[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510093405.5

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1299680C

[22] 申请日 2005.8.29
[21] 申请号 200510093405.5
[73] 专利权人 陈彦方
地址 100096 北京市昌平区德胜门外京昌路回龙观镇北京回龙观医院
[72] 发明人 陈彦方 汪光亮
[56] 参考文献
CN 1352556A 2002.6.5
CN1646098A 2005.7.27
审查员 雷耀龙

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种治疗失眠的黑白制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种治疗失眠的黑白制剂组方，及该组方在治疗失眠、调整睡眠节律、减少时差反应方面的用途。 其黑白制剂为两个单独的组份，黑制剂晚服，白制剂昼服。 黑制剂的处方包括 5—羟色氨酸，褪黑素，苯海拉明或其酸加成盐；白制剂的处方为阿司匹林、咖啡因。 分别将两个单独组份各 2－4 种原料药进行单独的工艺处理。 黑制剂可达到目前各种治疗失眠药物的疗效，白制剂可以消除宿醉效应，使用者能以清醒头脑保证白天正常工作。 黑白制剂联合使用，方便、安全，可达到治疗失眠，调整睡眠节律、减少时差反应的目的，是现代制药企业的理想产品。

1、一种治疗失眠的黑白制剂，包括黑制剂和白制剂，其特征在于：黑制剂的配方为：5－羟色氨酸：50－300mg，褪黑素：1－10mg，苯海拉明或其酸加成盐：3－75mg,，VB_6：0－10mg。白制剂的配方为：阿司匹林：25－200mg，咖啡因：30－150mg。

2、根据权利要求 1 所述的黑白制剂，其特征在于：所述黑制剂的配方为：5－羟色氨酸：100mg，褪黑素：3mg，苯海拉明或其酸加成盐：25mg。

3、根据权利要求 1 所述的黑白制剂，其特征在于：所述白制剂的配方为：阿司匹林：50mg，咖啡因：50mg。

4、根据权利要求 1 所述的黑白制剂，其特征在于：所述的苯海拉明的酸加成盐选自：盐酸苯海拉明、枸橼酸苯海拉明、水杨酸苯海拉明、单宁酸苯海拉明、十二烷基硫酸苯海拉明或硫酸苯海拉明。

5、根据权利要求 1 所述的黑白制剂，其特征在于：所述的苯海拉明的酸加成盐为盐酸苯海拉明或枸橼酸苯海拉明。

6、根据权利要求 1 所述的黑白制剂，其特征在于：所述的黑制剂和白制剂剂型为各种医学上可接受的各种固体、半固体剂型。

7、根据权利要求 1 所述的黑白制剂，其特征在于：所述的固体剂型包括：胶囊、片剂、颗粒剂、散剂、丸剂、细粒剂、糖锭。

8、根据权利要求 1 所述的黑白制剂，其特征在于：晚上服用治疗失眠的黑制剂、白天服用减少宿醉效应的白制剂。

9、按照上述任一权利要求 1 至 6 所述的黑白制剂在制备治疗失眠、调整睡眠节律、减少时差反应方面药物的用途。

一种治疗失眠的黑白制剂

技术领域

本发明涉及一种黑白制剂，具体涉及一种治疗失眠、调整睡眠节律、减少时差反应的黑白制剂。

背景技术

失眠的最基本定义是睡眠障碍，而且是指经常不能获得正常的睡眠。研究人员认为，失眠是睡眠不足，或睡得不深、不熟，一般呈现为起始失眠、间断失眠及终点失眠三个特点。偶尔失眠关系不大，而只有连续长期无法成眠者才算患有失眠症。失眠的发病率很高，据国外资料调查显示，美国人群中失眠发生率为32%～35%，日本为20%。中国失眠发病者也为数不少，特别是中老年人出现失眠的人数较多。而国外统计数字表明，老年人失眠者高达70%。人类生命的1／3在睡眠中度过，优质的睡眠是使其余2／3时光活力充沛、健康快乐的保证。严肃地说，失眠就等于虚度光阴．由此可见，失眠在人的生活中是颇为重要的一个问题。

对失眠病人来说，寻找有效的安眠药物是理所当然的．在许多情况下，失眠的原因不易找到，按睡眠障碍国际分类将这一障碍称之为原发性失眠，表现为心理生理性失眠或主观感觉性失眠等。治疗这一类失眠的方法通常包括以下两种：1)使用镇静催眠药物、及保健品治疗；2)非药物治疗，主要有行为疗法、放松疗法、认知疗法和光疗法等。但药物治疗仍是目前治疗失眠主要方法。

理想的镇静催眠药物应该具备下列条件：1)迅速诱导入睡；2)对睡眠结构没有影响；3)第二天无药物残留作用；4)不影响记忆功能，包括没有遗忘症状；5)对呼吸没有抑制作用；6)长期使用无药物依赖性或药物戒断症状；7)与酒精和其他药物无相互作用。但是，迄今为止，还没有一种完全符合上述条件的安眠药物。

发明内容

本发明的目的，在于提供一种疗效优异，基本无副作用，制备简便，不影响白天正常工作生活的治疗失眠的黑白制剂组方。

本发明技术方案的原理：

黑白制剂的设计创意，在理论上既有继承性也重视开拓性。取长补短，参照经实验室和临床研究完成的肯定成果，充分地有针对性地考虑以下几方面进行组方设计：机体内源性催眠物质褪黑素能诱导生理性睡眠，没有苯二氮卓类药物的毒副作用，近年来使用褪黑素治疗失眠的人越来越多，但褪黑素催眠作用较弱。5－羟色氨酸为中枢神经系统内的神经递质5－羟色胺的紧邻前体物质。5－羟色氨酸可以在去甲肾上腺素能多巴胺能及5－羟色胺能神经元内非特异性脱羧转化为5－羟色胺。同时，5－羟色氨酸可以促进体内产生内源性褪黑素，同外源性褪黑素共同作用，达到改善睡眠的目的。维生素B_6具有催化的辅酶作用，能促进中枢神经递质γ—氨基丁酸、多巴胺、5－羟色胺的生物合成，进一步加强了治疗失眠的效果。盐酸苯海拉明和枸橼酸苯海拉明具有与常用的催眠制剂同等的催眠作用，但不用于抑郁症患者的失眠治疗。苯海拉明在血液中消失迅速，不产生耐受性。咖啡因可以提神，用于解除黑制剂带来的宿醉效应，使用者能以清醒的头脑保证白天正常工作、生活。阿司匹林可以防止血小板聚集，降低了由于失眠造成心脑血管疾病的风险。晚上服黑制剂睡得好，白天服白制剂，精神好。黑白制剂互相补充，从而达到“睡眠质量全改善”。

机体内源性催眠物质褪黑素能诱导生理性睡眠，没有苯二氮卓类药物的毒副作用，近年来使用褪黑素治疗失眠的人越来越多，但褪黑素催眠作用较弱。5－羟色氨酸为中枢神经系统内的神经递质 5－羟色胺的紧邻前体物质。5－羟色氨酸可以在去甲肾上腺素能多巴胺能及 5－羟色胺能神经元内非特异性脱羧转化为 5－羟色胺。同时，5－羟色氨酸可以促进体内产生内源性褪黑素，同外源性褪黑素共同作用，达到改善睡眠的目的。维生素 B6 具有催化的辅酶作用，能促进中枢神经递质γ—氨基丁酸、多巴胺、5-羟色胺的生物合成，进一步加强了治疗失眠的效果。盐酸苯海拉明和枸橼酸苯海拉明具有与常用的催眠制剂同等的催眠作用，但不用于抑郁症患者的失眠治疗。苯海拉明在血液中消失迅速，不产生耐受性。咖啡因可以提神，用于解除黑制剂带来的宿醉效应，使用者能以清醒的头脑保证白天正常工作、生活。阿司匹林可以防止血小板聚集，降低了由于失眠造成心脑血管疾病的风险。晚上服黑制剂睡得好，白天服白制剂，精神好。黑白制剂互相补充，从而达到“睡眠质量全改善”。

本发明的技术方案如下：

黑与白制剂组方的组成：

(1) 黑制剂处方组成：5－羟色氨酸：50－300mg，褪黑素：1－10mg，苯海拉明或其酸加成盐：3－75mg，VB6：0－10mg。

(2) 白制剂处方组成：阿司匹林：25－200mg，咖啡因：30－150mg .

其最佳配方是：

(1) 黑制剂处方组成：5－羟色氨酸：100mg，褪黑素：3mg，苯海拉明或其酸加成盐：25mg。

(2) 白制剂处方组成：阿司匹林：50mg，咖啡因：50mg

苯海拉明的酸加成盐可举出：盐酸苯海拉明、枸橼酸苯海拉明、水杨酸苯海拉明、单宁酸苯海拉明、十二烷基硫酸苯海拉明和硫酸苯海拉明，其中特别优选的酸加成盐为盐酸苯海拉明和枸橼酸苯海拉明。

黑制剂与白制剂可以生产为胶囊、片剂、颗粒剂、散剂、丸剂、细粒剂、糖锭。其中造粒方法可以采用一般的造粒方法，例如利用含有水或有机溶剂的溶液或分散液进行的喷雾造粒法、搅拌造粒法、流动造粒法、转动造粒法、转动流动造粒法等湿式造粒法，以及利用粉粒状粘合剂的压制造粒法等干式造粒法。颗粒剂、细粒剂以至散剂，可以通过上述的颗粒制造方法，调整颗粒的粒径，根据需要，可通过筛子筛出，得到相应制剂。另外，片剂是通过粉末剂、细粒剂、颗粒剂或丸剂与制剂

添加剂一起混合，压缩成型而制成的相应制剂。而且，胶囊是把粉末剂、细粒剂、颗粒剂和小型的片剂等利用胶囊填充机充填在胶囊中制成的。

本发明中黑制剂由 5一羟色氨酸、褪黑素、苯海拉明或其酸加成盐、（VB6）组成，5一羟色氨酸为中枢神经系统内的神经递质 5一羟色胺的紧邻前体物质，可以促进体内产生内源性褪黑素，同外源性褪黑素共同作用，达到改善睡眠的目的，作用柔和，副作用小。褪黑素是人脑中松果体合成和分泌的一种激素，褪黑素不仅能改善睡眠效果，而且还能调节、稳定和重建生理节律，缓解时差反应综合症。褪黑素作为一种内源性物质对机体并非异物，半衰期短，无蓄积，毒性极小。但其催眠作用弱，目前还作为保健食品使用。苯海拉明或其酸加成盐治疗失眠疗效显著。维生素 B6 具有催化的辅酶作用，能促进中枢神经递质γ一氨基丁酸、多巴胺、5-羟色胺的生物合成，比单用褪黑素能更有效的改善睡眠；白制剂由阿司匹林、咖啡因制成，咖啡因醒脑、消除疲劳、疗效快、效果好，而阿司匹林能防止血小板凝聚、防止心脑血管疾病的发生，从而降低了患者由于失眠造成心脑血管疾病的风险。二者相互补充，达到增加疗效、减少副作用的目的。

五、本发明成份简单、易制造，原料已在临床使用多年，证明无副作用。

六、本发明提供的制剂具有如下优点：黑制剂疗效显著，可达到于目前各种常用治疗失眠药物的疗效，且安全可靠，副作用小；制备和使用简便。入睡快、不影响正常睡眠结构。白制剂减少宿醉效应、调整睡眠结构，使患者以清醒头脑保持白天正常工作、生活，同时防止心脑血管疾病的发生、减少时差反应。

七、患者晚上九点前服用黑制剂 1 个包装量，如果效果不好，晚十二点前可加服 1 个包装量，十二点后不建议服用黑制剂。白天早饭后一小时服用白制剂 1 个包装量，必要时午休后再加服 1 个包装量，但下午四点后不建议服用白制剂。

具体实施方式：

黑制剂的制备：

实施方案一：

1、 将 3mg 褪黑素用稀乙醇溶解后与 500mg 低聚木糖混合制粒；

2、 将 100mg5一羟色氨酸用稀乙醇溶解后与 500mg 低聚木糖混合制粒；

3、 将 25mg 苯海拉明用稀乙醇溶解后与 500mg 低聚木糖混合制粒；

4、 将得到的褪黑素颗粒、5一羟色氨酸颗粒、苯海拉明颗粒同硬脂酸镁混匀，干燥后混入润滑剂，灌装胶囊即得。

实施方案二：

1. 将 5一羟色氨酸 200mg、褪黑素 6mg、和维生素 $B_6$6mg 用稀乙醇溶解后制粒，干燥。

2. 混合 75mg 盐酸苯海拉明、100mg 结晶纤维素、700mg 乳糖、20mg 交叉羧甲基纤维素钠、50mg 轻质二氧化硅，添加 240mg10%羟丙基纤维素的乙醇溶液，进行搅拌、制粒和干燥。

3. 将 1、2 所得颗粒混匀。压片。

实施方案三：

称取 50g 5一羟色氨酸、2g 褪黑素、6g 和维生素 B_6、 10g 盐酸苯海拉明 (以上组份用于制备颗粒剂 1000 袋)，加入 1420g 的蔗糖、100g 淀粉和 100g 糊精，用 75%乙醇作润湿剂，用 16 目筛制粒，干燥温度为 60℃，时间为 2 小时，干燥后用摇摆式颗粒机 14 目筛整粒，装袋分装得颗粒剂。

白制剂的制备：

实施方案一：

1、 将 50mg 咖啡因与微晶纤维素用等量递增法混匀，再与预胶化淀粉混合均匀，加入 5%PVPK30 溶液制成软材，过筛制粒干燥或直接用一步制粒机制粒。

2、 将 50mg 阿司匹林、乙基纤维素微晶纤维素，淀粉分别过 80 目筛后混合均匀。以 1.5%乙基纤维素乙醇溶液为粘合剂，将上述混合物制成软材，再将其过 16 目筛制成湿颗粒。将上述湿颗粒于 50℃通风干燥，经 16 目筛整粒，80 目筛筛细粉得到阿司匹林缓释颗粒

3、 将得到的咖啡因颗粒、阿司匹林缓释颗粒、硬脂酸镁混匀，同时填充于肠溶胶囊壳中。

实施方案二：

将蔗糖 1000 克，麦芽糖 500 克，水 500 克，混合逐渐搅拌加热至 120℃，然后继续搅拌至主要水份蒸发完毕，取出此煎熬物 1000 克放到第二个容器中，加入溶解在 125 毫升水中的 5 克咖啡因，5 克阿司匹林，将其逐渐搅拌加热至 150℃后，再继续搅拌，将水蒸发完毕。将此煎熬物浇入 3．3 毫升糖块模子中，冷却至室温即可得到 4 克重的糖锭，每粒糖块含 30 毫克的咖啡因和 30 毫克的阿司

匹林。

实施方案三：

将咖啡因与微晶纤维素用等量递增法混匀，再与预胶化淀粉混合均匀，加入5%PVPK30 溶液制成软材，过筛制粒干燥或直接用一步制粒机制粒。将阿司匹林、乙基纤维素微晶纤维素，淀粉分别过筛后混合均匀。以 1.5%乙基纤维素乙醇溶液制成软材，再将其过 16 目筛制成湿颗粒。干燥。再将咖啡因颗粒、羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁加入颗粒中混匀，压片，片芯用欧巴代包衣液包衣。得薄膜衣片。

实施方案四：

(1)将 100mg 阿司匹林，30mg 咖啡因， 52mg 乙基纤维素，72 mg 微晶纤维素，35 mg 淀粉分别过 80 目筛后混合均匀。

(2)以 1．5%乙基纤维素乙醇溶液为粘合剂，将上述混合物制成软材，再将其过 16 目筛制成湿颗粒。

(3)将上述湿颗粒于 50℃通风干燥，经 16 目筛整粒，80 目筛筛细粉后加入已过 80 目筛的羧甲基淀粉钠 13.5mg，硬脂酸镁 2.8mg，混合均匀，压片。