



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101953811 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 26

(21) 申请号 200910161626. X

(22) 申请日 2009. 07. 19

(71) 申请人 上海强圣医药科技有限公司

地址 200131 上海市浦东新区外高桥保税区
富特北路 432 号 603A

(72) 发明人 饶品昌 程美君 黎俊 曾良珍

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/28 (2006. 01)

A61K 31/353 (2006. 01)

A61P 25/28 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种用于防治老年性痴呆的滴丸组合物及其
制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种用于防治老年性痴呆的
滴丸组合物及其制备方法,具体是一种活性成分
(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯与药学上可接
受辅料制备用于防治老年性痴呆的滴丸组合物,
其中包括滴丸组合物的制备方法。本发明的突出
特点是为老年性痴呆患者提供了一种安全有效、
质量可控、使用方便的口服滴丸剂。

1. 一种用于防治老年性痴呆的滴丸组合物及其制备方法,包括一种活性成分(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯(简称 EGCG,下同)与药学上可接受辅料制成滴丸组合物以及滴丸组合物的制备方法。

2. 如权利要求 1 所述的活性成分 EGCG,其特征在于 EGCG 原料的纯度为 90.0%~99.5%。

3. 如权利要求 1 所述的滴丸组合物,其特征在于 EGCG 与药学上可接受的辅料含有水溶性基质和非水溶性基质、防腐剂、表面活性剂、增稠剂、抗氧剂、崩解剂、pH 稳定剂等一种或多种组合。

4. 如权利要求 3 所述的 pH 稳定剂,其特征在于 pH 稳定剂为二乙酸、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、门冬氨酸、甘氨酸、赖氨酸、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、油酸、亚麻酸、棕榈酸、L- 盐酸赖氨酸、苯甲酸、硼酸、乙酸等化合物中的任一种或几种以任意比例组合。

5. 如权利要求 1 所述的滴丸组合物,其特征在于 EGCG 在组合物中的重量比为 4.0%~40%。

6. 如权利要求 1 所述的滴丸组合物,其特征在于滴丸的成人(60kg)一天剂量(以 EGCG 计)为 50mg 至 2000mg。

7. 如权利要求 1 所述的滴丸组合物,其特征在于滴丸的规格(以 EGCG 计)为每丸 2.5mg 至 350mg。

8. 如权利要求 1 所述的滴丸组合物,其特征在于滴丸质量标准中有关物质检查,单个杂质 $\leq 5.0\%$,总杂质 $\leq 8.0\%$ 。

9. 如权利要求 1 所述的滴丸组合物,其特征在于滴丸中含有能产生预防及治疗老年性痴呆有效剂量的 EGCG。

10. 如权利要求 1 所述的滴丸组合物,其制备方法如下:

a. 分别称取硬脂酸和聚乙二醇-6000 等基质,将加热熔化后,冷却至 75℃,称取 EGCG,按与聚乙二醇-6000 和硬脂酸基质的比例为 1:3 的比例加入 EGCG,加入维生素 E,65℃保温搅拌至均匀,备用。

b. 取备用保温 EGCG 与基质混合液,调整好冷却液温度 25℃后使滴丸达到 30mg \pm 2mg 重量,匀速下滴至二甲基硅油冷却液中,滴液经收缩、成型、固化为丸,取出,用滤纸吸干二甲基硅油,用经过变色硅胶的自然风干燥 5 小时。

11. 如权利要求 1 所述的滴丸组合物,其特征在于进一步包括滴丸上的包衣及包衣制备方法。

一种用于防治老年性痴呆的滴丸组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于防治老年性痴呆的组合物及其制备方法,具体是一种活性成分(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯(简称EGCG,下同)与药学上可接受辅料制备用于防治老年性痴呆的滴丸组合物,其中包括滴丸组合物的制备方法。

背景技术

[0002] 进入二十一世纪,全球正步入老龄化时代,老年性痴呆(又称阿尔海末病 Alzheimer's disease,简称AD)已成为继心脑血管疾病、肿瘤等疾病之后的第四大疾病。目前,全球65岁以上人群中老年性痴呆患病率约为5%,全球AD病人估计在2000-2500万左右;与大部分其它疾病不同,老年性痴呆发病机理极其复杂,目前还未明确何种原因是老年性痴呆的根本原因。

[0003] 老年性痴呆是一种发生于老年期或老年前期一种慢性以记忆认知障碍、人格改变为主要特征的神经变性疾病,AD脑内病理改变主要发生在前脑基底、海马和大脑皮层,其组织病理表现主要为神经原纤维缠结及大量神经元丢失、颗粒空泡变性、淀粉样蛋白脑血管病、淀粉样蛋白沉着等。

[0004] 目前,用于老年性痴呆的常见药物有植物药类如银杏叶提取物、石杉提取物、灯盏花素、石杉碱甲、姜黄素、加兰他敏、黄皮酰胺等;也有化学药物如甲钴胺、甲磺酸阿米三嗪、盐酸多奈哌齐、盐酸氟桂利嗪、利瓦斯的明、他克林、尼莫地平、盐酸二苯美仑、吡拉西坦、艾芬地尔、尼麦角林、长春西汀、氢麦角碱、甲氯酚酯、艾地苯醌、茴拉西坦等化合物。由于老年性痴呆发病机理较复杂,到目前还没有明确确切的发病机理,也没根治的药物。

[0005] 有调查发现,每天至少喝两杯到三杯绿茶的70岁以上的老人,老年痴呆症患病率最低。相反,那些每天喝一杯,或者完全不喝绿茶的人,患老年痴呆症则比较多,与前者比较足足多出一半左右。研究人员发现,这与绿茶中所含儿茶素有很大关系。儿茶素是茶多酚的主要成分,属水溶性抗氧化物质,具有很强的扩散能力,能顺利透过人体生理屏障,到达中枢神经系统及全身其他器官,清除人体及大脑内有害自由基,从而预防和改善老年性痴呆症。研究人员还指出,每天喝三杯以上绿茶的老人,患老年痴呆症几率比较低,在记忆力、注意力和语言使用能力上也有明显优势。

[0006] EGCG为茶叶中的主要有效成分,以茶叶中提取精制有效部位茶多酚为原料制成保健品或食品,目前已有片剂及胶囊产品上市,名称为茶多酚胶囊或茶多酚片,以EGCG为原料制成的制剂目前未见报道;公开的EGCG专利较多,但未见公开的EGCG滴丸组合物制剂专利及其它公开的文献资料报道;查询美国、欧洲及日本等国专利,未见用于防治老年性痴呆的EGCG滴丸组合物专利。

[0007] 总之,到目前为止,国内外均未见用于预防及治疗老年性痴呆的EGCG滴丸组合物及其它公开资料。

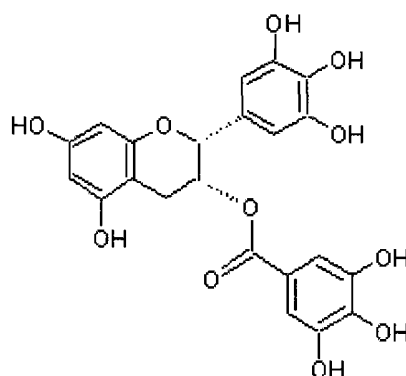
发明内容

[0008] 本发明目的是提供一种活性成分 EGCG 与药学上可接受辅料制备具有预防及治疗老年性痴呆的滴丸组合物；本发明另一目的是提供一种用于防治老年性痴呆滴丸组合物的制备方法。

[0009] 文献报道，茶叶中主要成分为黄烷醇类、花色苷类、黄酮类、黄酮醇类和酚酸类等多酚类物质，根据酚性物质特点，提取精制出茶叶总多酚即为茶多酚，其中活性成分主要为 (-)-表没食子儿茶素没食子酸酯 epigallocatechin gallate, (-)-表没食子儿茶素 epigallocatechin (EGC), (-)-表儿茶素没食子酸酯 epicatechin gallate (ECG), (+)-表儿茶素 epicatechin (EC), (+)-没食子儿茶素没食子酸酯 gallocatechin gallate (GCG) 等。

[0010] 将茶多酚进一步分离精制，可得到活性成分 EGCG，EGCG 分子结构式如下：

[0011]



[0012] 采用 HPLC 检测，以重量百分比计 EGCG 含量大于 90%，达到国家药品注册管理办法有关中药 1 类（单一成分 > 90%）要求。

[0013] 根据茶叶活性成分在不同溶剂中溶解度差异对茶多酚进行了提取分离纯化研究，其工艺路线如下：茶叶原料→溶剂提取→过滤→去杂质→调 pH 值→溶剂萃取纯化等→干燥→茶多酚粗品。

[0014] 我们多次采用硅胶柱层析分离精制 EGCG (HPLC 实时检测)，收集单一组分，回收溶剂干燥后，EGCG 产品含量均超过 90% 以上，最高可达到 99.5%，产品质量稳定。

[0015] 除了从茶叶中提取纯化 EGCG 外，本发明 EGCG 也可以从其他植物中获得或采用合成、半合成的方法制得。

[0016] EGCG 原料的纯度为 90.0%~99.5%，以该活性成分 EGCG 为原料，与药学上可接受的辅料制备口服滴丸组合物，EGCG 制成滴丸后 EGCG 的稳定起到了意想不到的效果。本发明 EGCG 滴丸组合物是指 EGCG 与基质加热溶化混匀后，滴入不相混溶的冷凝液中，收缩冷凝而制成的制剂，成品包括硬胶囊滴丸、包衣滴丸、肠溶衣滴丸、速效高效滴丸剂、缓释控释滴丸、溶液滴丸等。

[0017] 制备 EGCG 滴丸组合物常常包括，但不限于：水溶性及非水溶性基质、防腐剂、表面活性剂、崩解剂、增稠剂、抗氧剂、pH 稳定剂等一种或多种组合。常用的基质有聚乙二醇类（如 PEG6000）、硬脂酸钠、泊洛沙姆 F68、聚氧乙烯（40）单硬脂酸酯、低聚糖、甘油明胶、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、十八醇、十六醇等；常用的冷凝液有液状石蜡、植物油、二甲基硅油和水等；常用的表面活性剂有聚山梨酯 20、聚山梨酯 80、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化

蓖麻油、十二烷基硫酸钠、司盘 20、司盘 60、司盘 80、Crodet04(聚氧乙烯月桂酸)、Cithrol 2MS(聚氧乙烯硬脂酸)、聚氧乙烯化玉米油等;常用的崩解剂有羧甲基淀粉钠、羟丙纤维素等;常用的抗氧化剂有 Butylated hydroxyanisole(BHA)、Butylated hydroxytoluene(BHT)、维生素 E、维生素 C、硫辛酸、培酸丙酯(Propyl gallate)、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠等;常用的防腐剂有羟苯甲酸甲酯、羟苯甲酸丙酯、苯甲酸钠等;常用的增稠剂有淀粉、琼脂、明胶、羧甲基纤维素钠等;常用的 pH 稳定剂有二乙酸、门冬氨酸、甘氨酸、赖氨酸、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、油酸、亚麻酸、棕榈酸、L- 盐酸赖氨酸、苯甲酸、硼酸、乙酸等化合物。以上药理学上可接受的辅料为上述中的任一种或几种以任意比例组合。

[0018] 在制备 EGCG 滴丸组合物过程中,基质种类、基质和药物混合比例、料液出口温度、滴制管内径、滴距、滴速等是决定滴丸成型性和质量的重要因素。制备 EGCG 滴丸组合物主要工艺流程为:配料→加热溶解→药液→滴丸及冷却成型→脱油→筛选、风干→出丸→数粒→装瓶或包装。中试的方法包括以下特征:将称量好的基质放入滴丸机的原料容器中,加热熔融,在搅拌状态下,将一定数量比例的 EGCG 缓慢地倒入熔融的基质中,充分搅拌至混合均匀,并将药液加热到规定的滴制温度,同时启动冷冻装置,保证冷凝液达到规定要求,启动滴制开关,及时调整滴速和冷凝液温度,使滴丸的丸重差异和圆整度达到药品标准规定的要求,将冷凝液中的滴丸取出,擦除表面的冷凝液,使滴丸光洁;使用适宜目数的药筛,进行滴丸的筛选,将筛选后的滴丸,按照规定的包装规格,装入到洁净的滴丸瓶/袋中,贴上封签,即得。

[0019] 滴丸组合物制备中冷凝液的相对密度应轻于或重于基质,但二者不宜相差太大,以免滴丸上浮或下沉过快,造成圆整度不好。在一定条件下,滴管内径大则滴制的丸也大,反之则小。基质温度升高,使表面张力降低,则丸重减少,反之则大,故滴制过程中应保持温度恒定,以避免造成丸重差异。

[0020] 制备好的滴丸剂组合物,可制成胃溶性薄膜衣滴丸、肠溶性薄膜衣滴丸和缓释薄膜衣滴丸。胃溶性薄膜衣材料常用包衣材料包括,但不仅限于羟丙甲纤维素(HPMC)、羟丙纤维素、聚维酮 K30(PVP)、聚乙二醇类(PEG)、聚乙烯缩乙醛二乙胺醋酸酯(AEA)、胃溶性丙烯酸树脂类、欧巴代(Opadry)、天然高分子材料玉米朊(zein)、聚乙烯-乙烯吡啶共聚体等。包衣溶液常加入增塑剂、遮光材料混合使用,以起到较满意的包衣效果;肠溶性薄膜衣材料常用丙烯酸树脂类,如 Eudragit L_30D-55, Eudragit L100, Eudragit S100 等。包衣膜处方中的增塑剂有水溶性增塑剂和脂溶性增塑剂,常用的水溶性增塑剂主要有柠檬酸三乙酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇类;脂溶性增塑剂有柠檬酸三乙酯、苯二甲酸二甲酯、癸二酸二丁酯、甘油三醋酸酯、蓖麻油等;此外,包衣处方中常加入滑石粉或二氧化硅作抗粘剂。

[0021] 本发明制备滴丸组合物除采用自重自然滴制法,也可用脉冲式滴制方式及柱塞式滴丸方法,制备的滴丸组合物重量可达 70-800mg。

[0022] 本发明 EGCG 滴丸组合物中 EGCG 占滴丸的重量比为 4.0%~40%,比如每丸 1mgEGCG,制成 25mg 的滴丸组合物,则原料占滴丸组合物中的重量比为 4.0%;如取 100mg 原料,制成重量为 250mg 滴丸组合物,则原料占滴丸组合物中的重量比为 40%。

[0023] 按中国药典 2005 版一部附录 VI B 对 EGCG 滴丸组合物进行 EGCG 薄层鉴别试验:取含量测定项下的母液作为供试品母液,取 EGCG 对照品,加制甲醇溶解制成每 1ml 各含 1.0mg 的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(附录 VI B)试验,吸取供试品溶液及对照品溶液

各 10 μ l, 分别点于同一硅胶薄层板上, 以甲酸: 乙酸乙酯: 甲醇 (4 : 4 : 0.5) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 供试品色谱中, 在与对照品色谱相应的位置上, 显相同颜色的斑点。

[0024] 上述鉴别试验方法可以根据薄层层析好坏, 对层析条件进行调整及改变, 如对展开剂、薄层板、供试品及对照品浓度、点样量等进行调整, 以达到最佳层析效果。

[0025] 按中国药典 2005 版一部附录 VII A 对 EGCG 滴丸组合物进行溶散时限测定, 测定方法如下: 将吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于金属支架上, 浸入 1000ml 烧杯中, 并调节吊篮位置使其下降时筛网距烧杯底部 25mm, 烧杯内盛有温度为 37 $^{\circ}$ C \pm 1 $^{\circ}$ C 的水, 调节水位高度使吊篮上升时筛网在水面下 15mm 处, 不锈钢丝网的筛孔内径为 0.425mm; 取滴丸 6 粒, 分别置上述吊篮的玻璃管中, 加挡板, 启动崩解仪进行检查, 应在规定时间内全部溶散。如有 1 粒不能全部溶散, 应另取滴丸 6 粒, 按上述方法复试, 溶散时限 \leq 60 分钟, 均应符合规定。

[0026] EGCG 滴丸组合物有关物质的检查方法: 取含量测定项下的供试品作为供试品, 精密量取供试品溶液适量, 用甲醇稀释至每 ml 中含 2.5 μ g 的溶液, 作为对照品溶液。照含量测定项下的色谱条件, 取对照品溶液 20 μ l, 注入液相色谱仪, 调节仪器灵敏度, 使主成分色谱峰的峰为记录仪满刻度的 10% - 20%, 再精密量取对照品溶液, 供试品溶液各 20 μ l, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍。供试品溶液的色谱图中如显杂质峰, 除溶剂峰外, 单个杂质峰面积, 不得大于对照品主峰面积 (单个杂质 \leq 5.0%), 各杂质峰面积之和不得大于对照品峰面积 1.6 倍 (总杂质 \leq 8.0%)。

[0027] 本发明滴丸组合物有关物质也可单独规定多个单一峰杂质小于规定值, 如 (-)- 表没食子儿茶素 epigallocatechin (EGC), (-)- 表儿茶素没食子酸酯 epicatechin gallate (ECG), (+)- 表儿茶素 epicatechin (EC), (+)- 没食子儿茶素没食子酸酯 gallocatechin gallate (GCG) 等小于 2%, 总杂质之和小于 8% 等。

[0028] 采用高效液相色谱法 (中国药典 2005 版一部附录 VI D) 测定滴丸组合物中 EGCG 含量的方法如下: 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 流动相为水: 甲醇: 甲酸 (73 : 23 : 1), 检测波长 278nm, 柱温 40 $^{\circ}$ C, 流速 1.0ml/min, 理论板数按 EGCG 计算应不低于 2000。

[0029] 取本品滴丸组合物 1g, 研碎, 精密称取适量 (约相当于 25mg EGCG), 置 25ml 的量瓶中, 用甲醇超声溶解并稀释制成每 1ml 含 1mg 的溶液作为供试品母液, 取母液滤过, 精密量取续滤液 2.5ml 置 50ml 的量瓶中, 用甲醇稀释制成每 1ml 含 0.05mg 的溶液作为供试品溶液; 另取 EGCG 对照品适量, 精密称定, 用甲醇稀释制成每 1ml 含 0.05mg 的溶液作为对照品溶液。精密量取 20 μ l 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法以主成分峰面积计算, 即得。

[0030] 按目前最新《药品注册管理办法》(局令第 28 号) 规定, 当单一活性成分 EGCG 含量大于 90%, 达到中药新药 1 类 (有效成分) 原料要求, 制成滴丸组合物为中药新药 1 类制剂; 如按保健食品报批则不按上述类别限制。

[0031] 本发明提供一种能预防及治疗老年性痴呆有效剂量的 EGCG 滴丸组合物, 以 EGCG 为原料, 其成人 (60kg) 一天剂量 (以 EGCG 含量计) 在 50mg 至 2000mg 之间, 最终滴丸组合物有效量根据药理药效及临床试验确定。滴丸组合物规格 (以 EGCG 计) 为 2.5mg ~ 350mg 之间, 如每粒滴丸组合物规格可为 2.5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、350mg 等。

[0032] 此外,本发明滴丸组合物也包括用于预防和治疗老年性痴呆的保健食品(或功能性食品)以及食品。本发明的突出优点是:(1)提供了一种服用安全、质量可控、使用方便含有预防及治疗老年性痴呆有效剂量的 EGCG 滴丸组合物;(2)克服了 EGCG 易氧化、稳定性较差等不足。

具体实施方式

[0033] 实施例 1EGCG 滴丸组合物 1 的制备

[0034] 处方:EGCG 50g

[0035] 硬脂酸 50g

[0036] 聚乙二醇-6000 100g

[0037] 维生素 E 0.5g

[0038] 制法:a. 分别称取硬脂酸和聚乙二醇-6000,将其在 85℃水浴中加热熔化后,冷却至 75℃,称取 EGCG,按与聚乙二醇-6000 和硬脂酸基质的比例为 1:3 的比例加入 EGCG,最后加入维生素 E,65℃保温搅拌至均匀,备用。

[0039] b. 取备用保温 EGCG 与基质混合液,调整好冷却液温度 25℃后使滴丸达到 30mg±2mg 重量,匀速下滴至二甲基硅油冷却液中,滴液经收缩、成型、固化为丸,取出,用滤纸吸干二甲基硅油,用经过变色硅胶的自然风干燥 5 小时。

[0040] 实施例 2EGCG 滴丸组合物 2 的制备

[0041] 处方:EGCG 15g

[0042] 硬脂酸 5g

[0043] 聚乙二醇-6000 60g

[0044] 叔丁基-4-羟基苯甲醚 0.015g

[0045] 制法:同上法工艺,将硬脂酸、聚乙二醇-6000 基质加热熔化后,加入 EGCG、叔丁基-4-羟基苯甲醚使混匀,放入保温箱,温度控制在 80℃保温,匀速下滴至液体石蜡冷凝液中,使之冷凝成球状,取出、吸干液体石蜡后得成品,干燥即得,所得产品释放度合格,圆整度好。

[0046] 实施例 3EGCG 滴丸组合物 3 的制备

[0047] 处方:EGCG 20g

[0048] 硬脂酸 10g

[0049] 聚乙二醇-6000 25g

[0050] 泊洛沙姆 40g

[0051] 硫辛酸 0.15g

[0052] 制法:同上法工艺,将聚乙二醇-6000、硬脂酸与洛沙姆基质加热熔化后,加入 EGCG、硫辛酸使混匀,放入保温箱,温度控制在 70℃左右保温,匀速下滴至液体石蜡冷凝液中,使之冷凝成球状,取出、吸干液体石蜡后得成品,干燥即得,所得产品释放度合格,圆整度好。