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、微粉硅胶 4 重量份、水 200 重量份。

20 具体地，根据本发明的一些实施例，本发明的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法可以包括以下步骤：

a. 称取广金钱草药材，加入 8~14 倍药材量的 50%~95%乙醇，50-60℃加热回流，提取 1~3 次，每次 1~3 小时，以便获得广金钱草的醇提取液，然后合并醇提液；将醇提液浓缩至一定体积，使药液体积为 2~8 倍药材量，静置过滤后，得到滤液；滤液以每小时 1~3 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 8~12 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 6~10 倍柱床体积的 40%~95%的乙醇，以每小时 2~4 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；将洗脱液回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.10~1.30 的浓缩液，浓缩液经干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮的提取物；

b. 分别将处方量的广金钱草总黄酮的提取物原料、以及药学上可接受的药用赋形剂，过 60-100 目筛，备用；将粘合剂溶于水中搅拌，配成溶液备用；

c. 按照处方，将广金钱草总黄酮、以及填充剂作为物料投入流化床中，预热 5-60 分钟，使预热至 35℃-55℃；调整参数，并使用喷枪将粘合剂溶液喷入流化床中进行制粒，保持雾化压力为 0.7-1.0 巴（1 巴=0.1 兆帕），喷液速度为 15-25 转/分钟，通过调节进风温度 50℃-65℃，将物料温度保持在 40℃-55℃，5-60 分钟喷完粘合剂；

d. 制粒结束后，调整参数进行干燥，通过调节进风温度 60℃-70℃，提升物料温度至 40℃-55℃，干燥 5-60 分钟；

e. 将干燥后的颗粒降温、出料，与崩解剂在混合器中进行混合，使其通过 40-80 目筛网，整粒，加入润滑剂混合均匀，进行胶囊灌装，即得广金钱草总黄酮胶囊。

5 具体地，根据本发明的一个实施例，本发明的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法可以包括以下步骤：

a. 称取处方量的广金钱草药材，第一次加入 12 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 2 小时，第二次加入 10 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 1.5 小时，以便获得广金钱草的醇提取液，然后合并醇提液；将醇提液浓缩至一定体积，使药液体积为 5 倍药材  
10 量，静置过滤后，得到滤液；滤液以每小时 2 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 10 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 8 倍柱床体积的 60%乙醇，以每小时 2 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；将洗脱液回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.22 的浓缩液，浓缩液经 75℃减压干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮的提取物；

b. 分别将处方量的广金钱草总黄酮的提取物原料、以及微晶纤维素、乳糖、聚维酮 K<sub>30</sub>、  
15 交联羧甲基纤维素钠，过 80 目筛，备用；将粘合剂聚维酮 K<sub>30</sub> 溶于水中搅拌，配成溶液备用；

c. 按照处方，将广金钱草总黄酮、以及微晶纤维素、乳糖作为物料投入流化床中，预热 20 分钟，使预热至 45℃；调整参数，并使用喷枪将粘合剂溶液喷入流化床中进行制粒，保持雾化压力为 0.9 巴，喷液速度为 20 转/分钟，通过调节进风温度 55℃，将物料温度保  
20 持在 45℃，15 分钟喷完粘合剂；

d. 制粒结束后，调整参数进行干燥，通过调节进风温度 65℃，提升物料温度至 45℃，干燥 10 分钟；

e. 将干燥后的颗粒降温、出料，与交联羧甲基纤维素钠在混合器中进行混合，使其通过 60 目筛网，整粒，加入微粉硅胶混合均匀，进行胶囊灌装，即得广金钱草总黄酮胶囊。

25 具体地，根据本发明的另一个实施例，本发明的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法可以包括以下步骤：

a. 称取处方量的广金钱草药材，第一次加入 12 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 2 小时，第二次加入 10 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 1.5 小时，以便获得广金钱草的醇提取液，然后合并醇提液；将醇提液浓缩至一定体积，使药液体积为 5 倍药材  
30 量，静置过滤后，得到滤液；滤液以每小时 2 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 10 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 8 倍柱床体积的 60%乙醇，以每小时 2 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；将洗脱液回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.22 的浓缩液，浓缩液经 75℃减压干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮的提取物；

b. 分别将处方量的广金钱草总黄酮的提取物原料、以及微晶纤维素、乳糖、聚维酮 K<sub>30</sub>

过 80 目筛，备用；将粘合剂聚维酮 K<sub>30</sub> 溶于水中搅拌，配成溶液备用；

c. 按照处方，将广金钱草总黄酮、以及微晶纤维素、乳糖作为物料投入流化床中，预热 20 分钟，使预热至 45℃；调整参数，并使用喷枪将粘合剂溶液喷入流化床中进行制粒，保持雾化压力为 0.9 巴，喷液速度为 20 转/分钟，通过调节进风温度 55℃，将物料温度保持

d. 制粒结束后，调整参数进行干燥，通过调节进风温度 65℃，提升物料温度至 45℃，干燥 10 分钟；

e. 将干燥后的颗粒降温、出料，过 60 目筛网，整粒，进行胶囊灌装，即得广金钱草总黄酮胶囊。

发明人采用根据本发明实施例的方法试制了三批广金钱草总黄酮胶囊，对其进行稳定性的初步考察。按照(中国药典 2010 年版二部附录 XIXC)“药物稳定性指导原则”项下要求，分别进行了影响因素试验、加速试验、长期试验考察，其结果表明，广金钱草总黄酮胶囊在光照条件下稳定，高温 60℃和相对湿度 75%考察 10 天，40℃加速试验 6 个月，长期试验条件下存放 6 个月，各理化指标没有明显变化。

根据本发明的再一方面，本发明提供了一种广金钱草总黄酮胶囊。根据本发明的实施例，该广金钱草总黄酮胶囊是利用前面所述的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法制备的。

根据本发明的又一方面，本发明提供了一种广金钱草总黄酮胶囊的医药用途。根据本发明的实施例，本发明所制备得到的广金钱草总黄酮胶囊可用于制备成治疗清除湿热、利尿排石（湿热蕴结）的临床治疗药物。

根据本发明所做的一般药理学实验，广金钱草总黄酮用药后，对动物行为、反应、活动、情绪、步态正常无明显变化，对动物自发活动无影响、对动物中枢神经系统兴奋性无明显影响、对小鼠胃肠道运动无明显影响。根据本发明的实施例的动物药效学的实验结果：广金钱草总黄酮能明显抑制肾脏中草酸钙结晶聚合体数量，降低肾结石形成率和血清中的肌酐和尿酸含量，改善大鼠肾功能；具有溶石和减少新结石形成的作用；具有利尿作用；并且广金钱草总黄酮能减轻大鼠足跖注射新鲜蛋清引起的肿胀度和肿胀率，提示广金钱草总黄酮胶囊具有一定的消炎作用，并对肉芽组织增生有明显的抑制作用。

根据本发明的实施例，在动物的急性毒性试验中，小鼠灌胃广金钱草总黄酮胶囊急性毒性试验结果表明：广金钱草总黄酮是一种基本无毒的受试药。大鼠灌胃广金钱草总黄酮胶囊急性毒性试验结果表明：广金钱草总黄酮是一种无严重急性中毒危险的受试药。动物的长期毒性试验结果也证明了广金钱草总黄酮是安全的。

广金钱草总黄酮胶囊治疗尿路结石（湿热蕴结）有效性、安全性的随机、双盲、多剂量组间平行对照、多中心临床试验（药物临床试验批件：2007L04844）结果表明：广金钱草总黄酮胶囊治疗尿路结石（湿热蕴结）的有效率为 95.65%（临床试验用的广金钱草总黄酮胶囊每粒含广金钱草总黄酮提取物 133mg，口服，每日 3 次，每次 3 粒，给药周期为 4

周)。

本发明相对于现有技术，具有如下优势：

1、传统中药制剂“工艺粗、用量大”，即仍存在着制药工艺原始、有效成分不明确、质量控制难、定量检测方法不准确、服用量大、服用不便等诸多问题，不适应现代人的生活，且不符合现代临床用药要求。本发明通过从广金钱草中筛选出有效部位广金钱草总黄酮，利用大孔树脂等技术，研究出了提取分离难溶性的广金钱草总黄酮的生产工艺，流化床制粒的中药制剂工艺，进而开发出疗效显著的抗尿石症的现代化中药新药广金钱草总黄酮胶囊，并使制剂具有良好的溶出度和质量稳定性。

2、本发明的药材提取纯化工艺中，用乙醇作为提取溶媒提取广金钱草药材，提取液用大孔吸附树脂纯化得到广金钱草的有效部位广金钱草总黄酮，与广金钱草水提醇沉的传统提取工艺法比较，其提取物的有效物质基础明确，质量标准可控，降低了药物的临床服用量、减少了临床的不良反应。

3、本发明与现有的乙醇提取-大孔树脂纯化法比较，提取液回收乙醇至一定体积（5倍药材量）即可直接上大孔树脂纯化，而不需要浓缩干燥至浸膏，节省了生产时间；其次，上大孔树脂后，采用等浓度的乙醇进行洗脱也能得到较高含量的有效成分，相比采用不同浓度乙醇梯度洗脱，工艺流程简便，可操作性强；再次，洗脱液回收乙醇后直接减压干燥，不需加适当溶剂进行处理，便可得到广金钱草的有效部位广金钱草总黄酮，节约了生产月能。从规模化生产来看，新的提取纯化工艺降低了生产成本，缩短了生产周期，工艺简便可行，符合中药现代化产业要求。

4、本发明采用 AB-8 大孔吸附树脂技术提取纯化有效部位，具有工艺简单，成本较低，树脂可反复使用，适合工业生产的特点。而且本发明对相应的技术参数进行了细致周密的考察，优选出最佳条件，进行了中试验证，可过渡到产业化，提高了有效部位的含量。广金钱草总黄酮提取物产品中，广金钱草总黄酮含量可达 50%-80%，其中夏佛塔苷含量可达 3.0%-12.0%。

5、本发明的制剂工艺中，通过改变制粒工艺，将原普通的湿法制粒工艺改为流化床制粒工艺，结果发现制粒效果明显改善，相比较原工艺而言，新工艺显著提高了广金钱草总黄酮胶囊的溶出度，其溶出度可稳定在 88-92%之间，且批内之间溶出度差异较小，该方法有效的保证了产品的质量、提高了有效成分的制剂稳定性，且工艺简单，可操作性强，完全适合工业化大生产。

6、本发明所得的广金钱草总黄酮胶囊与市售同用途药物比较，具有生产工艺先进、有效部位药效物质基础明确、质量标准可控、临床适应病证较为确切、药理药效显著、用药量少、服用安全方便、不良反应小等特点，从而具有适应现代制造业的工艺技术和质量标准的优势。本品主治：清除湿热、利尿排石，用于湿热蕴结所致的淋沥涩痛，尿路结石和上述证候者。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

### 附图说明

5 本发明的上述和/或附加的方面和优点从结合下面附图对实施例的描述中将变得明显和容易理解，其中：

图 1 显示了根据本发明一个实施例，制备的广金钱草总黄酮胶囊（实施例 7）的体外溶出曲线；

10 图 2 显示了根据本发明一个实施例，所述的流化床制粒方法与对比实施例所述的普通湿法制粒工艺制备得到的广金钱草总黄酮胶囊体外溶出比较曲线。

### 具体实施方式

下面详细描述本发明的实施例，所述实施例的示例在附图中示出，其中自始至终相同或类似的标号表示相同或类似的元件或具有相同或类似功能的元件。下面通过参考附图描述的实施

15 所述的实施例是示例性的，仅用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。

#### 实施例 1、广金钱草总黄酮提取物的制备

取广金钱草药材 200 克，第一次加入 14 倍药材量的 95%乙醇，60℃加热回流提取 3 小时，第二次加入 12 倍药材量的 95%乙醇，50℃加热回流提取 2 小时，第三次加入 8 倍药材量的 80%乙醇，50℃加热回流提取 1 小时，合并醇提液；将醇提液浓缩至一定体积，使药

20 液体积为 8 倍药材量，静置过滤，得到滤液（为上样药液），备用。将 400 克药用级 AB-8 型大孔树脂用适量乙醇浸泡，湿法装柱，处理后备用。

将上述滤液（上样药液）以每小时 3 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 12 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 10 倍柱床体积的 95%乙醇，以每小时 3 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；将洗脱液回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.10 的

25 浓缩液，经 75℃减压干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮提取物产品 4.03 克（置阴凉处保存）。提取物产品采用紫外—可见分光光度法测量提取物中物质的含量，得总黄酮含量(以干燥品计，%)为 71.65%，夏佛塔苷含量(以干燥品计，%)为 10.30%。

#### 实施例 2、广金钱草总黄酮提取物的制备

取广金钱草药材 200 克，第一次加入 12 倍药材量的 70%乙醇，55℃加热回流提取 2 小时，第二次加入 10 倍药材量的 70%乙醇，55℃加热回流提取 1.5 小时，合并醇提液；将醇

30 提液浓缩至一定体积，使药液体积为 5 倍药材量，静置过滤，得到滤液（为上样药液），备用。将 400 克药用级 AB-8 型大孔树脂用适量乙醇浸泡，湿法装柱，处理后备用。

将上述滤液（上样药液）以每小时 1 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 10 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 8 倍柱床体积的 60%乙醇，以每小时 2

倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；将洗脱液回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.22 的浓缩液，经 75℃减压干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮提取物产品 4.68 克（置阴凉处保存）。提取物产品采用紫外—可见分光光度法测量提取物中物质的含量，得总黄酮含量(以干燥品计，%)为 63.31%，夏佛塔苷含量(以干燥品计，%)为 5.38%。

5 实施例 3、广金钱草总黄酮提取物的制备

取广金钱草药材 50 千克，第一次加入 12 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 2 小时，第二次加入 10 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 1.5 小时，合并醇提液；将醇提液浓缩至一定体积，使药液体积为 5 倍药材量，静置过滤，得到滤液（为上样药液），备用。将 100 千克药用级 AB-8 型大孔树脂用适量乙醇浸泡，湿法装柱，处理后备用。

10 将上述滤液（上样药液）以每小时 2 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 10 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 8 倍柱床体积的 60%乙醇，以每小时 2 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；将洗脱液回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.22 的浓缩液，经 75℃减压干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮提取物产品 1.12 千克（置阴凉处保存）。提取物产品采用紫外—可见分光光度法测量提取物中物质的含量，得总黄酮含量(以干燥品计，%)为 59.49%，夏佛塔苷含量(以干燥品计，%)为 5.10%。

15 实施例 4、广金钱草总黄酮提取物的制备

取广金钱草药材 50 千克，第一次加入 12 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 2 小时，第二次加入 10 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 1.5 小时，合并醇提液；将醇提液浓缩至一定体积，使药液体积为 5 倍药材量，静置过滤，得到滤液（为上样药液），备用。将 100 千克药用级 AB-8 型大孔树脂用适量乙醇浸泡，湿法装柱，处理后备用。

20 将上述滤液（上样药液）以每小时 2 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 10 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 8 倍柱床体积的 60%乙醇，以每小时 2 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；将洗脱液回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.22 的浓缩液，经 75℃减压干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮提取物产品 1.14 千克（置阴凉处保存）。提取物产品采用紫外—可见分光光度法测量提取物中物质的含量，得总黄酮含量(以干燥品计，%)为 59.37%，夏佛塔苷含量(以干燥品计，%)为 5.01%。

结果表明：本发明研究的工艺参数可行，工艺条件经中试进一步调整后，可顺利过渡到产业化生产。

实施例 5、广金钱草总黄酮胶囊的制备

30 处方：

|                     |      |
|---------------------|------|
| 广金钱草总黄酮             | 133g |
| 微晶纤维素               | 30g  |
| 乳糖                  | 37g  |
| 聚维酮 K <sub>30</sub> | 1g   |

|    |           |
|----|-----------|
| 水  | 120g      |
| 共计 | 制成 1000 粒 |

制法:

- a. 广金钱草总黄酮提取物按实施例 4 的方法制备;
- 5 b. 将粘合剂聚维酮 K<sub>30</sub> 1 克溶于 120 克水中, 搅拌均匀配成溶液, 备用;
- c. 将广金钱草总黄酮提取物 133 克、以及微晶纤维素 30 克、乳糖 37 克混合, 投入流化床中, 预热 20 分钟, 使预热至 45℃; 调整参数, 并使用喷枪将粘合剂溶液喷入流化床中进行制粒, 保持雾化压力为 0.9 巴, 喷液速度为 20 转/分钟, 通过调节进风温度 55℃, 将物料温度保持在 45℃, 15 分钟喷完粘合剂;
- 10 d. 制粒结束后, 调整参数进行干燥, 通过调节进风温度 65℃, 提升物料温度至 45℃, 干燥 10 分钟;
- e. 将干燥后的颗粒降温、出料, 过 60 目筛网, 整粒, 进行胶囊灌装, 得广金钱草总黄酮胶囊剂 1000 粒。

溶出度测定方法: 照《中国药典》2010 版二部附录 XC 第一法的溶出度测定法, 以水  
15 1000ml 为溶出介质, 转速为每分钟 100 转, 依法操作, 经 5、15、25、35、45、60 分钟时, 取溶液 10ml, 滤过, 精密量取续滤液 1ml 与 5ml 量瓶中, 以 0.1M 盐酸稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液; 另取夏佛塔昔对照品适量, 精密称定, 用适量乙醇溶解, 并用 0.1M 的盐酸定量稀释制成每 1ml 中约含夏佛塔昔 15 μg 的溶液, 作为对照品溶液。取上述两种溶液, 照紫外分光光度法 (附录 IV A), 在 270nm 的波长处分别测定吸光度, 计算出每粒胶囊的  
20 溶出量。以时间为横坐标, 累计释放度为纵坐标, 绘制溶出曲线 (见附图 1)。

实施例 6、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方:

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| 广金钱草总黄酮             | 133g      |
| 微晶纤维素               | 30g       |
| 25 乳糖               | 37g       |
| 聚维酮 K <sub>30</sub> | 1g        |
| 交联羧甲基纤维素钠           | 20 g      |
| 微粉硅胶                | 1g        |
| 水                   | 120g      |
| 30 共计               | 制成 1000 粒 |

制法:

- a. 广金钱草总黄酮提取物按实施例 4 的方法制备;
- b. 分别将处方量的广金钱草总黄酮的提取物原料 133 克、以及微晶纤维素 30 克、乳糖 37 克、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 克、交联羧甲基纤维素钠 20 克, 过 80 目筛, 备用; 将粘合剂聚维酮

K<sub>30</sub> 1 克溶于 120 克水中，搅拌均匀配成溶液，备用；

c. 按照处方，将物料投入流化床中，预热 20 分钟，使预热至 45℃；调整参数，并使用喷枪将粘合剂溶液喷入流化床中进行制粒，保持雾化压力为 0.9 巴，喷液速度为 20 转/分钟，通过调节进风温度 55℃，将物料温度保持在 45℃，15 分钟喷完粘合剂；

5 d. 制粒结束后，调整参数进行干燥，通过调节进风温度 65℃，提升物料温度至 45℃，干燥 10 分钟；

e. 将干燥后的颗粒降温、出料，与交联羧甲基纤维素钠在混合器中进行混合，使其通过 60 目筛网，整粒，加入微粉硅胶 1 克混合均匀，进行胶囊灌装，制成 1000 粒。

溶出度测定方法：同实施例 5，测定溶出度为 89.9%。

10 实施例 7、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

广金钱草总黄酮 133g

微晶纤维素 33g

乳糖 33g

15 聚维酮 K<sub>30</sub> 1g

交联羧甲基纤维素钠 15 g

微粉硅胶 1g

水 120g

共计 制成 1000 粒

20 制法：同实施例 6。

溶出度测定方法：同实施例 5，测定溶出度为 90.5%。

实施例 8、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

广金钱草总黄酮 33g

25 微晶纤维素 66g

乳糖 66g

聚维酮 K<sub>30</sub> 1g

交联羧甲基纤维素钠 10 g

硬脂酰富马酸钠 1g

30 水 120g

共计 制成 1000 粒

制法：同实施例 6。

实施例 9、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|   |           |      |
|---|-----------|------|
|   | 广金钱草总黄酮   | 33g  |
|   | 微晶纤维素     | 33g  |
|   | 乳糖        | 33g  |
|   | 交联聚维酮     | 60g  |
| 5 | 聚乙二醇 6000 | 5g   |
|   | 硬脂酰富马酸钠   | 5g   |
|   | 水         | 120g |

共计 制成 1000 粒

制法：同实施例 6。

10 实施例 10、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|    |           |       |
|----|-----------|-------|
|    | 广金钱草总黄酮   | 50g   |
|    | 微晶纤维素     | 50g   |
|    | 乳糖        | 50g   |
| 15 | 聚乙二醇 6000 | 2g    |
|    | 硬脂酸镁      | 2g    |
|    | 乙醇        | 120 g |
|    | 水         | 40g   |

共计 制成 1000 粒

20 制法：同实施例 6。

实施例 11、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|    |           |       |
|----|-----------|-------|
|    | 广金钱草总黄酮   | 66.5g |
|    | 微晶纤维素     | 40g   |
| 25 | 交联羧甲基纤维素钠 | 40g   |
|    | 交联聚维酮     | 30g   |
|    | 聚乙二醇 6000 | 10g   |
|    | 硬脂酸镁      | 5g    |
|    | 水         | 200g  |

30 共计 制成 1000 粒

制法：同实施例 6。

溶出度测定方法：同实施例 5，测定溶出度为 90.0%。

实施例 12、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|   |                     |       |
|---|---------------------|-------|
|   | 广金钱草总黄酮             | 66.5g |
|   | 微晶纤维素               | 50g   |
|   | 乳糖                  | 50g   |
|   | 羧甲基纤维素钙             | 30g   |
| 5 | 聚维酮 K <sub>30</sub> | 2g    |
|   | 硬脂酸镁                | 5g    |
|   | 水                   | 180g  |

共计 制成 1000 粒

制法：同实施例 6。

10 实施例 13、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|    |                     |      |
|----|---------------------|------|
|    | 广金钱草总黄酮             | 80g  |
|    | 微晶纤维素               | 35g  |
|    | 乳糖                  | 30g  |
| 15 | 聚维酮 K <sub>30</sub> | 0.1g |
|    | 硬脂酸镁                | 5g   |
|    | 水                   | 80g  |

共计 制成 1000 粒

制法：同实施例 5。

20 实施例 14、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|    |           |      |
|----|-----------|------|
|    | 广金钱草总黄酮   | 100g |
|    | 微晶纤维素     | 40g  |
|    | 交联羧甲基纤维素钠 | 20g  |
| 25 | 交联聚维酮     | 40g  |
|    | 聚乙二醇 6000 | 10g  |
|    | 硬脂酸镁      | 10g  |
|    | 水         | 210g |

共计 制成 1000 粒

30 制法：同实施例 6。

实施例 15、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|  |         |      |
|--|---------|------|
|  | 广金钱草总黄酮 | 100g |
|  | 乳糖      | 60g  |

|   |           |       |
|---|-----------|-------|
|   | 交联羧甲基纤维素钠 | 35g   |
|   | 羟丙甲纤维素    | 0.1g  |
|   | 微粉硅胶      | 2g    |
|   | 乙醇        | 100 g |
| 5 | 水         | 10g   |

共计 制成 1000 粒

制法：同实施例 6。

实施例 16、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|    |                     |      |
|----|---------------------|------|
| 10 | 广金钱草总黄酮             | 120g |
|    | 微晶纤维素               | 40g  |
|    | 乳糖                  | 40g  |
|    | 聚维酮 K <sub>30</sub> | 1g   |
|    | 聚乙二醇 6000           | 1g   |
| 15 | 微粉硅胶                | 2g   |
|    | 乙醇                  | 96 g |
|    | 水                   | 24g  |

共计 制成 1000 粒

制法：同实施例 6。

20 实施例 17、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|    |                     |       |
|----|---------------------|-------|
|    | 广金钱草总黄酮             | 120g  |
|    | 羟丙甲纤维素              | 1g    |
|    | 乳糖                  | 120g  |
| 25 | 聚维酮 K <sub>30</sub> | 1g    |
|    | 硬脂酸镁                | 1g    |
|    | 乙醇                  | 100 g |
|    | 水                   | 20g   |

共计 制成 1000 粒

30 制法：同实施例 6。

实施例 18、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|  |         |      |
|--|---------|------|
|  | 广金钱草总黄酮 | 120g |
|  | 微晶纤维素   | 40g  |

|           |      |
|-----------|------|
| 乳糖        | 40g  |
| 聚乙二醇 6000 | 2g   |
| 硬脂酸镁      | 2g   |
| 水         | 120g |

5                    共计                    制成 1000 粒

制法：同实施例 6。

实施例 19、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|    |           |       |
|----|-----------|-------|
| 10 | 广金钱草总黄酮   | 150g  |
|    | 微晶纤维素     | 30g   |
|    | 乳糖        | 30g   |
|    | 交联聚维酮     | 80g   |
|    | 聚乙二醇 6000 | 5g    |
|    | 硬脂酰富马酸钠   | 5g    |
| 15 | 乙醇        | 130 g |
|    | 水         | 45g   |

共计                    制成 1000 粒

制法：同实施例 6。

实施例 20、广金钱草总黄酮胶囊的制备

20                    处方：

|    |                     |      |
|----|---------------------|------|
|    | 广金钱草总黄酮             | 150g |
|    | 微晶纤维素               | 30g  |
|    | 乳糖                  | 20g  |
|    | 聚维酮 K <sub>30</sub> | 1.2g |
| 25 | 微粉硅胶                | 2g   |
|    | 水                   | 80g  |

共计                    制成 1000 粒

制法：同实施例 5。

溶出度测定方法：同实施例 5，测定溶出度为 88.9%。

30                    实施例 21、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|         |      |
|---------|------|
| 广金钱草总黄酮 | 200g |
| 微晶纤维素   | 30g  |
| 乳糖      | 30g  |

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| 聚维酮 K <sub>30</sub> | 2g        |
| 微粉硅胶                | 2g        |
| 水                   | 120g      |
| <hr/>               |           |
| 共计                  | 制成 1000 粒 |

5 制法：同实施例 5。

实施例 22、广金钱草总黄酮胶囊的制备

处方：

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| 广金钱草总黄酮             | 400g      |
| 微晶纤维素               | 50g       |
| 10 乳糖               | 50g       |
| 聚维酮 K <sub>30</sub> | 2g        |
| 微粉硅胶                | 4g        |
| 水                   | 200g      |
| <hr/>               |           |
| 共计                  | 制成 1000 粒 |

15 制法：同实施例 5。

实施例 23、广金钱草总黄酮胶囊的溶出度测定

对比实施例的广金钱草总黄酮的制备方法与本发明实施例 4 的制备方法相同；对比实施例的处方与本发明实施例 6 的处方相同。

不同之处在于，本发明的实施例采用的是流化床制粒工艺得到广金钱草总黄酮胶囊，  
20 而对比实施例采用的是普通的湿法制粒工艺，并采用对比实施例制备得到广金钱草总黄酮胶囊。

对比实施例的处方：

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| 广金钱草总黄酮             | 133g      |
| 微晶纤维素               | 30g       |
| 25 乳糖               | 37g       |
| 聚维酮 K <sub>30</sub> | 1g        |
| 交联羧甲基纤维素钠           | 20 g      |
| 微粉硅胶                | 1g        |
| 水                   | 120g      |
| <hr/>               |           |
| 30 共计               | 制成 1000 粒 |

对比实施例的制备方法如下：

a. 广金钱草总黄酮提取物按实施例 4 的方法制备；

b. 分别将处方量的广金钱草总黄酮提取物原料 133 克、以及微晶纤维素 30 克、乳糖 37 克、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 克、交联羧甲基纤维素钠 20 克，过 80 目筛，备用；将粘合剂聚维酮

K<sub>30</sub> 溶于 120 克水中，搅拌均匀配成聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液，备用；

c. 将乳糖、微晶纤维素混合均匀，再与广金钱草总黄酮提取物混合均匀，加入聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液，搅匀，制成软材，制粒，55℃烘干，整粒，加入交联羧甲基纤维素钠，过 80 目筛，取 40~80 目颗粒，加入微粉硅胶，混合均匀，进行胶囊灌装，即得。

5 溶出度测定按照实施例 5 所述的《中国药典》2010 版二部附录 XC 第一法的溶出度测定法。以时间为横坐标，累计释放度为纵坐标，绘制体外溶出曲线。

将对比实施例与实施例 6 分别制备得到的广金钱草总黄酮胶囊进行溶出度测定，溶出度具体结果见表 1、体外溶出比较曲线见附图 2。

表 1、广金钱草总黄酮胶囊两种不同的工艺测定的溶出度结果

| 实施例   | 制剂工艺  | 溶出度(%) |
|-------|-------|--------|
| 对比实施例 | 湿法制粒  | 73.6   |
| 实施例 6 | 流化床制粒 | 89.9   |

10 实施例 24、广金钱草总黄酮的一般药理学实验

实验目的：观察广金钱草总黄酮对动物一般行为、状态、中枢神经系统、消化系统等药理作用。

实验动物及给药：昆明种小鼠，雌性，体重 18-22 克，由军事医学科学院实验动物中心提供，实验动物质量许可证号：SCXK（军）2002-001，动物饲养于该中心小鼠实验房，

15 实验设施证明编号为 SYXK（军）2002-001。

实验分组：实验分 4 个组，即对照组（灌服 0.5%羧甲基纤维素钠）、广金钱草总黄酮小剂量组（75mg/kg）、广金钱草总黄酮中剂量组（150mg/kg）、广金钱草总黄酮高剂量组（300mg/kg）。每组 10-20 只。给药途径为一次性灌胃，给药容量为 0.6 毫升/鼠。

观察指标及结果：

20 1.1 广金钱草总黄酮对小鼠一般状态及行为的影响

采用 Bastian 分级法对动物一般行为进行观察，每组 10 只小鼠，于灌胃后 15 分钟开始观察，观察内容包括精神、步态、眼睛、尾巴、皮毛及粪便等，连续观察 60 分钟，24 小时再观察 1 次。

25 经对小鼠一般状态及行为的观察，小鼠灌服广金钱草总黄酮小、中、大剂量组（75mg/kg、150mg/kg、300mg/kg）对动物行为、反应、活动、情绪、步态正常无明显变化，与对照组相比无明显差别。

1.2 广金钱草总黄酮对自发活动的影响

用光电管法记录的结果表明，小鼠灌服不同剂量的广金钱草总黄酮，用药动物自发活动与对照组无明显差异，具体数据见表 2。

30 表 2 小鼠灌服广金钱草总黄酮对自发活动的影响

| 动物数 | 给药剂量 | 药前（次/3 分 | 药后（次/3 分钟） |
|-----|------|----------|------------|
|-----|------|----------|------------|

| (只) | (mg/kg) | 钟)       | 30 分钟    | 60 分钟    | 120 分钟   |
|-----|---------|----------|----------|----------|----------|
| 20  | 0       | 43.5±7.2 | 41.8±3.3 | 40.3±3.1 | 37.8±2.2 |
| 20  | 75      | 43.8±5.0 | 41.3±3.1 | 39.8±3.3 | 38.5±1.3 |
| 20  | 150     | 44.8±5.0 | 39.8±2.2 | 39.3±1.7 | 39.5±1.3 |
| 20  | 300     | 43.5±4.2 | 40.5±1.9 | 39.8±2.2 | 39.5±1.9 |

1.3 广金钱草总黄酮对小鼠中枢神经系统兴奋性的影响

小鼠灌服广金钱草总黄酮后，在动物双耳涂上适量的生理盐水，以鱼嘴夹夹住双侧耳尖部通电，电压为 110 伏，刺激时间为 0.3 秒，观察小鼠惊厥持续时间。

结果显示：广金钱草总黄酮小、中、大剂量组（75mg/kg、150mg/kg、300mg/kg）与对照 5 组比较，对小鼠电刺激所致惊厥持续时间无明显延长或缩短，惊厥发生率也无变化（具体数据见表 3）。提示小鼠灌胃广金钱草总黄酮对动物中枢神经系统兴奋性无明显影响。

表 3 小鼠灌服广金钱草总黄酮对小鼠中枢神经系统兴奋性的影响

| 动物数（只） | 体重（克）    | 给药剂量<br>(mg/kg) | 惊厥持续时间（秒） |
|--------|----------|-----------------|-----------|
| 10     | 21.1±0.6 | 0               | 32.8±5.3  |
| 10     | 20.9±0.8 | 75              | 37.1±8.1  |
| 10     | 20.3±0.7 | 150             | 37.7±6.0  |
| 10     | 21.0±0.9 | 300             | 35.5±8.7  |

1.4 广金钱草总黄酮对小鼠消化系统的影响

每组实验 10 只小鼠，实验前小鼠禁食 12 小时，灌胃广金钱草总黄酮 1 小时后，再用 10 5%碳末和 10%阿拉伯胶制成的混悬液灌胃，0.2 毫升/只。灌胃后 20 分钟处死动物，取出全部胃肠道，将其展放在玻璃板上，用尺测量幽门距碳末的前沿的距离，计算其与胃肠道全长的百分比。结果显示：广金钱草总黄酮对小鼠胃肠道运动无明显影响。具体数据见表 4。

表 4 小鼠灌服广金钱草总黄酮对肠推进率的影响

| 给药剂量<br>(mg/kg) | 胃肠全长（厘米） | 幽门距碳末前沿的距离<br>(厘米) | 推进率<br>(%) |
|-----------------|----------|--------------------|------------|
| 0               | 52.2±1.9 | 30.2±2.4           | 57.8±4.2   |
| 75              | 52.5±1.7 | 31.6±2.4           | 58.1±3.5   |
| 150             | 52.3±2.3 | 28.8±3.5           | 56.8±5.0   |
| 300             | 52.0±1.9 | 29.8±2.9           | 58.0±3.4   |

实施例 25、广金钱草总黄酮的动物药效学实验

1.1 广金钱草总黄酮对大鼠乙二醇性草酸钙肾结石治疗作用实验

与对照组（对照组大鼠灌服 0.5%羧甲基纤维素钠）相比，广金钱草总黄酮四个剂量组（50mg/kg/天、100mg/kg/天、200mg/kg/天、400mg/kg/天）能明显抑制肾脏中草酸钙结晶

聚合体数量, 量效关系( $P<0.05-0.01$ ), 降低肾结石形成率和血清中的肌酐和尿酸含量( $P<0.05-0.01$ ), 改善大鼠肾功能。

### 1.2 广金钱草总黄酮大鼠乙二醇中毒性草酸钙肾结石预防作用实验

与对照组(对照组大鼠灌服 0.5%羧甲基纤维素钠)相比, 广金钱草总黄酮三个剂量组  
5 (50mg/kg/天、100mg/kg/天、200mg/kg/天)均能减轻肾盂扩张, 降低结石形成率, 减少肾草酸钙结聚集体 ( $P<0.01-0.001$ ), 降低血清中肌酐和尿酸含量( $P<0.05-0.01$ )。

### 1.3 广金钱草总黄酮对植入大鼠膀胱内人的膀胱结石溶石作用实验

与对照组(对照组大鼠灌服 0.5%羧甲基纤维素钠)比, 广金钱草总黄酮三个剂量组  
10 (100mg/kg/天、200mg/kg/天、400mg/kg/天)均具有溶石和减少新结石形成的作用。100mg/kg 组结石重量减轻( $P<0.05$ ), 200mg/kg 组结石重量减轻( $P<0.05$ ), 20%结石溶解, 400mg/kg 组结石重量减轻( $P<0.01$ ), 30%结石溶解。

### 1.4 广金钱草总黄酮对乙二醇性肾结石大鼠和正常大鼠的利尿作用实验。

与模型组比, 广金钱草总黄酮三个剂量组(50mg/kg/天、100mg/kg/天、200mg/kg/天)一次给药后 6h 尿排出总量, 正常对照排出总量 48.1ml, 用药组 76.4-89.5ml 比正常对照组  
15 高出 29-36ml。结石大鼠给药 4 周治疗后, 12 小时内尿排出明显增加, 比模型组增加 12-36%。

### 1.5 广金钱草总黄酮大鼠足跖注射新鲜蛋清肿胀度和肿胀率实验

与对照组(对照组大鼠灌服 0.5%羧甲基纤维素钠)比, 广金钱草总黄酮三个剂量组  
20 (100mg/kg/天、200mg/kg/天、400mg/kg/天)能减轻大鼠足跖注射新鲜蛋清引起的肿胀度和肿胀率, 提示广金钱草总黄酮胶囊具有一定的消炎作用, 并对肉芽组织增生有明显的抑制作用。

## 实施例 26、广金钱草总黄酮胶囊的动物急性毒性实验

### 1.1 小鼠灌胃广金钱草总黄酮胶囊急性毒性实验

试验分 6 组, 每组 20 只动物, 雌雄各半, 组间间距为 0.85。药后动物出现活动减少, 步态不稳, 呼吸微弱, 多数死亡动物分布在药后 1 小时内, 个别死亡动物分布在药后 1-6  
25 小时。用 Bliss 法统计, 雌性动物 LD50 为 18.162g/kg, 95%的可信限, 上限为 20.199g/kg, 下限为 16.326g/kg; 雄性动物 LD50 为 17.084g/kg, 95%的可信限, 上限为 18.975g/kg, 下限为 15.301g/kg。雌性和雄性动物 LD50 无明显差别。根据上述结果, 可以认为广金钱草总黄酮是一种基本无毒的受试药。

### 1.2 大鼠灌胃广金钱草总黄酮胶囊急性毒性实验

按《单次口服固定剂量法》进行试验。预备试验中大鼠以 2000mg/kg 给药, 药后动物  
30 无明显急性毒性反应, 故以 2000mg/kg 固定剂量做正式试验。

试验分对照组和广金钱草总黄酮组, 每组 10 只动物, 雌雄各半。给药组动物一次灌胃广金钱草总黄酮 2000mg/kg, 容积为 2.0ml/100g 体重。对照组动物一次灌胃 0.5%羧甲基纤维素钠 2.0ml/100g 体重。

给药组动物药后 3 小时内出现懒动, 药后 1 天大便呈灰黑色, 进食量稍有下降, 体重增长受到轻度抑制, 药后 7 天恢复至对照组水平。根据上述结果, 可以认为广金钱草总黄酮是一种无严重急性中毒危险的受试药。

#### 实施例 27、广金钱草总黄酮胶囊的动物长期毒性实验

##### 5 1.1 大鼠灌服广金钱草总黄酮胶囊长期毒性实验

试验设计低、中、高 200mg/kg/天、600mg/kg/天、1800mg/kg/天三个剂量组和对照组(对照组大鼠灌服 0.5%羧甲基纤维素钠), 约相当于人用剂量的 11.7 倍、35.1 倍、105.3 倍。给药途径为灌胃, 每周 6 次, 连续 26 周。观测试验动物一般药物反应、尿液生化、外周血有形成分、凝血时间、血清生化、脏器重量及组织病理学等指标。

10 结果表明: 在试验期内, 各组动物均活存到预定活杀期内。对照组、低剂量及中剂量组动物活泼好动、毛顺而亮、大便成粒。药后 14-26 周, 高剂量组个别动物形体稍显消瘦, 毛色稍黄而乱; 在给药的 26 周内, 高剂量组雌性动物给药 15-26 周、雄性动物给药 21 周至停药 2 周体重增长受到轻度抑制, 但与对照组比较没有统计差别。停药 4 周, 高剂量组动物体重增长恢复至对照组水平; 给药 26 周, 高剂量组雄性动物天门冬氨酸氨基转移酶明  
15 显高于对照组 ( $P<0.05$ ); 血清胆红素总量含量在给药 13 周, 中剂量组雄性和雌性动物均明显高于对照组 ( $P<0.05$ ); 在给药 26 周, 高剂量组雄性动物血清总胆固醇含量明显低于对照组 ( $P<0.01$ )。停药 4 周, 中剂量组血清总胆固醇含量仍然明显低于对照组。这些变化可能与广金钱草总黄酮的药理效应有关。其他生化指标各组间没有明显差别。停药 4 周, 上述有变化的观测指标恢复至对照组水平。

20 组织学检查, 各剂量组均未发现与广金钱草总黄酮用药相关的病理学改变。

##### 1.2 比格犬口服广金钱草总黄酮胶囊长期毒性实验

广金钱草总黄酮胶囊低、中、高 (100mg/kg/天、300mg/kg/天、900mg/kg/天) 三个剂量组和对照组 (对照组比格犬灌服 0.5%羧甲基纤维素钠), 每组 6 只动物, 选择状态正常的动物进行试验前各项指标检查 2~3 次, 根据各项指标检查结果再次选择动物, 按均衡和  
25 随机的原则进行分组。雌雄各半。

结果表明: 试验动物均活存到预定处理时间。试验期间, 各组动物毛色光亮, 食欲佳, 体温正常。药后 4.5-6.0 个月, 高剂量组有个别动物发生食欲稍差。停药 1 个月, 上述有变化的观测指标, 恢复至对照组水平; 在给药期内, 高剂量组动物在给药期内体重增长受到明显抑制, 给药 6.0 个月, 与正常对照组比差异明显。停药 1 个月, 上述有变化的观测指  
30 标, 恢复至对照组水平; 给药 6.0 个月, 高剂量组动物天门冬氨酸氨基转移酶活性和尿素氮的水平明显高于对照组; 给药期间各组总胆红素和总胆固醇水平有所升高; 停药后 1 个月, 上述指标均恢复至正常水平。

组织学检查, 各剂量组均未发现与广金钱草总黄酮用药相关的病理学改变。

实施例 28、广金钱草总黄酮胶囊治疗尿路结石 (湿热蕴结) 有效性、安全性的随机、

双盲、多剂量组间平行对照、多中心 II 期临床试验

药物临床试验批件：2007L04844

临床试验纳入标准：(1) 肾盂结石和输尿管结石；(2) 年龄在 18~65 岁之间；(3) 结石直径  $0.4\text{cm} < \text{结石直径} \leq 1.0\text{cm}$ ；(4) 肾功能良好，尤其患侧肾功能良好，若患者有肾积水，  
5 则肾积水程度在中度以下；(5) 全身一般情况良好，生活能自理；(6) 对本研究知情同意，并签署知情同意书。

临床试验排除标准：(1) 肾、输尿管连接部，或结石远端输尿管有畸形、狭窄、梗阻及手术疤痕粘连等；(2) 重度 (III 型) 肾积水；(3) 持续严重血尿，甚至休克；(4) 急性梗阻性少尿、无尿；(5) 妊娠期、哺乳妇女；(6) 合并有心脑血管、肝脏、肾脏、造血系统等严重原发性疾病，或影响其生存的严重疾病 (如肿瘤或艾滋病)，或精神或法律上的残疾患者；(7) 肝功能 ALT 和/或 AST 值在正常值以外；(8) 近一个月内使用过外科干预治疗尿石症者；(9) 根据研究者的判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变，  
10 如工作环境经常变动等易造成失访的情况；(10) 近三个月内参加过药物临床试验者；(11) 已知对该类药物或其组成成份过敏者。

15 试验设计：采用区组随机、双盲、多剂量平行对照、多中心临床试验设计。

A 组--高剂量组：广金钱草总黄酮胶囊  $\times 5$  粒；

B 组--中剂量组：广金钱草总黄酮胶囊  $\times 3$  粒 + 模拟剂  $\times 2$ ；

C 组--极低剂量组：广金钱草总黄酮胶囊模拟剂  $\times 5$ 。

受试人群：符合肾盂结石、输尿管结石诊断，中医辨证符合湿热蕴结证，年龄为 18~  
20 65 岁，自愿签署知情同意书的患者。

给药方案：广金钱草总黄酮胶囊，口服，一次 5 粒模拟剂/3 粒药物+2 粒模拟剂/5 粒药物，一日 3 次；(注：广金钱草总黄酮胶囊与广金钱草总黄酮胶囊模拟剂规格均为：0.20 克/粒；广金钱草总黄酮胶囊每粒含总黄酮 133mg；广金钱草总黄酮胶囊模拟剂每粒含总黄酮 1.33mg)。给药周期：4 周。

25 有效性评价指标包括：(1)X 线检查 (KUB、IVP、Ctu/Mru/CT)；(2)单项检查：症状、体征；(3)中医证候积分。安全性评价指标包含：(1)体格检查，包括体温、呼吸、心率、静息血压等；(2)血常规、尿常规、肝功能 (ALT、AST、Tbil、ALP、 $\gamma$ -GT)，肾功能 (Cr、Bun)，凝血检查，总胆固醇；(3)心电图；(4)不良事件。

所有的统计检验均采用双侧检验，P 值小于或等于 0.05 作为判断有统计学意义的标准  
30 (特别说明的除外)。

统计分析人群：

全分析集(Full Analysis Set, FAS)：指尽可能接近意向性分析原则的理想的受试者集(包括所有随机化入组，并至少接受一次治疗的全部受试者)。

符合方案集(Per Protocol Set, PPS)：所有符合试验治疗方案、依从性好、使用试验药

物数量在 80%~120%、完成 CRF 规定填写内容的病例，主要变量可以测定，基线变量没有缺失，没有对试验方案的重大违反。

安全集(Safety Analysis Set, SS): 所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。

5 主要变量及综合疗效分析分别选用全分析集和符合方案集；人口统计学和其他基线特征均选用全分析集、其他疗效指标分析均选用符合方案集；安全性指标分析选用安全集。

本试验共入组患者 68 例，其中高剂量组、中剂量组和极低剂量组分别为 22 例、24 例和 22 例。高剂量组 22 例、中剂量组 23 例和极低剂量组 22 例进入 FAS 集，高剂量组 20 例、中剂量组 22 例和极低剂量组 22 例进入 PPS 集，高剂量组 22 例、中剂量组 23 例和极低剂量组 22 例进入 SS 集。高剂量组 2 例和中剂量组 2 例脱落，中剂量组 1 例剔除，三组  
10 脱落剔除率差别无统计学意义 ( $P=0.3652$ )。高剂量组 3 例和中剂量组 2 例依从性差，三组依从性差发生率差别无统计学意义 ( $P=0.2220$ )。三组患者人口学特征、生命体征、伴随疾病等方面的分布相近，差异无统计学意义。三组患者基线时结石情况和中医主症证候分级等方面的差异均无统计学意义。

#### 1. 主要疗效指标：结石排出有效率

15 FAS 结果：高剂量组的结石排出有效率为 63.64%，中剂量组为 69.57%，极低剂量组为 50.00%，经控制中心效应的 logisitc 回归分析，高剂量组与中剂量组的差异无统计学意义 ( $P=0.6857$ )，高剂量组与极低剂量组的差异无统计学意义 ( $P=0.3476$ )，中剂量组与极低剂量组的差异无统计学意义 ( $P=0.1806$ )。

PPS 结果：高剂量组的结石排出有效率为 70%，中剂量组为 72.73%，极低剂量组为  
20 50.00%，经控制中心效应的 logisitc 回归分析，高剂量组与中剂量组的差异无统计学意义 ( $P=0.9168$ )，高剂量组与极低剂量组的差异无统计学意义 ( $P=0.1764$ )，中剂量组与极低剂量组的差异无统计学意义 ( $P=0.1366$ )

#### 2. 次要疗效指标

##### 2.1 排石时间

25 FAS 结果：高剂量组治疗后 14 天和 28 天的排石率分别为 35.00%和 35.00%，中剂量组分别为 43.48%和 26.09%，极低剂量组分别为 36.36%和 13.64%，经 CMH $\chi^2$  检验分析，三组排石时间的差异无统计学意义 ( $P=0.4489$ )。

##### 2.2 中医证候

30 FAS 结果：三组有效率分别为：高剂量组 85%，中剂量组 95.65%，极低剂量组 77.27%。经 Kruskal-Wallis 检验分析，三组的差异无统计学意义 ( $P=0.5841$ )。

广金钱草总黄酮胶囊治疗尿路结石（湿热蕴结）有效性、安全性的随机、双盲、多剂量组间平行对照、多中心 II 期临床试验结果表明：广金钱草总黄酮胶囊治疗尿路结石（湿热蕴结）的有效率为 95.65%（胶囊每粒含广金钱草总黄酮提取物 133mg，口服，每日 3 次，每次 3 粒，给药周期为 4 周）。

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、  
或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点  
包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不一  
5 定指的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何  
的一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。

尽管已经示出和描述了本发明的实施例，本领域的普通技术人员可以理解：在不脱离  
本发明的原理和宗旨的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型，本发  
明的范围由权利要求及其等同物限定。

10

15

20

25

30

## 权利要求书

1、一种广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，包含：

广金钱草总黄酮作为活性成分，其中，所述广金钱草总黄酮是以广金钱草醇提取物的形式提供的。

5 2、根据权利要求1所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述广金钱草醇提取物是通过下列步骤获得的：

利用乙醇对广金钱草药材进行加热回流，以便获得广金钱草提取液，其中，所述乙醇的浓度为50~95%，所述乙醇的重量是所述广金钱草药材的8~14倍；

将所述广金钱草提取液进行浓缩处理，以便除去乙醇；以及

10 将经过浓缩处理的广金钱草提取液进行大孔吸附树脂柱处理，以便获得所述广金钱草醇提取物。

3、根据权利要求2所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述广金钱草提取液是通过将所述广金钱草药材用8~14倍药材重量的50%~95%乙醇进行加热回流，提取1-3次，每次1~3小时，并合并醇提取液而获得的。

15 4、根据权利要求1-3任一项所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述广金钱草总黄酮胶囊包括药学上可接受的药用赋形剂，其中，所述药学上可接受的药用赋形剂包括填充剂、粘合剂。

5、根据权利要求4所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述填充剂为选自玉米淀粉、糊精、乳糖、预胶化淀粉、蔗糖、微晶纤维素、甘露醇、山梨醇、木糖醇、磷酸氢钙、碳酸钙的至少一种。

20 6、根据权利要求4或5所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述粘合剂为选自淀粉糊、羟丙甲纤维素、聚维酮K<sub>30</sub>、聚维酮K<sub>25</sub>、聚乙二醇6000、甲基纤维素、乙醇的至少一种。

7、根据权利要求4-6任一项所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述药学上可接受的药用赋形剂进一步包括润湿剂、崩解剂、润滑剂。

8、根据权利要求7所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述润湿剂为选自水、乙醇的至少一种。

9、根据权利要求7或8所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述崩解剂为选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、干淀粉、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙的至少一种。

10、根据权利要求7-9任一项所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述润滑剂为选自硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠、苯甲酸钠、和硬脂酰富马酸钠的至少一种。

11、根据权利要求4-10所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，

按照重量份数,所述广金钱草总黄酮胶囊包含:广金钱草总黄酮 33-400 重量份、填充剂 30-120 重量份、粘合剂 0.1-10 重量份、崩解剂 1-80 重量份、润滑剂 1-10 重量份、润湿剂 80-210 重量份。

12、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊,其特征在于,按照重量份数,所述  
5 广金钱草总黄酮胶囊包含:广金钱草总黄酮 33 重量份、微晶纤维素 66 重量份、乳糖 66 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 10 重量份、硬脂酰富马酸钠 1 重量份、水 120 重量份。

13、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊,其特征在于,按照重量份数,所述  
10 广金钱草总黄酮胶囊包含:广金钱草总黄酮 33 重量份、微晶纤维素 33 重量份、乳糖 33 重量份、交联聚维酮 60 重量份、聚乙二醇 6000 5 重量份、硬脂酰富马酸钠 5 重量份、水 120 重量份。

14、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊,其特征在于,按照重量份数,所述  
广金钱草总黄酮胶囊包含:广金钱草总黄酮 50 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、聚乙二醇 6000 2 重量份、硬脂酸镁 2 重量份、乙醇 120 重量份、水 40 重量份。

15、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊,其特征在于,按照重量份数,所述  
15 广金钱草总黄酮胶囊包含:广金钱草总黄酮 66.5 重量份、微晶纤维素 40 重量份、交联羧甲基纤维素钠 40 重量份、交联聚维酮 30 重量份、聚乙二醇 6000 10 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 200 重量份。

16、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊,其特征在于,按照重量份数,所述  
20 广金钱草总黄酮胶囊包含:广金钱草总黄酮 66.5 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、羧甲基纤维素钙 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 180 重量份。

17、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊,其特征在于,按照重量份数,所述  
25 广金钱草总黄酮胶囊包含:广金钱草总黄酮 80 重量份、微晶纤维素 35 重量份、乳糖 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 0.1 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 80 重量份。

18、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊,其特征在于,按照重量份数,所述  
广金钱草总黄酮胶囊包含:广金钱草总黄酮 100 重量份、乳糖 60 重量份、交联羧甲基纤维素钠 35 重量份、羟丙甲纤维素 0.1 重量份、微粉硅胶 2 重量份、乙醇 100 重量份、水 10 重量份。

19、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊,其特征在于,按照重量份数,所述  
30 广金钱草总黄酮胶囊包含:广金钱草总黄酮 100 重量份、微晶纤维素 40 重量份、交联羧甲基纤维素钠 20 重量份、交联聚维酮 40 重量份、聚乙二醇 6000 10 重量份、硬脂酸镁 10 重量份、水 210 重量份。

20、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊,其特征在于,按照重量份数,所述

广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 120 重量份、微晶纤维素 40 重量份、乳糖 40 重量份、聚乙二醇 6000 2 重量份、硬脂酸镁 2 重量份、水 120 重量份。

21、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，按照重量份数，所述广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 120 重量份、乳糖 120 重量份、羟丙甲纤维素 1 重量份、硬脂酸镁 1 重量份、乙醇 100 重量份、水 20 重量份。

22、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，按照重量份数，所述广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 120 重量份、微晶纤维素 40 重量份、乳糖 40 重量份、聚乙二醇 6000 1 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、微粉硅胶 2 重量份、乙醇 96 重量份、水 24 重量份。

23、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，按照重量份数，所述广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 37 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、水 120 重量份。

24、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，按照重量份数，所述广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 37 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 20 重量份、微粉硅胶 1 重量份、水 120 重量份。

25、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，按照重量份数，所述广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 33 重量份、乳糖 33 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 15 重量份、微粉硅胶 1 重量份、水 120 重量份。

26、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，按照重量份数，所述广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 150 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 30 重量份、交联聚维酮 80 重量份、聚乙二醇 6000 5 重量份、硬脂酰富马酸钠 5 重量份、乙醇 130 重量份、水 45 重量份。

27、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，按照重量份数，所述广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 150 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 20 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1.2 重量份、微粉硅胶 2 重量份、水 80 重量份。

28、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，按照重量份数，所述广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 200 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、微粉硅胶 2 重量份、水 120 重量份。

29、根据权利要求 11 所述的广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，按照重量份数，所述广金钱草总黄酮胶囊包含：广金钱草总黄酮 400 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、微粉硅胶 4 重量份、水 200 重量份。

30、一种制备广金钱草总黄酮胶囊的方法，其特征在于，包括：

(1) 提供广金钱草总黄酮, 其中, 所述广金钱草总黄酮是以广金钱草醇提取物的形式提供的; 以及

(2) 利用药学上可接受的药用赋形剂, 将所述广金钱草提取物制成胶囊剂。

31、根据权利要求 30 所述的方法, 其特征在于, 所述提供广金钱草提取物进一步包括  
5 下列步骤:

将广金钱草进行加醇提取, 以便获得广金钱草提取液, 以及将所述广金钱草提取液进行纯化, 以便获得所述广金钱草醇提取物。

32、根据权利要求 31 所述的方法, 其特征在于, 所述广金钱草醇提取物是通过下列步骤获得的:

10 利用乙醇对广金钱草药材进行加热回流, 以便获得广金钱草提取液, 其中, 所述乙醇的浓度为 50~95%, 所述乙醇的重量是所述广金钱草药材的 8~14 倍;

将所述广金钱草提取液进行浓缩处理, 以便除去乙醇; 以及

将经过浓缩处理的广金钱草提取液进行大孔吸附树脂柱处理, 以便获得所述广金钱草醇提取物。

15 33、根据权利要求 32 所述的方法, 其特征在于, 所述广金钱草提取液是通过将所述广金钱草药材用 8~14 倍药材重量的 50%~95%乙醇进行加热回流, 提取 1-3 次, 每次 1~3 小时, 并合并醇提取液而获得的。

34、根据权利要求 30-33 任一项所述的方法, 其特征在于, 步骤 (2) 进一步包括:

20 将所述广金钱草醇提取物与所述药学上可接受的药用赋形剂混合, 用流化床制粒, 经预热、喷液、干燥、混合、整粒后, 再进行胶囊灌装, 以便获得所述广金钱草总黄酮胶囊。

35、根据权利要求 30-34 任一项所述的方法, 其特征在于, 所述药学上可接受的药用赋形剂包括填充剂、粘合剂。

36、根据权利要求 35 所述的方法, 其特征在于, 所述填充剂为木糖醇、微晶纤维素、乳糖的至少一种。

25 37、根据权利要求 35 或 36 所述的方法, 其特征在于, 所述粘合剂为聚乙二醇 6000、聚维酮 K<sub>30</sub>、羟丙甲纤维素的至少一种。

38、根据权利要求 35-37 任一项所述的方法, 其特征在于, 所述药学上可接受的药用赋形剂进一步包括润湿剂、崩解剂、润滑剂。

39、根据权利要求 38 所述的方法, 其特征在于, 所述润湿剂为水。

30 40、根据权利要求 38 或 39 所述的方法, 其特征在于, 所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基纤维素钙的至少一种。

41、根据权利要求 38-40 任一项所述的方法, 其特征在于, 所述润滑剂为硬脂酸镁、微粉硅胶、硬脂酰富马酸钠的至少一种。

42、根据权利要求 30-41 任一项所述的制备广金钱草总黄酮胶囊的方法, 其特征在于,

包括：

称取广金钱草药材，加入 8~14 倍药材量的 50%~95%乙醇，50-60℃加热回流，提取 1~3 次，每次 1~3 小时，以便获得广金钱草的醇提取液，然后合并醇提液；

将所述醇提液浓缩至体积为 2~8 倍药材量，静置过滤后，得到滤液；

- 5 将所述滤液以每小时 1~3 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 8~12 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 6~10 倍柱床体积的 40%~95%的乙醇，以每小时 2~4 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；

- 10 将洗脱液浓缩至相对密度为 1.10~1.30 的浓缩液，浓缩液经干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮，分别将处方量的广金钱草总黄酮提取物原料、以及药学上可接受的药用赋形剂，过 60-100 目筛，备用；

按照处方，将广金钱草总黄酮、以及填充剂作为物料投入流化床中，预热 5-60 分钟，使预热至 35℃-55℃；

- 15 使用喷枪将粘合剂喷入流化床中进行制粒，保持雾化压力为 0.07-0.1 兆帕，喷液速度为 15-25 转/分钟，通过调节进风温度 50℃-65℃，将物料温度保持在 40℃-55℃，5-60 分钟内喷完所述粘合剂；

制粒结束后，通过调节进风温度 60℃-70℃，提升物料温度至 40℃-55℃，干燥 5-60 分钟；

将干燥后的颗粒降温、出料，与崩解剂在混合器中进行混合，使其通过 40-80 目筛网，整粒，加入润滑剂混合均匀，进行胶囊灌装，以便得到广金钱草总黄酮胶囊。

- 20 43、根据权利要求 42 所述的方法，其特征在于，所述制备广金钱草总黄酮胶囊的方法包括下列步骤：

称取处方量的广金钱草药材，第一次加入 12 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 2 小时，第二次加入 10 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 1.5 小时，以便获得广金钱草的醇提取液，然后合并醇提液；

- 25 将醇提液浓缩至药液体积为 5 倍药材量，静置过滤后，得到滤液；

将所述滤液以每小时 2 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 10 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 8 倍柱床体积的 60%乙醇，以每小时 2 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；

- 30 将所述洗脱液浓缩至相对密度为 1.22 的浓缩液，浓缩液经 75℃减压干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮；

分别将处方量的广金钱草总黄酮、以及微晶纤维素、乳糖、聚维酮 K<sub>30</sub>、交联羧甲基纤维素钠，过 80 目筛，备用；

按照处方，将广金钱草总黄酮、以及填充剂作为物料投入流化床中，预热 20 分钟，使预热至 45℃；

使用喷枪将粘合剂喷入流化床中进行制粒，保持雾化压力为 0.9 巴，喷液速度为 20 转/分钟，通过调节进风温度 55℃，将物料温度保持在 45℃，15 分钟喷完所述粘合剂，其中，所述为聚维酮 K<sub>30</sub>；

制粒结束后，通过调节进风温度 65℃，提升物料温度至 45℃，干燥 10 分钟；

- 5 将干燥后的颗粒降温、出料，与交联羧甲基纤维素钠在混合器中进行混合，使其通过 60 目筛网，整粒，加入微粉硅胶混合均匀，进行胶囊灌装，以便获得所述广金钱草总黄酮胶囊。

44、根据权利要求 42 或 43 所述的方法，其特征在于，包括以下步骤：

- 10 称取处方量的广金钱草药材，第一次加入 12 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 2 小时，第二次加入 10 倍药材量的 80%乙醇，55℃加热回流提取 1.5 小时，以便获得广金钱草的醇提取液，然后合并醇提液；

将所述醇提液浓缩至体积为 5 倍药材量，静置过滤后，得到滤液；

- 15 将所述滤液以每小时 2 倍柱床体积的流速通过 AB-8 大孔吸附树脂柱，吸附完毕后，先用 10 倍树脂量的水洗脱除杂，再用 8 倍柱床体积的 60%乙醇，以每小时 2 倍柱床体积的流速进行洗脱，得到洗脱液；

将所述洗脱液浓缩至相对密度为 1.22 的浓缩液，将所述浓缩液经 75℃减压干燥，粉碎，得到广金钱草总黄酮；

分别将处方量的广金钱草总黄酮的提取物原料、以及微晶纤维素、乳糖、聚维酮 K<sub>30</sub> 过 80 目筛，备用；

- 20 按照处方，将广金钱草总黄酮、以及微晶纤维素、乳糖作为物料投入流化床中，预热 20 分钟，使预热至 45℃，调整参数，并使用喷枪将粘合剂喷入流化床中进行制粒，保持雾化压力为 0.9 巴，喷液速度为 20 转/分钟，通过调节进风温度 55℃，将物料温度保持在 45℃，15 分钟喷完粘合剂，其中所述粘合剂为聚维酮 K<sub>30</sub>；

制粒结束后，通过调节进风温度 65℃，提升物料温度至 45℃，干燥 10 分钟；

- 25 将干燥后的颗粒降温、出料，过 60 目筛网，整粒，进行胶囊灌装，以便得到所述广金钱草总黄酮胶囊。

45、根据权利要求 30-44 任一项所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 33-400 重量份、填充剂 30-120 重量份、粘合剂 0.1-10 重量份、崩解剂 1-80 重量份、润滑剂 1-10 重量份、润湿剂 80-210 重量份。

- 30 46、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 33 重量份、微晶纤维素 66 重量份、乳糖 66 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 10 重量份、硬脂酰富马酸钠 1 重量份、水 120 重量份。

47、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 33 重量份、微晶纤维素 33 重量份、乳糖 33 重量份、交联聚维酮 60 重量份、聚乙二醇

6000 5 重量份、硬脂酰富马酸钠 5 重量份、水 120 重量份。

48、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 50 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、聚乙二醇 6000 2 重量份、硬脂酸镁 2 重量份、乙醇 120 重量份、水 40 重量份。

5 49、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 66.5 重量份、微晶纤维素 40 重量份、交联羧甲基纤维素钠 40 重量份、交联聚维酮 30 重量份、聚乙二醇 6000 10 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 200 重量份。

10 50、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 66.5 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、羧甲基纤维素钙 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 180 重量份。

51、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 80 重量份、微晶纤维素 35 重量份、乳糖 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 0.1 重量份、硬脂酸镁 5 重量份、水 80 重量份。

15 52、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 100 重量份、乳糖 60 重量份、交联羧甲基纤维素钠 35 重量份、羟丙甲纤维素 0.1 重量份、微粉硅胶 2 重量份、乙醇 100 重量份、水 10 重量份。

53、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 100 重量份、微晶纤维素 40 重量份、交联羧甲基纤维素钠 20 重量份、交联聚维酮 40 重量份、聚乙二醇 6000 10 重量份、硬脂酸镁 10 重量份、水 210 重量份。

20 54、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 120 重量份、微晶纤维素 40 重量份、乳糖 40 重量份、聚乙二醇 6000 2 重量份、硬脂酸镁 2 重量份、水 120 重量份。

25 55、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 120 重量份、乳糖 120 重量份、羟丙甲纤维素 1 重量份、硬脂酸镁 1 重量份、乙醇 100 重量份、水 20 重量份。

56、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 120 重量份、微晶纤维素 40 重量份、乳糖 40 重量份、聚乙二醇 6000 1 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、微粉硅胶 2 重量份、乙醇 96 重量份、水 24 重量份。

30 57、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 37 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、水 120 重量份。

58、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 37 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 20 重量份、微粉硅胶 1 重量份、水 120 重量份。

59、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 133 重量份、微晶纤维素 33 重量份、乳糖 33 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1 重量份、交联羧甲基纤维素钠 15 重量份、微粉硅胶 1 重量份、水 120 重量份。

5 60、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 150 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 30 重量份、交联聚维酮 80 重量份、聚乙二醇 6000 5 重量份、硬脂酰富马酸钠 5 重量份、乙醇 130 重量份、水 45 重量份。

61、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 150 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 20 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 1.2 重量份、微粉硅胶 2 重量份、水 80 重量份。

10 62、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 200 重量份、微晶纤维素 30 重量份、乳糖 30 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、微粉硅胶 2 重量份、水 120 重量份。

63、根据权利要求 45 所述的方法，其特征在于，按照重量份数，采用：广金钱草总黄酮 400 重量份、微晶纤维素 50 重量份、乳糖 50 重量份、聚维酮 K<sub>30</sub> 2 重量份、微粉硅胶 15 4 重量份、水 200 重量份。

64、一种广金钱草总黄酮胶囊，其特征在于，所述广金钱草总黄酮胶囊是由如权利要求 30-63 任一项所述的方法制备的。

65、权利要求 1-29 和 64 任一项所述的广金钱草总黄酮胶囊在制备药物中的用途，所述药物用于治疗尿路结石。

20

25

30