



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102100883 A

(43) 申请公布日 2011.06.22

(21) 申请号 200910263155.3 *A61P 1/04* (2006.01)

(22) 申请日 2009.12.17 *A61P 1/08* (2006.01)

(71) 申请人 苏州知微堂生物科技有限公司 *A61P 1/16* (2006.01)

地址 215125 江苏省苏州市工业园区星湖街 *A61P 1/12* (2006.01)

218 号生物纳米科技园 A3 楼 326 单元 *A61P 1/00* (2006.01)

申请人 杨洪舒 *A61P 9/10* (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

(72) 发明人 杨洪舒

(51) Int. Cl.

A61K 36/9068 (2006.01)

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

一种理中汤整合型新剂型制备技术

(57) 摘要

本发明涉及一种理中汤整合型新剂型制备技术,其有效成分的原料组成按重量配比为:人参 9 份、白术 9 份、炙甘草 9 份、干姜 9 份。其生产过程包括:醇水提取、超声波粉碎提取、微波萃取、喷雾干燥、纳米研磨、纳米粒制备等。本发明注重纳米中药多协同、多靶向作用等优点。工业化生产后,可大幅减少生产成本,提高产品质量,可使药物的靶向性、缓控释性更强。制成膜剂后也可在人体皮肤贴敷、透皮吸收治疗。

1. 一种理中汤整合型新剂型制备技术,其特征在于:该整合型新剂型有效成分的原料及重量配比——

人参 9 份、白术 9 份、炙甘草 9 份、干姜 9 份。其中,所述各中药富含有机锌、有机硒等一种或多种微量元素。

2. 根据权利要求 1 所述的一种理中汤整合型新剂型制备技术,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,并可根据不同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原料药,也包括在其基础上制备添加其他不影响其所治疾病,而只是使其疗效更好的原料药。

3. 根据权利要求 1、2 所述的一种理中汤整合型新剂型制备技术,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、清蛋白和淀粉及其衍生物、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、聚乳酸及氰基丙烯酸酯、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)、甾体类(胆固醇等)、聚乙二醇、蜡类(微晶石蜡,鲸酯蜡)、红细胞、蒙脱石、膨润土等中的一种或多种。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理中汤整合型新剂型制备技术,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、注射剂、膏剂、口服溶液剂、缓释片剂、控释片剂。

5. 根据权利要求 1 或 2 或 3 或 4 任意一项所述的一种理中汤整合型新剂型制备技术,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、药动、毒理等指标,采用药物纳米粉体、微米粉体、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载体联合使用。并可根据需要将其一种或多种进行混合。

6. 一种理中汤整合型新剂型制备技术,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% 的人参微米粉用 6-12 倍量的 30% --90% 醇水溶液混合浸泡 1-2 天,回流提取 3 次,同时提取水溶性、醇溶性、酯溶性三种有效药物成份,回收酒精,得提取物以备用。

步骤三:取 60% 的白术微米粉,采用自主研发的高频超声波分散粉碎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,得中药提取物以备用。

步骤四:取 60% 的炙甘草、干姜微米粉,采用球磨机研磨 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,得中药浸膏或水煎浓缩液以备用。

步骤六：将步骤二、步骤三、步骤四所得中药萃取物、纳米粉根据不同需要及药性、药理的不同，按最新版《中国药典》中制剂标准相应规范要求分别采用层离、大孔吸附、凝胶分子筛选、膜分离、超速离心等技术进行制备，得不同药物单体、有效部位、有效物质等药物原料。

步骤七：将上述所得药物原料采用不同的药物辅料按最新版《中国药典》中制剂部分标准规范和《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、双螺旋挤压法、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。

步骤八：按《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、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、微胶囊等原料药中的一种或多种进行混合。

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。也可以按最新版的《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 所述的一种理中汤整合型新剂型制备技术，其特征在于：所述步骤一、步骤二、步骤三中用到的中药粉碎和提取方法，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 所述的一种理中汤整合型新剂型制备技术，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，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、更先进的制备方法和技术。

9. 根据权利要求 8 所述的一种理中汤整合型新剂型制备技术，其特征在于：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、更先进的制备方法和技术。

10. 根据权利要求 9 所述的一种理中汤整合型新剂型制备技术，其特征在于：其关键点是根据原料药的纳米粒径不同和药性及使用载体的不同，可产生不同的靶向性和缓控释性。

一种理中汤整合型新剂型制备技术

技术领域

[0001] 本发明涉及一种理中汤整合型新剂型,本发明还涉及一种理中汤整合型新剂型制备技术。

背景技术

[0002] 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。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。针对我国国情,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。

[0003] 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,对加速中药新药开发研究速度,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。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,这些新物质能对全方产生增效、减毒或改性等药效作用。

[0004] 理中汤源于汉代张仲景的《伤寒论》,由人参、干姜、白术、炙甘草组成。方中以辛热之干姜为君,温中焦脾胃而祛里寒;人参大补元气,助运化而正升降,为臣药,补气益脾;佐以白术健脾燥湿以促进脾阳健运,使以炙甘草益气和中补土调和诸药。诸药合用,使中焦重振,脾胃健运,升清降浊机能得以恢复,则吐泻腹痛可愈。·《伤寒论后辨》:阳之动,始于温,温气得而谷精运,谷气升而中气贍,故名曰理中。实以燮理之功,予中焦之阳也。若胃阳虚,即中气失宰,膈中无发宣之用,六腑无洒陈之功,犹如釜薪失焰,故下至清谷,上失滋味,五脏凌夺,诸症所由来也。参、术。炙草,所以固中州,干姜辛以守中,必假之以焰釜薪而腾阳气。是以谷入于阴,长气于阳,上输华盖,下摄州都,五脏六腑皆以受气矣。此理中之旨也。《温病条辨》:理中汤温中散寒,人参、甘草,胃之守药;白术、甘草;脾之守药;干姜能通能守,上下两泄者,故脾胃两守之;且守中有通,通中有守,以守药作通用,以通药作守用。《伤寒寻源》:盖理中者,理中焦之寒也。寒在胃上,取丸药之缓,逗留于上,以温胃而散寒;若寒胜热之霍乱,利在急温,则不宜丸而宜汤。缓宜丸,急宜汤,此先圣之成法,不可紊也。本方主治中焦脾胃虚寒所致的阳虚失血证,自利不渴,呕吐腹痛,腹满不食及中寒霍乱,阳虚失血,如吐血、便血或崩漏,胸痞虚证,胸痛彻背,倦怠少气,四肢不温。现用于急、慢性胃炎,胃窦炎、溃疡病、胃下垂、慢性肝炎、小儿慢惊、胸痹、病后喜唾、呕吐、腹泄、胃脘痛等疾病。

[0005] 现代药理实验表明:干姜甲醇或醚提取物有镇静,镇痛,抗炎,止呕及短暂升高血压的作用;水提取物或挥发油能明显延长大鼠实验性血栓形成时间;干姜醇提取物及其所含姜辣素和姜辣烯酮有显著灭螺和抗血吸虫作用。干姜醇提取物能明显增加大鼠肝脏胆汁分泌量。人参具有抗体克作用,能兴奋垂体-肾上腺皮质系统,提高应激反应能力,对高级神经活动的兴奋和抑制过程均有增强作用,能增强神经活动过程的灵活性,有抗疲劳,促进蛋白质、RNA、DNA 的合成,促进造血系统功能,调节胆固醇代谢等作用,能增强机体免疫功能,能增强性腺功能,有促性腺激素样作用,能降低血糖。此外,尚有抗炎、抗过敏、抗利尿及

抗肿瘤等多种作用。白术对肠管活动有双向调节作用,当肠管兴奋时呈抑制作用,而肠管抑制时则呈兴奋作用,有防治实验性胃溃疡的作用。能明显促进小肠蛋白质的合成,能促进细胞免疫功能,有一定提升白细胞作用,还能保肝、利胆、利尿、降血糖、抗血凝、抗菌、抗肿瘤。甘草提取物甘草酸单铵盐、甘草酸二铵等有显著的抗病毒、抗肿瘤和抗炎作用。可广泛用于多种癌症治疗和病毒治疗等。理中汤能降低胃液中游离盐酸浓度,从而减轻对膜的浸蚀和减少胃蛋白酶激活,对溃疡发生起到了保护作用;理中汤还能促进醋酸型胃溃疡愈合,说明它能够促使粘膜细胞再生修复。因此,理中汤既能抑制攻击因子,又能强化防御因子,通过两方面综合作用发挥其抗溃疡作用。

[0006] 进一步来看,本发明是整合了中医、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。注重中药的不同纳米载体剂型制备技术联合使用。这些必将推动我国中药产业的发展。

[0007] 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“理中汤整合型新剂型”领域的空白,产品具有靶向分布广等优点,研发达到了世界领先水平。国内外无相同或类似的产业化报道。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。

发明内容:

[0008] 本发明的目的就是为了解决现有技术中存在的上述问题,提供一种理中汤整合型新剂型制备技术。

[0009] 本发明的目的通过以下技术方案来实现:

[0010] 一种理中汤整合型新剂型制备技术,其中:该整合型新剂型有效成分的原料及重量配比——

[0011] 人参9份、白术9份、炙甘草9份、干姜9份。

[0012] 其中,所述的各中药富含有机锌、有机硒等一种或多种微量元素。

[0013] 上述的一种理中汤整合型新剂型制备技术,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,并可根据不同需要将一种或多种进行混合。所述的原料药不仅是所述范围内的上述原料药,也包括在其基础上制备添加其他不影响其所治疾病,而只是使其疗效更好的原料药。

[0014] 进一步地,上述的一种理中汤整合型新剂型制备技术,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、清蛋白和淀粉及其衍生物、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、聚乳酸及氰基丙烯酸酯、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)、甾体类(胆固醇等)、聚乙二醇、蜡类(微晶石蜡,鲸酯蜡)、红细胞、蒙脱石、膨润土中的一种或多种。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。

[0015] 更进一步地,上述的一种理中汤整合型新剂型制备技术,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、注射剂、膏剂、口服溶液剂、缓释片剂、控释片剂。

[0016] 再进一步地,上述的一种理中汤整合型新剂型制备技术,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、药动、毒理等指标,采用药物纳米粉体、微米粉体、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载体联合使用。并可根据需要将其一种或多种进行混合。

[0017] 一种理中汤整合型新剂型制备技术,其包括以下步骤:

[0018] 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。

[0019] 步骤二:取 60% 的人参微米粉用 6-12 倍量的 30% -90% 醇水溶液混合浸泡 1-2 天,回流提取 3 次,同时提取水溶性、醇溶性、酯溶性三种有效药物成份,回收酒精,得提取物以备用。

[0020] 步骤三:取 60% 的白术微米粉,采用自主研发的高频超声波分散粉碎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,得中药提取物以备用。

[0021] 步骤四:取 60% 的炙甘草、干姜微米粉,采用球磨机研磨 4-16 个小时,得粒径分布为 50-1000 纳米的纳米粉,备用。

[0022] 步骤五: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,得中药浸膏或水煎浓缩液以备用。

[0023] 步骤六:将步骤二、步骤三、步骤四所得中药萃取物、纳米粉根据不同需要及药性、药理的不同,按最新版《中国药典》中制剂标准相应规范要求分别采用层离、大孔吸附、凝胶分子筛选、膜分离、超速离心等技术进行制备,得不同药物单体、有效部位、有效物质等药物原料。

[0024] 步骤七:将上述所得药物原料采用不同的药物辅料按最新版《中国药典》中制剂部分标准规范和《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、双螺旋挤压法、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。

[0025] 步骤八：按《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、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、微胶囊等原料药中的一种或多种进行混合。

[0026] 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。也可以按最新版的《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。

[0027] 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。

[0028] 上述的一种理中汤整合型新剂型制备技术，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，所述的不仅指上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、更先进的粉碎方法、提取方法和技术。

[0029] 进一步地，上述的一种理中汤整合型新剂型制备技术，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，所述的不仅指上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、更先进的制备方法和技术。

[0030] 更进一步地，上述的一种理中汤整合型新剂型制备技术，其中：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等原料药，所述的不仅指上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、更先进的制备方法和技术。

[0031] 再进一步地，上述的一种理中汤整合型新剂型制备技术，其中：其关键点是根据原料药的纳米粒径不同和药性及使用载体的不同，可产生不同的靶向性和缓控释性。

[0032] 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：

[0033] 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“理中汤整合型新剂型”领域的空白，产品具有靶向分布广等优点，研发达到了世界领先水平。国内外无相同或类似的产业化报道。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。

[0034] 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。本配方各种中药纳米粒径大部分为 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。突破了中医传统的君臣佐使配伍理论,是中药传统配伍理论和中医药剂学的革新和典范,为中为西用,西为中用提出了一个切实可行有效的新型配伍方案。是具有实质性的技术突破和中西医结合理论突破。必将为传统中医提升科技含量和中医改革起着重要的示范作用。也必将推动我国中药产业的发展。

[0035] 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

[0036] 一种理中汤整合型新剂型制备技术,其特别之处在于:制成有效成分的原料组成按重量配比为——

[0037] 人参 9 份、白术 9 份、炙甘草 9 份、干姜 9 份。

[0038] 进一步来看,本发明的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中药粉,以此加强其不明有效物质群之治疗作用;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,以此来证实和加强中药的化学物质的药理、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、缓控释性强等效果,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。

[0039] 本发明的生产方法,包括以下步骤: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% 的人参微米粉用 6-12 倍量的 30% -90% 醇水溶液混合浸泡 1-2 天,回流提取 3 次,同时提取水溶性、醇溶性、酯溶性三种有效药物成份,回收酒精,得提取物以备用。取 60% 的白术微米粉,采用自主研发的超声波分散粉碎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，得中药提取物以备用。取 60% 的炙甘草、干姜微米粉，采用球磨机研磨 4-16 个小时，得到粒径分布为 50-1000 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，得中药浸膏或水煎浓缩液以备用。将上述所得中药萃取物、纳米粉根据不同需要及药性、药理的不同，按最新版《中国药典》中制剂标准相应规范要求分别采用层离、大孔吸附、凝胶分子筛选、膜分离、超速离心等技术进行制备，得不同药物单体、有效部位、有效物质等药物原料。将上述所得药物原料采用不同的药物辅料按最新版《中国药典》中制剂部分标准规范和《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、双螺旋挤压法、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《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各原料药中的一种或多种进行混合。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。也可以按最新版的《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。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。

[0040] 【实施例一】

[0041] 按前述方法制备以下原料药：

[0042] 浸膏、纳米粒、微胶囊、毫微粒。

[0043] 其制成有效成分的原料组成按重量配比为——

[0044] 人参 9 份、白术 9 份、炙甘草 9 份、干姜 9 份。

[0045] 其制造过程如下：

[0046] 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，采用最新版《中国药典》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。

[0047] 【实施例二】

[0048] 按前述方法制备以下原料药：

[0049] 水煎浓缩液、纳米脂质体、纳米乳、微乳、纳米混悬液。

[0050] 其制成有效成分的原料组成按重量配比为——

[0051] 人参 9 份、白术 9 份、炙甘草 9 份、干姜 9 份。

[0052] 其制造过程如下：

[0053] 在 GMP10000 级洁净室里将水煎浓缩液、纳米脂质体、纳米乳、微乳、纳米混悬液按 5：1：1：2：1 比例进行混合后，采用最新版《中国药典》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。

[0054] 〔实施例三〕

[0055] 按前述方法制备以下原料药：

[0056] 浸膏、固体脂质纳米粒、纳米乳。

[0057] 其制成有效成分的原料组成按重量配比为——

[0058] 人参 9 份、白术 9 份、炙甘草 9 份、干姜 9 份。

[0059] 其制造过程如下：

[0060] 在 GMP10000 级洁净室里将浸膏、固体脂质纳米粒、纳米乳按 4：3：3 比例进行混合后，采用最新版《中国药典》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，含药量为 1.2-5 克，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。

[0061] 通过上述文字描述可以看出，本发明的整合型新剂型和制备技术及其生产方法，其具有实质的创新性和突破性进展是已找出纳米中药复方中西医理论相结合的关键点：本发明中：单体、有效部位、纳米粒载体等可谓是奇、是细小、是阴。中医整体观念思想、中药浸膏、水煎浓缩液等可谓为正、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。本发明制备出的各种中药纳米粒径大部分为 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、磁性纳米粒、免疫纳米粒、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。突破了中医传统的君臣佐使配伍理论，是中药传统配伍理论和中医药剂学的革新和典范，为中为西用，西为中用提出了一个切实可行有效的新型配伍方案。是具有实质性的技术突破和中西医结合理论突破。必将为传统中医提升科技含量和中医改革起着重要的示范作用。

[0062] 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“理中汤整合型新剂型”领域的空白，产品具有靶向分布广等优点，研发达到了世界领先水平。国内外无相同或类似的产业化报道。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。