



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102895623 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 30

(21) 申请号 201110214556. 7

A61K 33/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 07. 29

(71) 申请人 苏州知微堂生物科技有限公司

地址 215125 江苏省苏州市工业园区星湖街

218 号生物纳米科技园 A3 楼 326 单元

申请人 杨洪舒

(72) 发明人 杨洪舒

(51) Int. Cl.

A61K 36/9068 (2006. 01)

A61K 9/00 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

A61P 11/06 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法

(57) 摘要

本发明涉及一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其有效成分的原料组成按重量配比为:厚朴 9 克、麻黄 12 克、石膏 9 克、杏仁 10 克、半夏 10 克、干姜 6 克、细辛 6 克、小麦 30 克、五味子 6 份。其生产过程包括:超音速气流粉碎、醇水提取、超声波粉碎提取、水煎浓缩、超音速喷雾干燥、纳米研磨、高压乳匀、纳米粒制备等。本发明注重运用纳米载体联用技术所体现出的多协同、多靶向等优点。规模化生产后,可大幅减少生产成本,大幅提高产品质量,可使药物的靶向性、缓控释性更强。可内外给药并举,可按子午流注、人体气血流动规律分别在四个时间段服用。还可以制备成膜剂、透皮剂按子午流注、人体气血流动规律分别贴在人体不同部位,可通过皮肤直接吸收。

1. 一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于:该新剂型有效成分的原料及重量配比——厚朴 9 克、麻黄 12 克、石膏 9 克、杏仁 10 克、半夏 10 克、干姜 6 克、细辛 6 克、小麦 30 克、五味子 6 份。其中,所述各中药富含有机锌、硒等一种或多种微量元素。

2. 根据权利要求 1 所述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于:将药物与载体制备成药物载体原料药,原料药可以是纳米粒、毫微粒、微米脂质体、纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米聚合物胶束、药质体、纳米乳、脂质微球、微囊、微乳、脂质液体、纳米膜、纳米混悬液、微胶囊等中的一种或多种组合,并可根据需要将一种或多种进行混合。该权利要求所述的保护范围不仅是所述范围内的上述药物载体原料药,也包括在其基础上制备或添加其他不影响其所治疾病的疗效,而只是使其疗效更好的药物载体原料药。

3. 根据权利要求 1、2 所述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于:本新剂型选用的药物载体材料、活性剂、助乳剂、分散剂等药物辅料是明胶、清蛋白、淀粉及其衍生物、海藻酸盐、 β -环糊精、蛋白质、壳聚糖及其衍生物、乳糖、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、甲基丙烯酸酯、聚乳酸、氰基丙烯酸酯、半固态聚原酸酯、三酰甘油酯(如三硬脂酸、三棕榈酸、三月桂酸、三油酸等中、长链脂肪酸的甘油酯)、甘油酯(如单硬脂酸甘油酯,含有单、二、三酰甘油酯的合成甘油酯)、胆固醇、聚乙二醇、微晶石蜡、鲸酯蜡、红细胞、蒙脱石、茶粉等中的一种或多种。该权利要求所述的保护范围不仅是所述范围内的上述药物辅料,也包括在其基础上添加其他不影响其所治疾病,而只是使其疗效更好的药物辅料。

4. 根据权利要求 1 或 2 或 3 任意一项所述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于:所说的整合型新剂型根据中医整体理论、配伍理论和药物的药理、药效、药代、毒理等指标,采用药物纳米粉体、微米粉体、药物单体、有效成分、有效部位、有效物质群、中药浸膏、水煎浓缩液和不同的药物辅料、药物载体联合使用。并可根据制备需要将其一种或多种进行混合。

5. 根据权利要求 1 或 2 或 3 或 4 任意一项所述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于:最终可形成的整合型新剂型终端产品是:片剂、散剂、栓剂、棒剂、颗粒剂、软胶囊剂、硬胶囊剂、泡腾剂、滴丸剂、气雾剂、膏剂、口服溶液剂、缓释片剂、控释片剂。

6. 一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于包括以下步骤:

步骤一:取各中药饮片预处理,称量后置入粉碎机粉碎至 80-200 目,然后采用超音速气流粉碎至 1-10 微米,得不同中药微米粉,备用。

步骤二:取 60% 的厚朴、麻黄、石膏、杏仁、半夏微米粉用 6-12 倍量的 30%—90% 醇水溶液混合浸泡 1-2 天,回流提取 3 次,提取水溶性、醇溶性、酯溶性三种有效药物成份,回收酒精,得提取物备用。

步骤三:取 60% 的干姜、细辛、小麦、五味子微米粉,采用超声波分散萃取设备分别进行分散提取,超声功率为:800W-3000W、超声频率:28KHz—120KHz、提取时间为 10-100 分钟,得提取物备用。

步骤四:将步骤二、步骤三所得中药提取物,采用纳米球磨机研磨 4-16 个小时,得粒径

分布为 50-1000 纳米的纳米粉,备用。

步骤五:取 40%的各中药微米粉,用水浸泡两小时后用中药煎药机水煎煮 3 次,煎液合并过滤,滤液浓缩,得浸膏或水煎浓缩液以备用。

步骤六:将步骤二、步骤三、步骤四所得中药提取物、纳米粉根据需要以及其不同的药性、药理作用,可分别采用层离、大孔吸附、凝胶分子筛选、膜分离、超速离心等技术进行制备,得到不同的药物单体、有效部位、有效物质群等药物原料。

步骤七:将上述所得药物原料采用不同的药物辅料及载体按 2010 年版《中国药典》中相关制剂部分标准规范和《2005 年版中国药典》附录 XIXE “微囊、微球、与脂质体制剂指导原则”等中的要求分别采用高压乳匀法、包合技术、固体技术、研磨法、溶剂-熔融法、挤压法、复凝聚法、乳化交联法、聚合分散法、熔融法、冷冻干燥法等技术制备成纳米粒、毫微粒、微米脂质体、纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米聚合物胶束、药质体、纳米乳、脂质微球、微囊、微乳、脂质液体、纳米膜、纳米混悬液、微胶囊等原料药。原料药粒径为 10 纳米-10 微米之间。

步骤八:按 2010 年版《中国药典》中制剂部分标准规范要求,取步骤五所得中药浸膏或水煎浓缩液和步骤七所得纳米粒、脂质体、纳米乳、微囊等原料药中的一种或多种按配方比例进行混合。

步骤九:在 GMP10000 级洁净室里,将上述混合好的原料药采用全自动胶囊灌装机分别灌装成硬胶囊和软胶囊。也可以按 2010 年版的《中国药典》相关制剂标准规范制成其它类型的上述终端产品。

步骤十:将制成的终端产品分别进行数粒、装瓶、装盒、封口、粘贴标贴、打码、装箱等内外包装。包装好的产品按生产批次运输到指定地点进行统一瞬间灭菌,并开具灭菌报告单。

7. 根据权利要求 6 所述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于:所述步骤一、步骤二、步骤三中用到的粉碎和提取方法,该权利要求所述的保护范围不仅是所述的制备技术和方法,根据需要,也包括在其基础上添加或使用其他效果更好、更经济、更新、更先进、更环保的粉碎方法、提取方法和技术。

8. 根据权利要求 7 所述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于:所述步骤六中的药物单体、有效物质、有效部位制备技术以及所述步骤七中采用不同药物辅料制备成的不同类型的纳米粒、纳米乳等原料药,该权利要求所述的保护范围不仅是所述的制备技术和方法,根据需要,也包括在其基础上添加或使用其他效果更好、更经济、更新、更先进、更环保的制备方法和技术。

9. 根据权利要求 8 所述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于:其关键点 1 是根据原料药的粒径不同和药性的不同运用纳米载体联用技术,可产生不同的靶向性和缓控释性。

10. 根据权利要求 9 所述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特征在于:其关键点 2 是可内外给药并举,可按子午流注、人体气血流动规律分别在四个时间段服用。还可制备成膜剂、透皮剂按人体气血流动规律分别贴在不同部位,通过皮肤直接吸收。

一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术,本发明还涉及一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法。

背景技术

[0002] 中药水煎液复方药效化学反应因化学成分太多,暂时还未被揭示其神秘面纱,但中药方剂中一些神秘黑箱药效作用就藏在中药水煎液中,不能一味最求中药西化、中药现代化而只用单体和有效部位。中药水煎浓缩液不能弃之不用!中药方剂用水煎煮时,由于方剂合煎时的高温以及溶液中复杂的化学环境,可能在溶液中发生固有物质间的络合、水解、氧化、还原等反应,从而生成溶液中原来没有的某些新物质,这些新物质对全方产生增效、减毒或改性等药效作用。加强中药方剂水煎液中新成分形成机制、稳定性及其药效的研究,对提高中药复方和新药水平,逐步缩小中药复方和中药新药与国际间的差距,有着十分重要的意义,同时也为研究开发中药新药增加了新途径和新来源。

[0003] 我国药品管理相关法规规定,改变剂型作为新药研究来管理。制剂水平的落后不仅影响药物疗效的发挥,而且导致药品附加值低,直接影响市场竞争和产业经济效益,是造成我国医药工业产品数量位居世界前列而产值仅相当于一两个跨国制药公司的主要原因之一。

[0004] 新药、新剂型开发水平能体现一个国家的医药工业的经济与技术实力。我国口服制剂约占各种全身给药制剂的 2/3,加快研制和推广口服缓控释制剂是当前急需要做的工作。

[0005] 厚朴麻黄汤处方来源于《金匱要略》卷上。药物组成:厚朴 9 克、麻黄 12 克、石膏 9 克、杏仁 10 克、半夏 10 克、干姜 6 克、细辛 6 克、小麦 30 克、五味子 6 克。用法:上九味,以水 1.2 升,先煮小麦熟,去滓,纳诸药,煎取 700 毫升,温服 100 毫升,一日三次。功用:宣肺降逆,化饮止咳。主治:寒饮化热饮邪上逆。证见咳嗽喘逆,胸满烦躁,咽喉不利,痰声漉漉,苔白滑,脉浮者。

[0006] 方解:

[0007] 厚朴麻黄汤即小青龙汤合麻黄杏仁石膏甘草汤,以厚朴降逆消痰定喘为君,臣佐以麻黄、石膏、杏仁、半夏、细辛、五味子等温肺化饮,降逆宽胸,治寒饮郁肺夹热胸满证。

[0008] 干姜、细辛温化寒饮,半夏降逆化痰,杏仁降气止咳,五味子酸收,与麻黄相伍,一散一敛,其目的在于宣肺平喘而非发汗。石膏辛凉宣泄肺中郁热以除烦,小麦安中养正。全方旨在散饮降逆,止咳平喘。其配伍着重于通调肺道、温化痰饮。

[0009] 各家论述:

[0010] 1、《医门法津》:若咳而其脉亦浮,则外邪居多,全以外散为主,用法即于小青龙汤中去桂枝、芍药、甘草,加厚朴、石膏、小麦,仍从肺病起见。以故桂枝之热,芍药之收,甘草之缓,概示不用,而加厚朴以下气,石膏以清热,小麦引入胃中,助其升发之气,一举而表解脉和,于以置力于本病,然后破竹之势可成耳。一经裁酌,直若使小青龙载肺病腾空而去。

[0011] 2、《沈注金匱要略》：此以脉之浮沉而分肺之营卫受病也。咳而脉浮，风邪在卫，即肺胀之类，其病尚浅，当使邪从表出。故以厚朴，杏仁下泄胸中气实，麻黄开腠驱邪、石膏以清风化之热，辛、半、干姜兼驱客寒而涤痰饮，五味收肺之热，小麦以调脾胃也。

[0012] 3、《古方选注》：厚朴麻黄汤，大、小青龙之变方也。咳而上气作声，脉浮者，是属外邪鼓动下焦之水气上逆，与桂枝、芍药、甘草和营卫无涉。故加厚朴以降胃气上逆，小麦以降心气来乘，麻、杏、石膏仍从肺经泄热存阴，细辛、半夏深入阴分，祛散水寒，干姜、五味摄太阳而监制其逆，一举而泄热下气，散邪固本之功皆备，则肺经清肃之令自行，何患咳逆上气作声有不宁谧者耶？

[0013] 临床应用：

[0014] 本方可用于治疗支气管炎，支气管肺炎，支气管哮喘，肺气肿，肺心病等病证而见上述证机者。

[0015] 药理研究：

[0016] 厚朴麻黄汤对于慢性喘息性肺系疾病急性发作期之咳、痰、喘、闷等症状有快速缓解作用。有临床运用厚朴麻黄汤治疗慢性喘息性肺系疾病急性发作期的典型病例 3 则，分析该方在治疗此类疾病过程中的辨证思路及加减用药。最终得出结论：厚朴麻黄汤对于慢性喘息性肺系疾病急性发作期出现的肺道壅闭症状，具有开通肺道、恢复肺气正常升降功能的作用，其疗效显著。

[0017] 厚朴煎剂对肺炎球菌、白喉杆菌、溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、志贺氏及施氏痢疾杆菌、炭疽杆菌及若干皮肤真菌有抑制作用。厚朴碱、异厚朴酚有明显的中枢性肌肉松弛作用。厚朴碱、木兰箭毒碱能松弛横纹肌。对肠管，小剂量出现兴奋，大剂量则为抑制。厚朴酚对实验性胃溃疡有防治作用。厚朴有降血压作用，降压时反射性地引起呼吸兴奋，心率增加。

[0018] 本发明具有实质的创新性和突破性进展是已找出厚朴麻黄汤现代中药新剂型中西医结合理论相结合的关键点，本发明将及时填补国内外在运用“纳米载体联用技术”和以中西医结合理论研发“厚朴麻黄汤整合型新剂型”领域的空白，产品具有靶向分布广等优点，国内外无相同或类似的文献报道。研发达到了世界领先水平。通过国际一级查新报告和专利检索显示本发明的实质性进步和新颖性。利用国内外数据库进行了查新检索，综合国内外文献阅读、分析对比得到以下结论：“联用技术研发纳米药物整合型新剂型”项目，其创新点：1) 采用富含微量元素的中药纳米粉体、药物单体、有效部位、有效部位群、中药浸膏、水煎浓缩液等以不同药物载体制备出不同粒径大小的纳米球、纳米囊、聚合物胶束、固体酯质纳米粒、磁性纳米粒、免疫纳米粒、纳米乳剂、混悬剂、囊泡、药质体、微胶囊、毫微粒、毫微球、毫微囊等，然后混匀分别装入软、硬胶囊中同时联合使用并制备成一种整合型新剂型或根据以上方法制备成其他类型的整合型新剂型；2) 运用纳米载体联用技术和中西医结合理论研发“纳米药物整合型新剂型”，产品具有靶向分布广、缓控释性能强等特点；在国内文献中未见公开报道，该项目综合技术特点具有一定的新颖性和创新性。查新编号：200921c0704948。

[0019] 进一步来看：本整合型新剂型制备技术是整合了中医、西医的各自优点，以中医理论的整体观念和注重药物间的协同观念及辨证施治为总战略战术思想，结合现代西方药理学、药物代谢动力学、毒理学、药剂学等理论，注重已证实的中药单一物质单体治疗的有效

性和治疗效果,注重中药有效物质、有效部位和有效物质群对治疗疾病所起到的整体作用。注重中药所含的微量元素对治疗疾病所起到的辅助作用。本中药复方所用中药的药物有效成分明确,药物药效已得到现代医学的承认。注重运用纳米载体联用技术研制现代中药。这些必将推动我国中药产业的发展。

发明内容:

[0020] 本发明的目的就是为了解决现有技术中存在的上述问题,提供一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法。

[0021] 本发明的目的通过以下技术方案来实现:

[0022] 一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其中:该整合型新剂型有效成分的原料及重量配比——

[0023] 厚朴 9 克、麻黄 12 克、石膏 9 克、杏仁 10 克、半夏 10 克、干姜 6 克、细辛 6 克、小麦 30 克、五味子 6 份。

[0024] 其中,所述的各中药富含有机锌、硒等一种或多种微量元素。上述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其中:将药物与载体制备成药物载体原料药,原料药可以是纳米粒、毫微粒、微米脂质体、纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米聚合物胶束、药质体、纳米乳、脂质微球、微囊、微乳、脂质液体、纳米膜、纳米混悬液、微胶囊等中的一种或多种组合,并可根据需要将一种或多种进行混合。所述的保护范围不仅是所述范围内的上述药物载体原料药,也包括在其基础上制备或添加其他不影响其所治疾病的疗效,而只是使其疗效更好的药物载体原料药。进一步地,上述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其中:本新剂型选用的药物载体材料、活性剂、助乳剂、分散剂等药物辅料是明胶、清蛋白、淀粉及其衍生物、海藻酸盐、 β -环糊精、蛋白质、壳聚糖及其衍生物、乳糖、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸钠纤维素、甲基丙烯酸酯、聚乳酸、氰基丙烯酸酯、半固态聚原酸酯、三酰甘油酯(如三硬脂酸、三棕榈酸、三月桂酸、三油酸等中、长链脂肪酸的甘油酯)、甘油酯(如单硬脂酸甘油酯,含有单、二、三酰甘油酯的合成甘油酯)、胆固醇、聚乙二醇、微晶石蜡、鲸酯蜡、红细胞、蒙脱石、茶粉等中的一种或多种。所述的药物辅料不仅是所述范围内的上述药物辅料,也包括在其基础上添加其他不影响其所治疾病,而只是使其疗效更好的药物辅料。

[0025] 更进一步地,上述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其中:所说的整合型新剂型根据中医整体理论、配伍理论和药物的药理、药效、药代、毒理等指标,采用药物纳米粉体、微米粉体、药物单体、有效成分、有效部位、有效物质群、中药浸膏、水煎浓缩液和不同的药物辅料、药物载体联合使用。并可根据制备需要将其一种或多种进行混合。

[0026] 再进一步地,上述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其中:最终可形成的整合型新剂型终端产品是:片剂、散剂、栓剂、棒剂、颗粒剂、软胶囊剂、硬胶囊剂、泡腾剂、滴丸剂、气雾剂、膏剂、口服溶液剂、缓释片剂、控释片剂。

[0027] 一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其包括以下步骤:

[0028] 步骤一:取各中药饮片预处理,称量后置入粉碎机粉碎至 80-200 目,然后采用超音速气流粉碎至 1-10 微米,得不同中药微米粉,备用。

[0029] 步骤二:取 60% 的厚朴、麻黄、石膏、杏仁、半夏微米粉用 6-12 倍量的 30% --90% 醇水溶液混合浸泡 1-2 天,回流提取 3 次,提取水溶性、醇溶性、酯溶性三种有效药物成份,回收酒精,得提取物备用。

[0030] 步骤三:取 60% 的干姜、细辛、小麦、五味子微米粉,采用超声波分散萃取设备分别进行分散提取,超声功率为:800W-3000W、超声频率:28KHz--120KHz、粉碎提取时间为 10-100 分钟,得提取物备用。

[0031] 步骤四:将步骤二、步骤三所得中药提取物,采用纳米球磨机研磨 4-16 个小时,得粒径分布为 50-1000 纳米的纳米粉,备用。

[0032] 步骤五:取 40% 的各中药微米粉,用水浸泡两小时后用中药煎药机水煎煮 3 次,煎液合并过滤,滤液浓缩,得浸膏或水煎浓缩液以备用。

[0033] 步骤六:将步骤二、步骤三、步骤四所得中药提取物、纳米粉根据需要以及其不同的药性、药理作用,可分别采用层离、大孔吸附、凝胶分子筛选、膜分离、超速离心等技术进行制备,得到不同的药物单体、有效部位、有效物质群等药物原料。

[0034] 步骤七:将上述所得药物原料采用不同的药物辅料按 2010 年版《中国药典》中制剂部分标准规范和《2005 年版中国药典》附录 XIXE “微囊、微球、与脂质体制剂指导原则”等中的要求分别采用高压乳匀法、包合技术、固体技术、研磨法、溶剂-熔融法、挤压法、复凝聚法、乳化交联法、聚合分散法、熔融法、冷冻干燥法等技术制备成纳米粒、毫微粒、微米脂质体、纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米聚合物胶束、药质体、纳米乳、脂质微球、微囊、微乳、脂质液体、纳米膜、纳米混悬液、微胶囊等原料药。原料药粒径为 10 纳米-10 微米之间。

[0035] 步骤八:按 2010 年版《中国药典》中制剂部分标准规范要求,取步骤五所得中药浸膏或水煎浓缩液和步骤七所得纳米粒、脂质体、纳米乳、微囊等原料药中的一种或多种按配方比例进行混合。

[0036] 步骤九:在 GMP10000 级洁净室里,将上述混合好的原料药采用全自动胶囊灌装机分别灌装成硬胶囊和软胶囊。也可以按 2010 年版的《中国药典》相关制剂标准规范制成其它类型的上述终端产品。

[0037] 步骤十:将制成的终端产品分别进行数粒、装瓶、装盒、封口、粘贴标贴、打码、装箱等内外包装。包装好的产品按生产批次运输到指定地点进行统一瞬间灭菌,并开具灭菌报告单。

[0038] 上述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其中:所述步骤一、步骤二、步骤三中用到的中药粉碎和提取方法,所述的保护范围不仅是所述的制备技术和方法,根据需要,也包括在其基础上添加或使用其他效果更好、更经济、更新、更先进、更环保的粉碎方法、提取方法和技术。

[0039] 进一步地,上述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其中:所述步骤六中的药物单体、有效物质、有效部位制备技术以及所述步骤七中采用不同药物辅料制备成的不同类型的纳米粒、纳米乳等原料药。该权利要求所述的保护范围不仅是所述的制备技术和方法,根据需要,也包括在其基础上添加或使用其他效果更好、更经济、更新、更先进、更环保的制备方法和技术。

[0040] 更进一步地,上述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其中:

其关键点 1 是根据原料药的粒径不同和药性的不同运用纳米载体联用技术,可产生不同的靶向性和缓控释性。

[0041] 再进一步地,上述的一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其中:其关键点 2 是可内外给药并举,可按子午流注、人体气血流动规律分别在四个时间段服用。还可制备成膜剂、透皮剂按人体气血流动规律分别贴在不同部位,通过皮肤直接吸收。

[0042] 本发明技术方案的突出的实质性特点和显著的进步主要体现在:

[0043] 本发明具有实质的创新性和突破性进展是已找出厚朴麻黄汤中西医理论相结合的关键点,本发明将及时填补国内外在运用“纳米载体联用技术”和以中西医结合理论研发“厚朴麻黄汤整合型新剂型”领域的空白,产品具有靶向分布广等优点,国内外无相同或类似的文献报道。通过国际一级查新报告和专利数据库检索显示本发明的实质性进步和新颖性。利用国内外数据库进行了查新检索,综合国内外文献进行阅读、分析对比得到以下结论:“联用技术研发纳米药物整合型新剂型”项目,其创新点:1) 采用富含微量元素的中药纳米粉体、药物单体、有效部位、有效部位群、中药浸膏、水煎浓缩液等以不同药物载体制备出不同粒径大小的纳米球、纳米囊、聚合物胶束、固体酯质纳米粒、磁性纳米粒、免疫纳米粒、纳米乳剂、混悬剂、囊泡、药质体、微胶囊、毫微粒、毫微球、毫微囊等,然后混匀分别装入软、硬胶囊中同时联合使用并制备成一种整合型新剂型或根据以上方法制备成其他类型的整合型新剂型;2) 运用纳米载体联用技术和中西医结合理论研发“纳米药物整合型新剂型”,产品具有靶向分布广、缓控释性能强等特点;在国内文献中未见公开报道,该项目综合技术特点具有一定的新颖性和创新性。科技查新编号是:200921c0704948。

[0044] 进一步来看,本整合型新剂型制备技术及其生产方法是整合了中医、西医的各自优点,以中医理论的整体观念和注重药物间的协同观念及辨证施治为总战略战术思想,结合现代西方药理学、药物代谢动力学、毒理学、药剂学等理论,注重已证实的中药单一物质单体治疗的有效性和治疗效果,注重中药有效物质、有效部位和有效物质群对治疗疾病所起到的辅助作用。注重中药所含的微量元素对治疗疾病所起到的辅助作用。本中药复方所用中药的药物有效成分明确,药物药效已得到现代医学的承认。注重中药的不同纳米载体剂型制备技术联合使用。配伍上是采用中药生药纳米粉体、单体、有效部位、有效部位群、中药浓缩浸膏、水煎浓缩液、纳米药物载体等联合使用。本配方各种中药粉体粒径大部分为 50 ~ 1000 纳米的颗粒。采用不同的纳米药物载体制备成纳米粒、纳米球、纳米囊、固体酯质纳米粒、纳米乳剂、囊泡、药质体、微胶囊、毫微粒、毫微球、毫微囊等。其粒径分布在 10 纳米——10 微米之间。然后根据药理、靶向的不同、缓控释时间的不同和中医君臣佐使理论,合理配伍进行混合,分别装入硬胶囊和软胶囊之中。根据胶囊材质的溶解、崩解、分散时间的不同,可分别制备成网状内皮靶向系统、胃部粘膜吸收系统、小肠吸收系统、结肠吸收系统等靶向系统。相比传统中药和药物单体,本中药复方新剂型的整体协同治疗作用的药物靶向性、缓控释性更强,疗效更为突出,毒副作用更少。多载体和多药物单体等联合使用,突破了中医传统的君臣佐使配伍理论,为现代中药研制提供了一个切实可行有效的新剂型配伍方案。是具有实质性的技术创新突破。

[0045] 本发明的目的、优点和特点,将通过下面优选实施例的非限制性说明进行解释。这些实施例仅是应用本发明技术方案的典型范例,凡采取等同替换或者等效变换而形成的技术方案,均落在本发明要求保护的范围之内。

具体实施方式

[0046] 一种厚朴麻黄汤整合型新剂型制备技术及其生产方法,其特别之处在于:制成有效成分的原料组成按重量配比为——

[0047] 厚朴 9 克、麻黄 12 克、石膏 9 克、杏仁 10 克、半夏 10 克、干姜 6 克、细辛 6 克、小麦 30 克、五味子 6 份。

[0048] 进一步来看,本发明的厚朴麻黄汤整合型新剂型药物配伍上起到三足鼎立联合作用:1、用中药饮片制备出纳米、微米粉体,以此增强厚朴麻黄汤疗效和大幅提高中药饮片细胞破壁后的生物利用度;2、用中药提取物并选择适当的药物载体,制备出不同中药化学单体、有效成分、有效部位等,以此来证实和加强厚朴麻黄汤的化学物质的药理、药效性;3、用中药饮片制备出中药浸膏、水煎浓缩液,以此来加强厚朴麻黄汤中药复方独特的络合、水解、氧化、还原等反应带来的暂时不可预知的药效并保留和加强了中医整体观念、君臣佐使概念。以上三方面联合配伍使用,根据纳米药物粒径和性质的不同,可达到多靶向、多协同、缓控释等效果,并对加强药物药理活性起到有益的作用,有效成分药理作用效果显著高于传统制剂。

[0049] 本发明的生产方法,包括以下步骤:

[0050] 首先,取各中药饮片预处理,称量后置入粉碎机粉碎至 80-200 目,然后采用超音速气流粉碎至 1-10 微米,得不同中药微米粉,备用。取 60% 的厚朴、麻黄、石膏、杏仁、半夏微米粉用 6-12 倍量的 30%—90% 醇水溶液混合浸泡 1-2 天,回流提取 3 次,提取水溶性、醇溶性、酯溶性三种有效药物成份,回收酒精,得提取物备用。取 60% 的干姜、细辛、小麦、五味子微米粉,采用超声波分散萃取设备分别进行分散提取,超声功率为:800W-3000W、超声频率:28KHz—120KHz、提取时间为 10-100 分钟,得提取物备用。将上述所得中药提取物,采用纳米球磨机研磨 4-16 个小时,得粒径分布为 50 纳米-1000 纳米的纳米粉,备用。取 40% 的各中药微米粉混合,用水浸泡两小时后用中药煎药机水煎煮 3 次,煎液合并过滤,滤液浓缩,得浸膏或水煎浓缩液以备用。将上述所得中药提取物、纳米粉根据需要以及其不同的药性、药理作用,可分别采用层离、大孔吸附、凝胶分子筛选、膜分离、超速离心等技术进行制备,得到不同的药物单体、有效部位、有效物质群等药物原料。将上述所得药物原料采用不同的药物辅料及载体按 2010 年版《中国药典》中相关制剂部分标准规范和《2005 年版中国药典》附录 XIXE “微囊、微球、与脂质体制剂指导原则”等中的要求分别采用高压乳匀法、包合技术、固体技术、研磨法、溶剂-熔融法、挤压法、复凝聚法、乳化交联法、聚合分散法、熔融法、冷冻干燥法等技术制备成纳米粒、毫微粒、微米脂质体、纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米聚合物胶束、药质体、纳米乳、脂质微球、微囊、微乳、脂质液体、纳米膜、纳米混悬液、微胶囊等原料药。制备出的原料药粒径分布在 10 纳米-10 微米之间。按 2010 年版《中国药典》中制剂部分标准规范要求,取上述所得中药浸膏或水煎浓缩液和上述所得纳米粒、脂质体、纳米乳、微囊等原料药中的一种或多种按配方比例进行混合。在 GMP10000 级洁净室里,将上述混合好的原料药采用全自动胶囊灌装机分别灌装成硬胶囊和软胶囊。也可以按相关制剂标准规范制成其它类型的上述终端产品。将制成的终端产品分别进行数粒、装瓶、装盒、封口、粘贴标贴、打码、装箱等内外包装。包装好的产品按生产批次运输到指定地点进行统一瞬间灭菌,并开具灭菌报告单。

[0051] 【实施例一】

[0052] 按前述方法制备以下原料药：浸膏、纳米粒、微胶囊、毫微粒。

[0053] 其制成有效成分的原料组成按重量配比为——

[0054] 厚朴 9 克、麻黄 12 克、石膏 9 克、杏仁 10 克、半夏 10 克、干姜 6 克、细辛 6 克、小麦 30 克、五味子 6 份。

[0055] 其制造过程如下：在 GMP10000 级洁净室里将浸膏、纳米粒、微胶囊、毫微粒按 4：2：2：2 比例进行混合后，采用 2010 年版《中国药典》一部制剂部分硬胶囊剂标准，不添加辅料、防腐剂，采用全自动胶囊灌装机灌装硬胶囊，制成硬胶囊剂。再进行数粒、装瓶、封口、粘贴标贴、打码、装箱等内外包装。最后按生产批次统一瞬间灭菌，并开具灭菌报告单。

[0056] 【实施例二】

[0057] 按前述方法制备以下原料药：水煎浓缩液、纳米脂质体、纳米乳、微乳。

[0058] 其制成有效成分的原料组成按重量配比为——

[0059] 厚朴 9 克、麻黄 12 克、石膏 9 克、杏仁 10 克、半夏 10 克、干姜 6 克、细辛 6 克、小麦 30 克、五味子 6 份。

[0060] 其制造过程如下：在 GMP 10000 级洁净室里将水煎浓缩液、纳米脂质体、纳米乳、微乳按 4：2：2：2 比例进行混合后，采用 2010 年版《中国药典》一部制剂部分软胶囊剂标准，不添加辅料、防腐剂，采用全自动软胶囊灌装机分装软胶囊，制成软胶囊剂。再进行数粒、装瓶、封口、粘贴标贴、打码、装箱等内外包装。最后按生产批次统一瞬间灭菌，并开具灭菌报告单。

[0061] 【实施例三】

[0062] 按前述方法制备以下原料药：浸膏、纳米粒、纳米乳。

[0063] 其制成有效成分的原料组成按重量配比为——

[0064] 厚朴 9 克、麻黄 12 克、石膏 9 克、杏仁 10 克、半夏 10 克、干姜 6 克、细辛 6 克、小麦 30 克、五味子 6 份。

[0065] 其制造过程如下：在 GMP10000 级洁净室里将浸膏、纳米粒、纳米乳按 4：3：3 比例进行混合后，采用 2010 年版《中国药典》一部制剂部分膜剂标准，成膜材料采用聚乙烯醇，制成膜剂。再进行装盒、封口、粘贴标贴、打码、装箱等内外包装。最后按生产批次统一瞬间灭菌，并开具灭菌报告单。每片膜面积大小为 2-40 平方厘米，每片药膜贴 12-72 小时，贴药部位：脖颈、胸部、后背部、腹部、腿部、脚底部、阿是穴等部位。

[0066] 通过上述文字描述可以看出：本发明具有实质的创新性和突破性进展是已找出厚朴麻黄汤中药复方中西医理论相结合的关键点，现代中药的复方配伍和制备技术能改变药物单体、有效成分或有效部位群的药代动力学参数。这从药代动力学层次证明了中药复方配伍的科学内涵。“奇正相合，阴阳互通、水火既济、精微圆融，有容乃大”是本药物整合型新剂型的精微圆融整合理论基础和指导思想。本发明中：单体、有效部位、纳米粒及载体等可谓奇、是细小、是阴。中医整体观念、中药浸膏、水煎浓缩液等可谓正、是宏大、是阳。奇正相合则阴阳互通、阴阳互通则水火既济，为最佳平衡态。西医研究可谓精微，中医理论可谓圆融，两者奇正相合，才真正体现出了中西医结合之整体观念，“合”为“整合”为容。有容乃大、水火既济才是本发明所最求的最高境界。本整合型新剂型通过中药单体、有效部位、

有效物质、中药有效物质群、浸膏、水煎浓缩液、中药饮片纳米颗粒等的合理配伍,可生产出软、硬胶囊剂或纳米膜剂、透皮剂等剂型。可内外给药并举、可按子午流注、人体气血流动规律分别在四个时间段服用。还可以把纳米中药做成膜剂、透皮剂贴在人体不同部位,可通过皮肤直接吸收。

[0067] 进一步看,本发明制备出的各种中药粒径大部分为 50 ~ 1000 纳米的颗粒。采用不同的纳米药物载体和技术可制备成纳米粒、纳米球、固体酯质体、纳米乳、药质体、微粒、毫微球、微囊等。其粒径分布在 10 纳米 ----10 微米之间。然后根据药物药理、靶向的不同、缓控释时间的不同和中医君臣佐使理论,合理配伍进行混合,可分别装入硬胶囊和软胶囊之中。根据胶囊材质的溶解、崩解、分散时间的不同,可分别制备成网状内皮靶向系统、胃部粘膜吸收系统、小肠吸收系统、结肠吸收系统等靶向系统。相比传统中药和药物单体或西药,本整合型新剂型的整体协同治疗作用及药物靶向性、缓控释性更强,疗效更为突出,毒副作用更少。为厚朴麻黄汤现代中药制备和生产提出了一个切实可行有效的新剂型配伍方案。是具有实质性的创新和技术突破。