



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102895433 A

(43) 申请公布日 2013.01.30

(21) 申请号 201110210147.X

A61K 36/899 (2006.01)

(22) 申请日 2011.07.26

A61K 36/9066 (2006.01)

(71) 申请人 王登之

A61K 36/9068 (2006.01)

地址 102200 北京市昌平科技园星火街 7 号

A61P 25/00 (2006.01)

(72) 发明人 王登之 喻苗苗 朱盈 周艳

A61K 33/24 (2006.01)

高建义

A61K 33/28 (2006.01)

(51) Int. Cl.

A61K 35/02 (2006.01)

A61K 36/888 (2006.01)

A61K 35/10 (2006.01)

A61K 36/8884 (2006.01)

A61K 35/32 (2006.01)

A61K 36/8888 (2006.01)

A61K 35/56 (2006.01)

A61K 36/8945 (2006.01)

A61K 36/8965 (2006.01)

A61K 36/8966 (2006.01)

A61K 36/8967 (2006.01)

A61K 36/8968 (2006.01)

A61K 36/8969 (2006.01)

A61K 36/8984 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

读书丸新剂型处方工艺及其制备方法

(57) 摘要

一种预防或治疗健忘和记忆减退的读书丸新剂型的处方工艺及其制备方法。本发明属于生物医药领域。它以古方读书丸为基础,以石菖蒲、远志、地黄等药材为主药,主药经过预处理,必要时将部分药材或全部药材进行水提或有机溶剂获得有效成分,再与合适的药用辅料混合,最后经过一定的制剂工艺制备成新剂型。本发明改变了传统制备以全药粉碎制成丸剂的简单方法,且针对现代临床用药的特点应用新技术制成新制剂,技术产品具备安全有效、质量可控、服用方便等现代药剂的特征,尤其是有效成分生物利用度高,产品品质显著提高,其基本功效通贯心肾、安神强志、益智促记得到有效保证,对健忘症和记忆力减退的预防和治疗具有独特的临床应用价值。

1. 一种预防或治疗健忘症和记忆力减退等的读书丸新剂型处方工艺及其制备方法,其特征是由远志、石菖蒲、地黄等药材组成,经过预处理,或各药材分开单独或按一定比例混合成组合物应用一定的提取方法提取有效成分,科学地配以一定的药用辅料,经过一定制备工艺而成的新剂型。具有益气养心、安神定志的功用,对健忘症和记忆力减退等的预防和治疗具有独特的临床应用价值。

2. 权利要求 1 所述的药材组成,包括主要药材和认为需要增强治疗功效必要时添加辅助药材而组成。

3. 权利要求 2 所述的主要药材,包括如下四种或几种成分,各成分按如下重量百分比组成:

远志 :0.5-98%

石菖蒲 :1-98%

地黄 0.5-98%

菟丝子 :0-96%

4. 权利要求 2 所述的辅助药材,是指如下成分:

人参、龙眼、黄芪、川芎、当归、地骨皮、枸杞、茯苓、茯神、附子、枣仁、肉桂、白术、大枣、龙齿、独活、细辛、琥珀、郁金、龙齿、防风、枳实、桔梗、半夏、陈皮、神曲、杜仲、木香、芡实、天冬、麦冬、沙参、龙骨、党参、丹参、黄精、百合、石斛、女贞子、墨旱莲、龟板、续断、黄连、玄参、生姜、甘草、肉苁蓉、龙眼肉、巴戟天、白芍药、桑寄生、山药、赤小豆、地骨皮、柏子仁、山茱萸、皂角荚、酸枣仁、五味子、白芥子、羚羊角屑、琥珀、犀角、辰砂、金箔、半夏、胆星、贝母、白芥子、牙皂、钩藤、天竺黄、黄柏、黄芩等;

以上辅用药材可以是一种或数种的组合物、也可以不加,每一种的重量百分比含量为:0-95%。

5. 权利要求 1 所述配以一定的药用辅料,是指如下成分:

冰片、微晶纤维素、淀粉、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、硫酸钙(含二水化合物)、磷酸氢钙、微粉硅胶、聚乙二醇、泊洛沙姆、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚维酮、卡波姆、聚丙烯酸钠、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、(聚)丙烯酸树脂、蜂蜡、氢化植物油、硬脂酸、巴西棕榈蜡、甘油硬脂酸酯、丙二醇硬脂酸酯、十八烷醇、低取代羟丙基纤维素、明胶、黄原胶、卡拉胶、结冷胶(含去乙酰结冷胶)、 β -环糊精(含羟丙基 β -环糊精)、2,3-十二醇酯、二甲基亚砜、甘油、乙醇、丙醇、丙二醇、聚乙二醇(或聚乙二醇单月桂酸酯)、植物油、乙酸乙酯、聚山梨醇酯、十二烷基苯磺酸钠、月桂酸钠、十二烷基硫酸钠、苯扎氯铵、癸酸、西曲溴铵、西吡氯铵、壳聚糖、壳聚糖-4-硫代丁胺、壳聚糖-4-硫代乙醇酸、柠檬酸、碳酸氢钠、硫酸葡聚糖、氮酮、EDTA、乙二醇、L-赖氨酸、凝胶蛋白酸、溶血磷脂酰胆碱、薄荷醇、蜂蜜、油酸甲酯、油酸、卵磷脂、聚氧乙烯(20)十六烷基醚、聚L-精氨酸、5-甲氧基水杨酸钠、柠檬酸钠、脱氧胆酸钠、EDTA钠盐、甘环糊精(以及相关聚合物)、丁香油、木糖醇、甘草甜素、甘露醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、各类甜味剂、海藻酸钠、薄荷(香精)、人工合成香精(或天然香精)、山梨酸钾、苯甲酸钠、三氯化铝、橡胶、氧化锌、松香、羊毛脂、汽油、液状石蜡、凡士林、滑石粉等;

以上药用辅料可以是一种或数种成分的组合物、也可以不加,每一种的重量百分比含量为:0-95%。

6. 权利要求 1 所述的提取方法,其特征在于,提取方法包括水蒸气蒸馏法、CO₂ 超临界萃取、回流法、浸渍法、煎煮法、渗漉法、超声提取法等;

提取溶剂是指使用水、或有机溶剂、或水域有机溶剂的混合物。

7. 权利要求 1 所述的制备工艺,是指如下的制备工艺:经过预处理的药材,全部或部分粉碎,或部分(或全部)提取有效成分,加入药用辅料,混合搅拌,再经制粒成型、并经过一定的防潮技术处理等制成口服固体制剂(如片剂、胶囊等)、或混溶于水或其它溶剂制成口服液体制剂或外用软(硬)膏剂或喷雾剂、或溶于溶剂再经过滤灭菌灌装制备成注射剂或乳剂等。

8. 权利要求 7 所述的防潮技术处理,是指将制备成的片剂、微丸、滴丸、颗粒等口服固体制剂包薄膜衣,即在药物片(丸)芯的表层外包一层比较稳定的高分子聚合物衣膜。

9. 权利要求 8 所述的包薄膜衣中高分子聚合物,主要包含如下成分的一种或几种组成:

羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、羟丙基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、邻苯二甲酸酯、虫胶、乙基纤维素(EC)、玉米朊、Opadry®、Opaglos、Colorcon®、ETHOCEL、METHOCEL、EUDRAGIT、丙二醇、甘油、邻苯二甲酸酯、柠檬酸酯、癸二酸酯、十二烷基硫酸钠、吐温、蓖麻油、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、微粉硅胶、硬脂酸镁、色素等;

以上高分子聚合物可以水、或乙醇做溶剂进行溶解制成包衣液按常规包衣方法包衣即可。

10. 权利要求 1 所述的新剂型,其特征在于它包括如下剂型:片剂(包括分散片、控释片、速释片)、胶囊剂(包括缓控释胶囊)、颗粒剂、丸剂(含浓缩丸)、滴丸、栓剂、膜剂、锭剂、喷雾剂、口服液、浓缩型口服液、糖浆剂、膏剂、巴布剂、泡腾剂、口腔崩解片、微丸、乳剂、注射剂,以及纳米制剂。

读书丸新剂型处方工艺及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域,具体涉及以中药为原料制备预防或治疗健忘症和记忆力减退等的复方中药,属于生物医药领域。

背景技术

[0002] 健忘症和记忆力减退是一种基于一过性和持续性记忆障碍的脑部疾病,由于生理和遗传的原因,男性的发病率明显高于女性;从病理上来看有二种原因,一是诸如脑肿瘤、脑外伤、脑炎等,造成记忆力减退或丧失,以及某些全身性严重疾病,如内分泌功能障碍、营养不良、慢性中毒等,也会损害大脑造成健忘。二是大脑皮层记忆功能出现问题,如成年人学东西,记忆在大脑皮层的特定部位常常扎得不深,从而导致健忘。

[0003] 当代社会电子产品的频繁,25岁到45岁的年轻人患健忘症愈来愈多。由于经常使用电子产品,造成了大脑利用率相对降低,依赖电脑使得大脑活动变少,血液的流动也相应降低,以至影响到大脑机能,造成记忆力下降。

[0004] 失眠或少眠对于健忘有不可忽视的影响力。失眠是一般意义上健忘的罪魁祸首,它使大脑长期处于弱兴奋状态,因此极不容易接纳外来信息,无法将记忆固化,某些信息元也会因此丢失。而当这种病症持续过长时间时,会引发心理障碍,让他们更难回忆起忘记的东西。目前西药治疗健忘症和记忆力减退等证主要有胆碱酯酶抑制剂、脑循环改善剂、钙离子拮抗剂、神经营养因子、抗氧化剂、雌激素等。由于西药疗效不确切,毒副作用大,加上发病机制至今尚未明确,按照化学药研发模式筛选出能有效防治该证的化合物困难较大。因此,以中医药理论为基础,从中药中寻找防治的有效药物,已成为国内研究的主要趋势。

[0005] 从中医角度来看,健忘症属于“多因思虑过度、脾虚生化乏源、心肾不足、脑髓失养所致”,是气不能均匀释放所致。正所谓上气不足。由于到脑部的气不足,脑的血液量减少导致记忆力减退。有孕育经历的女性有更多的体验。据统计,健忘症患者中女性占了60%,而家庭主妇80%以上有健忘症经历。

[0006] 现代药理研究表明读书丸有广泛的药理活性作用,特别是在补养心肾、益气活血、利窍通络、升清健脑等方面有明显的作用。读书丸具有明显拮抗化学药物所致的记忆障碍,改善模型动物的学习记忆功能,同时能够调节实验动物脑组织的儿茶酚胺类激素和环核苷酸水平,其作用机制可能与中枢胆碱能、单胺能神经系统,氨基酸类、肽类神经递质及脑蛋白合成等方有直接的关系。因此,读书丸有望在治疗健忘症和记忆力减退等方面发挥其优势。纵观读书丸制剂方面的研究,主要沿用传统的制备方法,这限制了读书丸的应用和发展。因此,对读书丸新剂型的深入研究可以使这一传统中药方剂泛发出新的生命力,扩大其在现代临床方面的应用。

发明内容

[0007] 本发明是提供一种预防或治疗健忘症和记忆力减退等的读书丸新剂型处方工艺及其制备方法,其特征是以远志、石菖蒲、地黄、菟丝子等药材组方,经过预处理,或再行经

过提取分离得到有效成分,并科学的配以其他药用辅料,经过一定的制备工艺,制备成的具有通贯心肾、益气养心、安神定志、益智促记等功用的新剂型,对健忘症和记忆力减退等的预防和治疗具有独特的临床应用价值。

[0008] 中医对健忘症和记忆力减退等的论述见于“呆病”、“神呆”、“郁证”等的论述中,中医认为健忘症和记忆力减退等的病因病机主要包括,肾虚精不生髓,脑窍失养;脏腑失调,气血亏虚,脑窍失养;痰瘀阻滞,清窍失灵等。治当健脾补肾,补精填髓;滋补气血,填髓健脑;开窍豁痰,醒神益智。

[0009] 本发明是以古代经典方剂读书丸为基础,采用现代制药技术制备而成。读书丸始见于明代徐春甫编纂《古今医统大全》(1556年),它是由“人参、远志、石菖蒲、菟丝子、地黄、地骨皮、五味子、酸枣仁、当归、川芎”各等分组成,“治健忘,能除百病,日记万言。”经过几百年的传承,已成为益气养精、安神定志之经典方剂,主要用于治疗健忘失眠、记忆力减退等证。

[0010] 本发明的具体技术方案如下:

[0011] 1. 一种预防或治疗健忘症和记忆力减退等的读书丸新剂型,各成分按照重量百分比为:药材 1.5—98%,药用辅料 0—95%,其中药材由远志、石菖蒲、地黄、菟丝子等组成。

[0012] 2. 制备工艺

[0013] 本发明的药物可以用制剂的新方法制备成各种口服、注射以及外用新型制剂。制备步骤如下:

[0014] 一、将药材洗净干燥后,粉碎过筛。

[0015] 二、将粉碎后的药材混合,也可以将部分或全部药材先经过水、或有机溶剂、或水与有机溶剂混合物提取有效成分后,再将其与其它药粉进行混合。

[0016] 三、加入一种或几种常规辅料,也可以不加入辅料。

[0017] 四、根据不同的临床需要,依据新工艺制备成口服固体制剂、口服液体制剂、或注射剂、或外用制剂、或乳剂、或粘膜给药制剂。

[0018] 五、质量检验。

[0019] 六、根据不同的剂型采用不同的容器填装即成。

[0020] 本发明的技术特点或优点如下:

[0021] 本发明将为健忘症和记忆力减退等的治疗用药提供新的选择。读书丸是益智类方剂的基本方。现代药理研究表明读书丸有广泛的药理作用,特别是在促智抗衰老、抗氧化方面有明显的作用。利用现代制药技术,将读书丸开发成各种新剂型,具有安全有效、携带及服用方便的优点。其主要创新点如下:

[0022] 1. 改变了传统的以全粉简单入药制成散剂的制剂工艺,应用现代制剂新技术,使之最终获得质量可控的新制剂。

[0023] 2. 新型制剂改变了传统制剂不增加其它增效药材、以及不加任何辅料的处方,依据需要灵活添加辅用材料,新制剂不仅质量可控,更符合临床用药的特点,可以长期储存、防霉防潮,以及方便携带和易于服用;尤其是口服固体制剂经过薄膜包衣后不仅掩盖中药的不良气味,产品质量得以显著提升。

[0024] 3. 本技术产品主要针对老年人抗健忘症和记忆力减退等症用药,发明了特别适合于脑部给药的粘膜给药制剂,使之于快速吸收、靶向给药、治疗效果将大为提高。

[0025] 4. 在必要时,提取药物的有效成分制成浓缩制剂,不仅可以减小服药量,而且有效成分更易于吸收、疗效大为提高。

具体实施方案

[0026] 实施例 1:

[0027] 处方:远志 50g、石菖蒲 50g、地黄 50g、菟丝子 50g。

[0028] 制备方法:远志、石菖蒲、地黄、菟丝子粉碎后过 80 目筛。将药粉以等量递增法混合均匀。加入 10%微晶纤维素、15%交联聚维酮、6%蔗糖,混合均匀,用 4%羟丙甲基纤维素(606)的醇溶液为粘合剂制软材,过 18 目筛制粒,60℃烘干 1h,过 20 目筛整粒,加入 0.6%硬脂酸镁混合均匀,填入 0 号、或 1 号胶囊,共制成硬胶囊剂。

[0029] 实施例 2:

[0030] 处方:地骨皮、远志、石菖蒲、川芎、五味子、地黄、菟丝子各 100g;

[0031] 制备方法:地骨皮、远志、石菖蒲、川芎、五味子、地黄、菟丝子粉碎后过 80 目筛,茯苓粉碎后过 150 目筛。将四味药粉以等量递增法混合均匀。加入 20%微晶纤维素,25%崩解剂,崩解剂为交联聚维酮和羧甲基淀粉钠按照 1:1 混合均匀,用 1%羧甲基纤维素的水溶液为粘合剂制软材,过 18 目筛制粒,60℃烘干 1h,过 20 目筛整粒,加入 6%微粉硅胶以及 0.6%硬脂酸镁混合均匀,中间体检验、压片即成分散片。

[0032] 实施例 3

[0033] 处方:

[0034] 药材:人参、远志、石菖蒲、菟丝子、生地黄、地骨皮、五味子、酸枣仁、当归、川芎各取 100 克、甘草 50 克;

[0035] 辅料:聚乙二醇 200、羟丙基-β-环糊精、十二烷基硫酸钠、冰片、纯净水、乙醇。

[0036] 制备方法:

[0037] 1. 用纯净水清洗 2-3 次,加入八倍量的纯净水,高温下用渗漉法提取、过滤得第一次提取物,滤渣再用 4 倍量的纯水渗漉法提取过滤得第二次提取液;合并二次提取液、浓缩成稠膏备用。

[0038] 2. 将辅料溶解于 15%的乙醇水溶液之中备用。

[0039] 3. 将 1 稠膏加入到 2 乙醇水溶液之中,加热搅拌溶解。

[0040] 4. 过滤、质检。

[0041] 5. 灌装于喷雾瓶中、即得读书丸(口腔/鼻)喷雾剂。